

Pooperacyjne zmiany endokrynologiczne u psów i kotów. Część I. Stres chirurgiczny i zaburzenia metaboliczne

Olga Gójska-Zygner, Daria Orzeł, Katarzyna Jaworska

z Labros – Specjalistycznej Przychodni Weterynaryjnej w Warszawie

Post-operative endocrine changes in dogs and cats. Part I. Surgical stress and metabolic disorders

Gójska-Zygner O., Orzeł D., Jaworska K., Labros-Specialized Veterinary Surgery in Warsaw

Surgery in animals, like in humans, leads to endocrine changes in postoperative period. They result from both, massive surgical stress and drugs used in anaesthesiology. In the first part of this review, the authors described metabolic disorders in patients caused by surgical stress. The second part will present changes in hormones' secretion related to the use of anaesthetic and analgetic drugs, which are common in veterinary practice however, surgical stress may also contribute to these endocrine phenomena.

Keywords: surgical stress, endocrine changes, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, protein metabolism, electrolyte changes.

Przeprowadzane u psów i kotów zabiegi chirurgiczne, podobnie jak u ludzi, w zależności od rodzaju operacji prowadzą do wystąpienia przejściowych lub trwałych zmian endokrynologicznych, które mają wpływ na pooperacyjny stan zwierzęcia i dalsze postępowanie, a czasem wręcz dożywnie stosowanie terapii farmakologicznej w przypadku usunięcia niektórych narządów. Na wystąpienie zmian hormonalnych, oprócz przeprowadzanej interwencji chirurgicznej, wpływa również typ zastosowanego znieczulenia oraz wybór leków anestetycznych (1).

Zabiegi chirurgiczne prowadzące do wystąpienia zmian endokrynologicznych można podzielić na dwie grupy, takie jak operacje usunięcia gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz operacje niedotyczące bezpośrednio tych gruczołów. W pierwszej części artykułu zostaną opisane zmiany metaboliczne spowodowane operacją.

Metabolizm węglowodanów

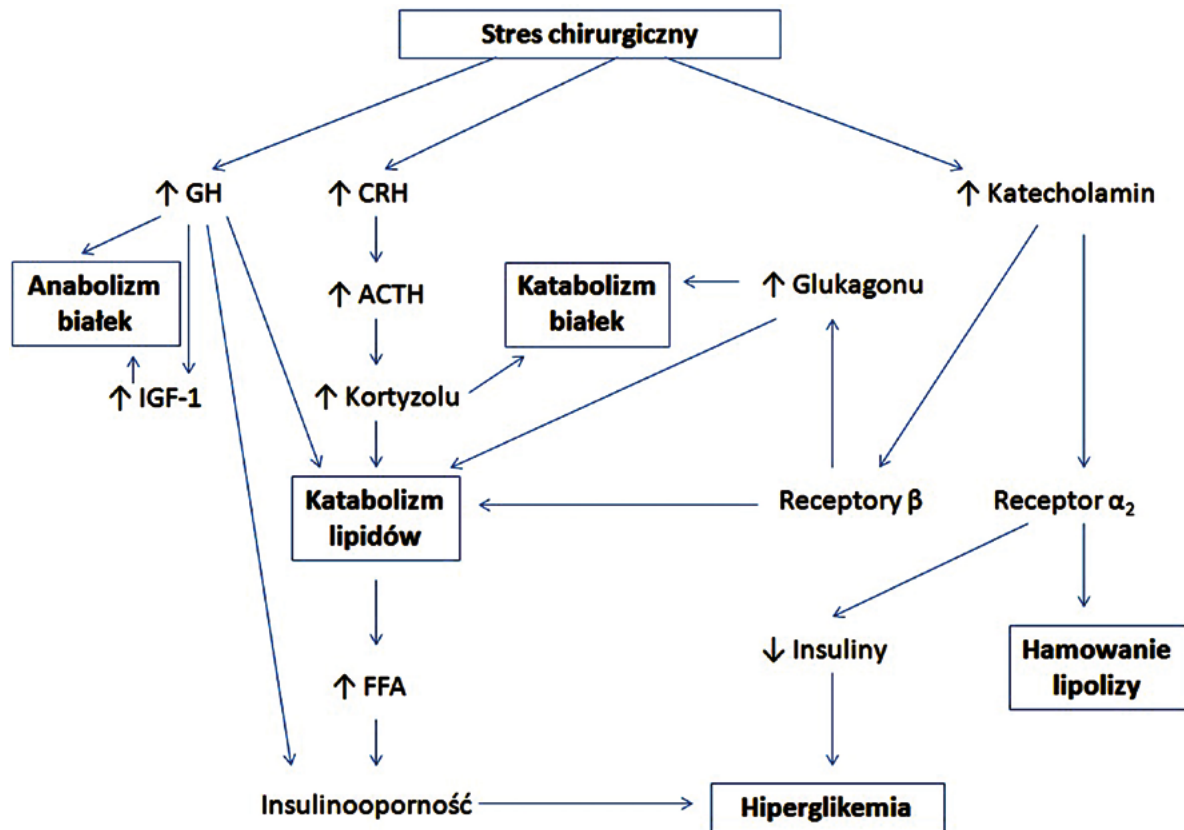
Interwencja chirurgiczna z założenia jest metodą inwazyjną prowadzącą do wystąpienia stresu, nazywanego w tym przypadku stresem chirurgicznym lub stresem operacyjnym, który przekłada się na zmiany metaboliczne, zwłaszcza w zakresie węglowodanów i białek (ryc. 1). Główne zmiany hormonalne dotyczą działania osi podwzgórze – przysadka – nadnercza (1, 2, 3). Zabieg chirurgiczny powoduje wzrost wydzielania ACTH (kortykotropina), czego efektem jest zwiększone wydzielanie kortyzolu. Jednak podczas zabiegu chirurgicznego oś podwzgórze – przysadka jest stale aktywowana przez nerwy wstępujące z obszaru

postępowania operacyjnego. W związku z tym zaburzony jest mechanizm sprzężenia zwrotnego ujemnego, którego efektem powinno być hamowanie wydzielania kortyzolu (4). Zwiększone wydzielanie tego hormonu prowadzi do rozwoju hiperglikemii, która w okresie pooperacyjnym jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zakażeń w obrębie ran pooperacyjnych oraz innych powikłań (5). Należy jednak zaznaczyć, że u ludzi, jak i psów czy kotów, po zabiegu chirurgicznym może wystąpić zarówno hiper-, jak i hipoglikemia, co uwarunkowane jest między innymi różnymi chorobami (6, 7, 8, 9, 10, 11).

Ata i wsp. (12) zbadali poziom glukozy we krwi u 1561 osób w okresie pooperacyjnym, z czego u ponad połowy pacjentów w ciągu 12 godzin od przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Autorzy tych badań wykazali, że ryzyko rozwoju zakażenia w obszarze postępowania chirurgicznego przy poziomie glikemii w przedziale 111–140 mg/dl wzrasta 3,6-krotnie względem osób z glukozą mniejszą lub równą 110 mg/dl, natomiast u osób ze stężeniem glukozy powyżej 220 mg/dl ryzyko rozwoju zakażeń pooperacyjnych wzrastało już ponad 12-krotnie (12).

Hiperglikemia pooperacyjna jest zjawiskiem występującym bardzo często. Przykładowo Preissig i wsp. (13) stwierdzili poziom glukozy we krwi powyżej 140 mg/dl u 84% dzieci po operacjach kardiologicznych. Natomiast Fiorillo i wsp. (14) podwyższone stężenie glukozy we krwi rozpoznali u ponad 55% operowanych dorosłych. W przypadku zwierząt hiperglikemię pooperacyjną rozpoznano u 44% kociąt po gonadektomii (9). Zjawisko powszechne jest również u psów. U szceniąt w wieku od 2 do 6 miesięcy po operacji usunięcia gonad mediana dla stężenia glukozy we krwi wynosiła 164 mg/dl, natomiast środkowy przedział 50% populacji wynosił od 97 do 227 mg/dl (10).

Pooperacyjna hiperglikemia związana jest nie tylko ze wspomnianymi zakażeniami w obszarze rany chirurgicznej i wydłużeniem jej gojenia, ale również z innymi powikłaniami, takimi jak zakażenia w innych niż operowanych miejscach (np. zakażenia układu moczowego), rozwojem posocznicy i wstrząsu septycznego, zapaleniem płuc i niewydolnością oddechową, zawałem mięśnia sercowego oraz ostrą niewydolnością nerek. Te powikłania powodują wzrost kosztów leczenia oraz wydłużenie hospitalizacji (15, 16). Również u psów poddanych operacji kraniotomii wykazano, że pooperacyjny wzrost stężenia glukozy związany był z dłuższą hospitalizacją (17). Wykazano również, że rozwijająca się po operacji hiperglikemia związana jest ze zwiększonym ryzykiem zgonu (18, 19, 20, 21).



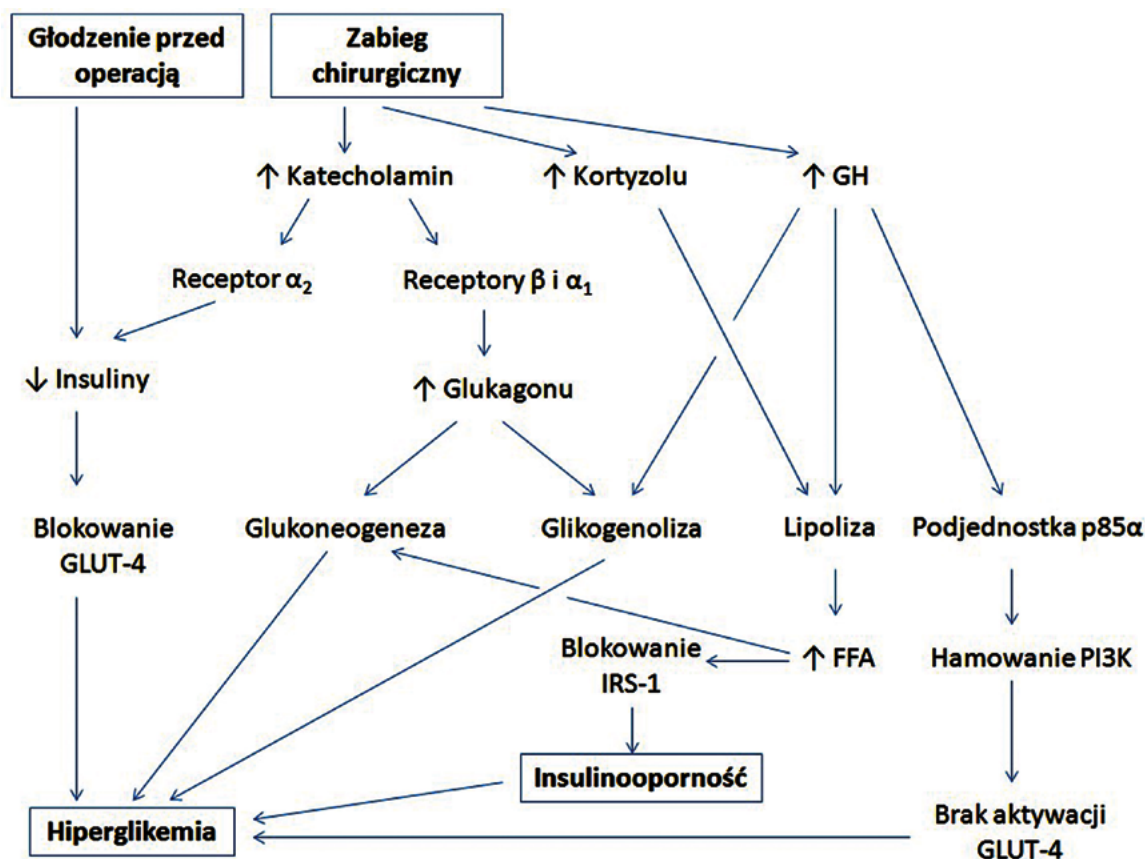
Ryc. 1. Zmiany hormonalne spowodowane stresem chirurgicznym (GH – hormon wzrostu, IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostowy 1, CRH – kortykoliberyna, ACTH – kortykotropina, FFA – wolne kwasy tłuszczowe)

Równocześnie ze zwiększonym wydzielaniem kortyzolu przez korę nadnerczy po interwencjach chirurgicznych z rdzenia tych gruczołów uwalniane są katecholaminy, które poprzez receptory α_2 -adrenergiczne hamują wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki (ryc. 2). W tym samym czasie na skutek działania katecholamin na receptory β -adrenergiczne oraz α_1 -adrenergiczne komórek α trzustki dochodzi do zwiększonego wydzielania glukagonu stymulującego glukoneogenezę i glikogenezę. Zmiany te, a zwłaszcza obniżenie stężenia insuliny, również przyczyniają się do rozwoju hiperglikemii (4, 22, 23). Hirose i wsp. (24) wykazali jednak, że również aktywacja receptora α_2 -adrenergicznego ma pewien wpływ na wzrost wydzielania glukagonu, najprawdopodobniej za pośrednictwem podtypu receptora α_{2A} .

W utrzymywaniu się hiperglikemii na skutek zabiegu chirurgicznego bierze również udział rozwijająca się po operacji insulinooporność, która może trwać nawet przez kilka tygodni, natomiast jej nasilenie związane jest z inwazyjnością samego zabiegu (25, 26, 27). Wystąpienie zjawiska pooperacyjnej insulinooporności związane jest z wewnątrzkomórkowym blokowaniem aktywacji regulowanego insuliną transportera glukozy typu 4 (GLUT-4) w mięśniach poprzecznie prążkowanych i tkance tłuszczowej, na co ma wpływ zmniejszone wydzielanie insuliny (27, 28). U ludzi wykazano, że stosowanie przed operacją infuzji dożylniej z glukozą, a nawet doustne podawanie płynów bogatych w węglowodany obniża nasilenie insulinooporności w porównaniu do pacjentów

operowanych tradycyjnie na czczo. Podanie przed operacją glukozy lub węglowodanów powoduje wydzielanie insuliny, a w konsekwencji aktywację i przemieszczenie do błony komórkowej GLUT-4 (29, 30, 31). Z kolei głodzenie przed operacją prowadzi do supresji GLUT-4 i zatrzymywania go wewnątrzkomórkowo, co wynika z obniżonego stężenia insuliny, prowadząc w ten sposób do wystąpienia pooperacyjnej insulinooporności, a ta z kolei ma swój udział w rozwoju pooperacyjnej hiperglikemii (28, 30, 32). Warto dodać, że również aktywność fizyczna poprzez skurcze mięśni aktywuje przemieszczanie GLUT-4 z wnętrza komórki do błony komórkowej (28).

Weledji i wsp. (33) wykazali, że doustne podawanie klarownych płynów zawierających węglowodany na trzy godziny przed znieczuleniem do zabiegu jest bezpieczne i efektywne w redukcji pooperacyjnej hiperglikemii oraz zakażeń. Z badań wykluczono jednak osoby z cukrzycą. Gustafsson i wsp. (34) wykazali natomiast już wcześniej, że doustne stosowanie płynów węglowodanowych trzy godziny przed znieczuleniem ogólnym u chorych z cukrzycą typu 2 jest bezpieczne i obniża ryzyko hiperglikemii. Należy jednak zaznaczyć, że opisano przypadek 57-letniej kobiety z nieprawidłowo kontrolowaną cukrzycą typu 2, u której doustne podanie płynu węglowodanowego przed onkologiczną operacją usunięcia macicy spowodowało rozwój znacznej hiperglikemii wynoszącej 359 mg/dl (35). Ponadto u tej chorej po operacji wystąpiły wymioty. Zdiagnozowano u niej gastroparę (opóźnione opróżnianie żołądka), najprawdopodobniej gastroparę



Ryc. 2. Zmiany w metabolizmie węglowodanów na skutek głodzenia przedoperacyjnego i stresu chirurgicznego (GH – hormon wzrostu, GLUT-4 – regulowany insuliną transporter glukozy typu 4, IRS-1 – insulin receptor substrate-1, FFA – wolne kwasy tłuszczowe, PI3K – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu)

cukrzycową rozwijającą się na skutek niekontrolowanego poziomu glikemii prowadzącego do neuropatii w obrębie nerwu błędnego, głównie włókien przywspółczulnych odpowiedzialnych za aktywację motoryki żołądka (35, 36).

Według niektórych autorów przed zabiegami chirurgicznymi lub nawet podczas ich trwania należy rozważyć stosowanie infuzji płynów podnoszących poziom glukozy, co ma zwiększyć wydzielanie insuliny prowadzące do aktywacji GLUT-4 i ograniczyć w ten sposób pooperacyjny rozwój insulinooporności (26, 27, 29, 37). Część autorów uważa również, że u niektórych ciężko chorych pacjentów nawet niechorujących na cukrzycę w przypadku rozwoju hiperglikemii należy stosować insulinę po zabiegach chirurgicznych (38, 39). Capuano i wsp. (40) wykazali, że intensywne dożylna terapia insuliną po operacjach kardiochirurgicznych redukuje zakażenia pooperacyjne. Pichardo-Lowden i Gabbay (41) podają, że według uzgodnień z 2009 r. Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologów Klinicznych u pacjentów chirurgicznych stężenie glukozy we krwi powinno być utrzymywane w przedziale 140–180 mg/dl, natomiast stężenie glukozy przed posiłkiem powinno wynosić poniżej 140 mg/dl. Sami autorzy rekomendują utrzymywanie stężenia glukozy we krwi w przedziale 100–180 mg/dl (41).

Według wiedzy autorki niniejszego opracowania dotychczas nie ustalono protokołów żywienia przedoperacyjnego u psów i kotów, a postępowanie chirurgiczne w znieczuleniu ogólnym przeprowadzane

jest na czczo. Warto jednak zwrócić uwagę na wyniki badań przeprowadzonych przez greckich lekarzy weterynarii, którzy wykazali, że podawanie psom lekkiego posiłku na trzy godziny przed operacją powodowało istotnie statystycznie rzadsze występowanie refluksu żołądkowo-jelitowego podczas znieczulenia niż w grupie psów, które otrzymywały posiłek na 10 godzin przed planowanym zabiegiem (42). Ponadto wykazano, że podawanie lekkiego posiłku psom na trzy godziny przed znieczuleniem nie powoduje częstszych refluksów żołądkowo-jelitowych niż u psów otrzymujących posiłek 12 godzin przed znieczuleniem (43). Biorąc pod uwagę fakt, że głodzenie przed operacją wpływa na rozwój insulinooporności pooperacyjnej, warto rozważyć skrócenie czasu, jaki upływa od posiłku do zabiegu w znieczuleniu ogólnym. Zaznaczyć jednak należy, że inne wyniki uzyskali szwedzcy lekarze weterynarii, którzy obserwowali większe ryzyko refluksu u psów karmionych 3 godziny przed operacją ortopedyczną w porównaniu do psów karmionych 18 godzin przed zabiegiem (44). Uwzględniając zatem sprzeczne wyniki różnych badań i mając równocześnie na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju pooperacyjnej insulinooporności, wydaje się rozsądne zastosowanie przed operacją infuzji płynów podnoszących poziom glukozy, co stosowano również u ludzi.

Równocześnie ze wzrostem wydzielania przez przysadkę ACTH operacje chirurgiczne prowadzą do zwiększonego uwalniania hormonu wzrostu (GH), a wzrost tej sekrecji skorelowany jest z inwazyjnością

i rozmiarami procedury chirurgicznej. Hormon wzrostu stymuluje wątrobę do produkcji insulinopodobnych czynników wzrostowych (insulin-like growth factors, IGFs), a zwłaszcza IGF-1, nazywanego również somatomedyną C, który jest jednym z czynników odgrywających rolę w gojeniu ran (1, 4, 45, 46). Oprócz wątroby również komórki mięśniowe, chondrocyty czy osteoblasty produkują i uwalniają IGF-1. Hormon ten krąży we krwi w postaci kompleksu złożonego z IGF-1, białka wiążącego czynnik wzrostowy oraz labilnej kwasowo podjednostki, dzięki czemu IGF-1 jest stabilny, a okres jego półtrwania we krwi jest wydłużony. Uwalnianie GH hamowane jest z kolei przez IGF-1. W regulacji wydzielania GH bierze również udział produkowany głównie przez endokrynne komórki X/A-podobne błony śluzowej żołądka hormon grelina, która oprócz pobudzania apetytu oraz regulacji działania żołądka i trzustki, łącząc się z receptorami GHS-R1A komórek somatotropowych przysadki, stymuluje uwalnianie hormonu wzrostu (47, 48, 49). Oprócz anabolicznej roli w gojeniu rany GH wykazuje również działanie kataboliczne poprzez stymulowanie glikogenolizy i lipolizy, natomiast wychwyty glukozy przez komórki jest hamowany, wykazując w ten sposób również działanie antyinsulinowe (1).

Lipoliza spowodowana zwiększonym uwalnianiem GH ma miejsce głównie w tłuszczu trzewnym pod wpływem lipaz aktywowanych przez ten hormon i prowadzi do uwalniania do krążenia wolnych kwasów tłuszczowych, których zwiększone stężenie we krwi prowadzić może do insulinooporności poprzez blokowanie białka IRS-1 (insulin receptor substrate-1) przekazującego sygnał z receptora insulinowego do wnętrza komórki. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych prowadzi również do ich wychwyty przez hepatocyty i stymulacji glukoneogenezy, a ponadto wpływa na hamowanie uwalniania GH z przysadki (50, 51, 52).

Z kolei wychwyty glukozy przez komórki hamowany jest poprzez blokowanie GLUT-4, do którego aktywacji potrzebne jest uruchomienie wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K). Ta ścieżka sygnałowa z kolei hamowana jest przez podjednostkę $p85\alpha$ PI3K. Podjednostka ta natomiast aktywowana jest w wyniku działania GH. W związku z tym zwiększone wydzielanie GH, podobnie jak głodzenie przed operacją, hamuje GLUT-4, a co za tym idzie, przyczynia się, wraz ze wspomnianą wcześniej stymulacją glikogenolizy, do hiperglikemii i rozwoju insulinooporności, choć w przypadku pooperacyjnego wzrostu wydzielania GH jego znaczenie w rozwoju oporności na insulinę jest mniejsze niż głodzenie przedoperacyjne i aktywacja osi podwzgórze – przysadka – nanercza (4, 50, 53, 54).

Hiperglikemia pooperacyjna jest zatem główną cechą zmienionego chirurgicznie metabolizmu węglowodanów, a jej nasilenie jest skorelowane z inwazyjnością i rozległością przeprowadzanego zabiegu. Wysokie stężenie glukozy (u ludzi > 216 mg/dl) nie tylko upośledza gojenie rany pooperacyjnej, ale również zwiększa ryzyko zakażeń i wystąpienia innych powikłań pooperacyjnych (4).

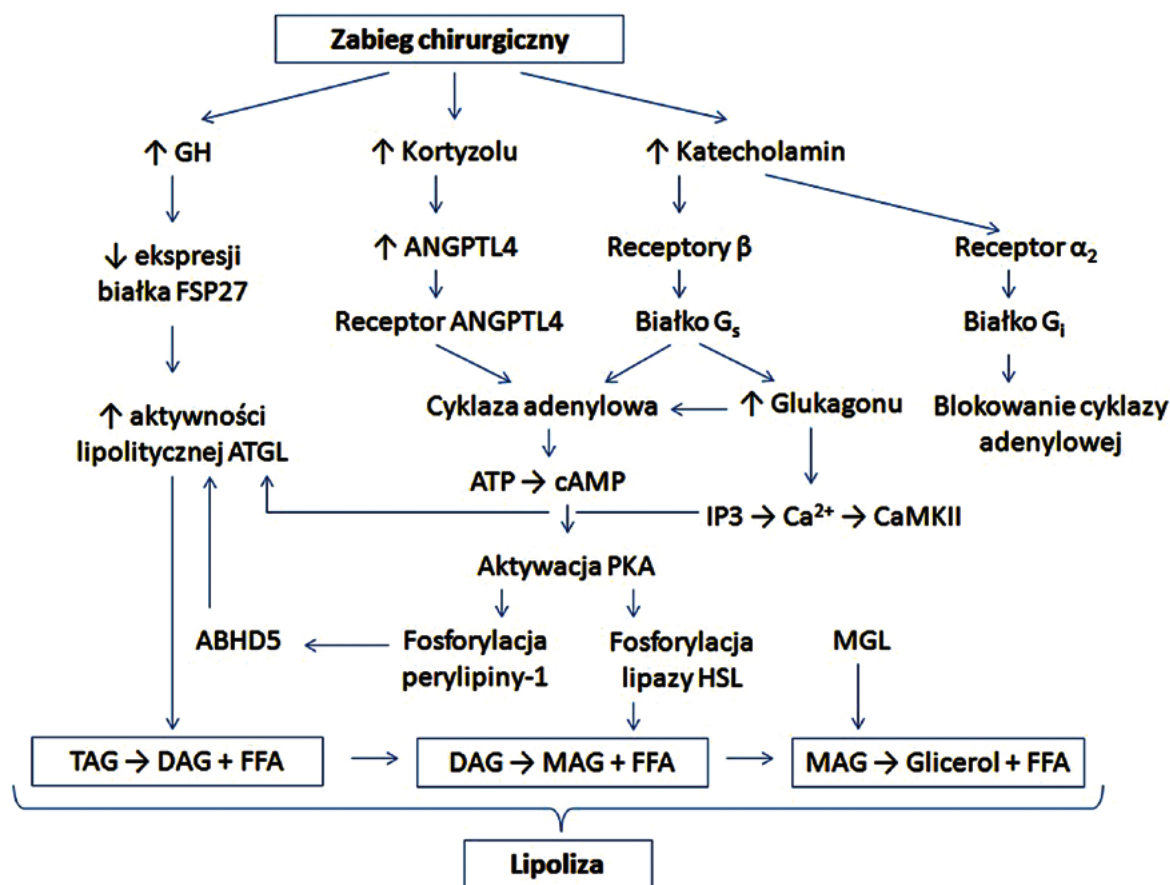
Metabolizm lipidów

Jak wcześniej wspomniano, zwiększone wydzielanie GH prowadzi do lipolizy i uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych. Wykazano, że hormon wzrostu, działając na adipocyty, prowadzi do zmniejszenia ekspresji białka FSP27 (fat specific protein 27). Białko to z kolei blokuje lipolityczną funkcję enzymu ATGL (adipose triglyceride lipase). Zatem obniżenie ekspresji FSP27 na skutek działania hormonu wzrostu zwiększa z kolei lipolityczną aktywność ATGL, prowadząc w ten sposób do hydrolizy trójglicerydów, z których uwalniane są wolne kwasy tłuszczowe i diacyloglicerole (ryc. 3). Z nich z kolei uwalniane są na skutek działania enzymu HSL (hormone sensitive lipase; lipaza hormonozależna) wolne kwasy tłuszczowe i monoacyloglicerole, a wreszcie w wyniku działania lipazy monoacyloglicerolu (MGL) uwalniane są wolne kwasy tłuszczowe i glicerol, który jest substratem w procesie wątrobowej glukoneogenezy (55, 56, 57, 58).

Niezależnie od działania hormonu wzrostu lipoliza pooperacyjna spowodowana jest również zwiększonym wydzielaniem kortyzolu i katecholamin (4, 58). Katecholaminy, działając na tkankę tłuszczową, mogą zarówno powodować lipolizę, jak również ją hamować. Te przeciwstawne mechanizmy działania wynikają z rodzaju receptorów adrenergicznych, na które działają katecholaminy, przekazując dalej sygnał stymulujący lub hamujący za pośrednictwem białek G, które należą do grupy białek będących molekularnymi przełącznikami przekazującymi sygnał wewnątrzkomórkowo stymulując (G_s) lub hamując (G_i) dalszy proces (58, 59).

Działanie adrenaliny i noradrenaliny na receptory β -adrenergiczne aktywuje lipolizę, działając poprzez białko G_s , które reaguje z enzymem cyklazą adenylową przekształcającą ATP do cAMP aktywującego enzym białkową kinazę A (PKA, protein kinase A). PKA z kolei prowadzi do fosforylacji perylipiny-1 (białko pokrywającego kropelki tłuszczu w adipocytach) oraz lipazy HSL. Fosforylacja HSL powoduje przemieszczenie tego enzymu z cytozolu do powierzchni kropelek tłuszczu i hydrolizy diacylogliceroli, natomiast fosforylacja perylipiny-1 prowadzi do uwolnienia białka ABHD5 (α/β -hydrolase domain-containing 5) będącego ko-aktywatorem lipazy ATGL. W ten sposób zapoczątkowana zostaje kaskada przekształcania trójglicerydów do diglicerydów i dalej monoglicerydów z uwalnianiem przy każdym przekształceniu wolnych kwasów tłuszczowych (58, 60). Jak już wcześniej wspomniano, monoacyloglicerole hydrolizowane są przy udziale lipazy MGL, która najprawdopodobniej nie wykazuje aktywności względem tri- i diacylogliceroli. Nie jest również aktywowana hormonalnie, a jej działanie jest konsekwencją kaskady hydrolizy lipidów (58).

Działanie katecholamin na receptor α_2 -adrenergiczny adipocytów hamuje lipolizę poprzez białko G_i , blokując cyklazę adenylową, czego skutkiem jest zahamowanie wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej prowadzącej do rozkładu triacylogliceroli i uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (58). Podobnie hamowanie lipolizy spowodowane jest przez insulinę,



Ryc. 3. Zmiany w metabolizmie lipidów na skutek stresu chirurgicznego (GH – hormon wzrostu, FSP27 – Fat Specific Protein 27, ANGPTL4 – białko angiopoetynopodobne 4, ATGL – adipose triglyceride lipase, ATP – adenosynotryfosforan, cAMP – cykliczny adenosynomonofosforan, IP3 – trifosforan inozytolu, CaMKII – zależna od kalmodyliny kinaza II, PKA – białkowa kinaza A, ABHD5 – α/β-hydrolase domain-containing 5, HSL lipaza hormonozależna, MGL – lipaza monoacyloglicerolu, TAG – triacyloglicerole, DAG – diacyloglicerole, MAG – monoacyloglicerole, FFA – wolne kwasy tłuszczowe)

która blokuje powstawanie cAMP i dalszą fosforylację lipazy HSL. Insulina obniża również aktywność lipazy ATGL, natomiast zwiększa aktywność enzymu adiponutryny (PNPLA3), która z jednej strony wykazuje aktywność hydrolityczną względem tri-, di- i monoacylogliceroli, z drugiej natomiast ogranicza aktywność lipazy ATGL (55, 61). Jak jednak już wcześniej wspomniano, pooperacyjne wydzielanie insuliny jest obniżone (4). A zatem niskie stężenie insuliny zwiększa aktywność ATGL oraz obniża aktywność adiponutryny. Ponadto głodzenie przed operacją, podobnie jak niskie wydzielanie insuliny, wpływa na wzrost aktywności ATGL i obniżenie aktywności adiponutryny (55).

U ludzi receptory α_2 -adrenergiczne przeważają liczbowo receptory β -adrenergiczne w adipocytach tkanki podskórnej brzucha i ud, natomiast w trzewnej tkance tłuszczowej liczba jednych i drugich receptorów jest taka sama (62). Zhang i wsp. (63) wykazali, że przewlekłe podwyższone stężenie insuliny (typowe dla insulinooporności i cukrzycy typu 2) blokuje aktywowaną β -adrenergicznie białkową kinazę A hamując w ten sposób lipolizę, pomimo że zwiększona jest produkcja cAMP. A zatem w związku z pojawiającą się na skutek zabiegu chirurgicznego trwającą kilka tygodni insulinoopornością można podejrzewać, że możliwe jest hamowanie lipolizy na skutek zablokowania działania β -adrenergicznego w adipocytach

w dalszym okresie pooperacyjnym, gdy nastąpi zwiększenie wydzielania insuliny.

Wykazano również, że wzrost wydzielania kortyzolu oraz hormonu wzrostu prowadzą do zwiększenia we krwi poziomu białka angiopoetynopodobnego 4 (ANGPTL4), hormonu, który w adipocytach za pośrednictwem receptora dla ANGPTL4 również prowadzi do aktywacji cykazy adenylovej, przekształcającej ATP do cAMP, co w konsekwencji powoduje lipolizę (58).

Uwalniane wolne kwasy tłuszczowe przy podwyższonym stężeniu glukagonu, z równoczesnym obniżonym stężeniem insuliny, ulegają utlenianiu, w wyniku czego w wątrobie powstają ciała ketonowe stanowiące substrat energetyczny dla mięśnia sercowego i mózgu (4, 64). Warto również zaznaczyć, że sam glukagon przy obniżonym stężeniu insuliny oprócz stymulacji ketogenezy również sprzyja lipolizie (65). W hepatocytach glukagon poprzez receptor dla glukagonu prowadzi do aktywacji cykazy adenylovej i dalej powstawania cAMP, a zatem również fosforylacji lipazy HSL. Ponadto, glukagon w komórkach wątroby, aktywując również enzym fosfolipazę C, prowadzi do powstawania wewnątrzkomórkowego przekaźnika sygnału, jakim jest trifosforan inozytolu (IP3). IP3 z kolei stymuluje uwalnianie z siateczki śródplazmatycznej jonów Ca^{2+} , których zwiększone stężenie w cytozolu aktywuje zależną od kalmodyliny

kinazę II (CaMKII) prowadzącą do aktywacji ATGL i lipolizy w hepatocytach (66, 67).

Jak już wcześniej wspomniano, uwalniane w nadmiarze wolne kwasy tłuszczowe, prowadząc do fosforylacji IRS-1 w określonych pozycjach aminokwasów, powodują jego blokowanie, co z kolei prowadzi do rozwoju insulinooporności (53, 68).

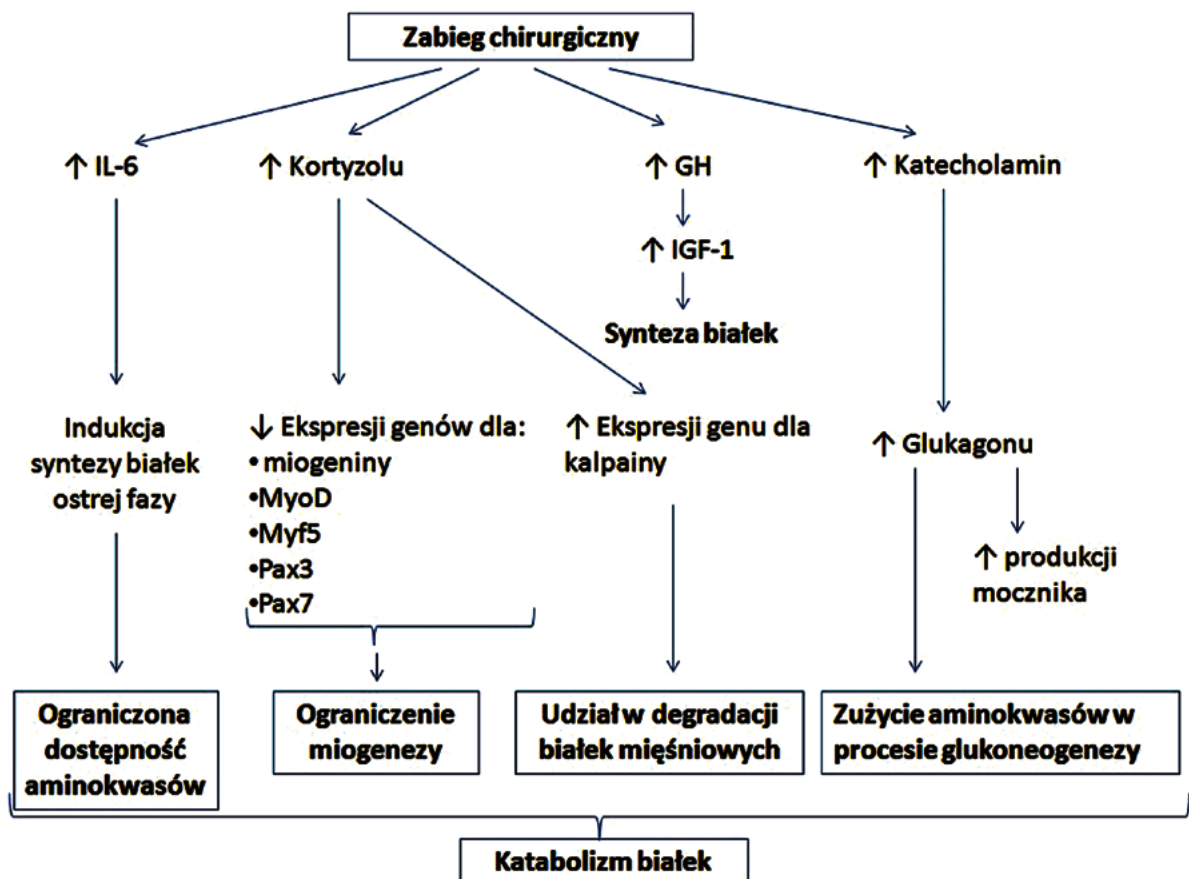
Metabolizm białek

Na pooperacyjne przemiany białek wpływa przede wszystkim zwiększone wydzielanie kortyzolu, który prowadzi do zmian katabolicznych (ryc. 4). Ponadto, na rozkład białek mogą mieć wpływ cytokiny, a zwłaszcza interleukina 6 (IL-6) odgrywająca również rolę w reakcji ostrej fazy (4). Bezpośredni wpływ IL-6 na przemiany białkowe nie jest znaczący, jednakże pośrednio może wpływać na zmniejszenie mięśniowej wymiany białek poprzez wpływ na zużycie aminokwasów w innych tkankach i ograniczenie ich dostępności, natomiast całkowita masa mięśniowa zależy od stosunku syntezy białek do ich degradacji (69, 70).

Kortyzol, jako hormon lipofilny, łączy się z wewnątrzkomórkowym receptorem glikokortykosteroidowym, który po odłączeniu białkowego kompleksu przemieszcza się do jądra komórkowego. Środkowa część receptora nazywana domeną wiążącą DNA (DBD, DNA binding domain) wiąże się w miejscu nici

kwasu deoksyrybonukleinowego określanej jako GRE (glucocorticoid response element) będącą określoną sekwencją nukleotydową. W ten sposób dochodzi do aktywacji transkrypcji DNA na RNA. Glikokortykosteroidowy receptor może wiązać się również z negatywnym GRE, blokując powstawanie RNA, a zatem blokując ekspresję określonego genu (71, 72, 73, 74). Wykazano, że kortyzol obniża ekspresję genów dla miogenicznych czynników regulatorowych takich jak miogenina, MyoD (myoblast determination protein 1) i Myf5 (myogenic factor 5) oraz czynników transkrypcyjnych takich jak PAX3 i PAX7 (paired box gene 3, paired box gene 7), natomiast zwiększa ekspresję genu dla kalpajny będącej wapniowo-zależną nielizosomalną proteazą cysteinową biorącą udział w degradacji białek mięśniowych (70, 75). Obniżając ekspresję genów odpowiedzialnych za miogenezę oraz przyspieszając degradację białek mięśniowych, kortyzol wykazuje działanie kataboliczne, zwiększa stężenie aminokwasów w osoczu krwi (pochodzących z białek mięśniowych), syntezę niektórych aminokwasów i mocznika oraz zwiększa jego wydalanie (76, 77, 78).

Hormon wzrostu, w przeciwieństwie do katabolicznego wpływu kortyzolu na białka, wykazuje działanie anaboliczne, zwiększając syntezę białek, obniżając ich degradację oraz ograniczając syntezę mocznika (53). W efekcie działania GH oraz produkowanego pod jego wpływem IGF-1 stymulowane jest gojenie ran,



Ryc. 4. Zmiany w metabolizmie białek na skutek stresu chirurgicznego (IL-6 – interleukina 6, GH – hormon wzrostu, IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostowy 1, MyoD – myoblast determination protein 1, Myf5 – Myogenic factor 5, PAX3 – czynnik transkrypcyjny paired box gene 3, PAX7 – czynnik transkrypcyjny paired box gene 7)

co ma znaczenie w okresie pooperacyjnym (79, 80). Ponadto IGF-1, podobnie jak sama insulina, stymuluje syntezę białek mięśni szkieletowych, wykazując działanie odwrotne względem kortyzolu. W syntezie białek mięśni szczególnie znaczenie ma autokrynnie i parakrynnie działanie IGF-1 w porównaniu do jego działania endokrynnego. Wynika to z faktu wielokrotnego wzrostu ekspresji genu dla IGF-1 w samych mięśniach szkieletowych pod wpływem działania hormonu wzrostu. A zatem w efekcie zwiększonego wydzielania GH same mięśnie wytwarzają IGF-1, który działa na nie, stymulując syntezę białek (48).

Jak wcześniej wspomniano, stres chirurgiczny powoduje zwiększenie wydzielania glukagonu, który stymuluje glukoneogenezę. Kraft i wsp. (81) wykazali, że podwyższone stężenie glukagonu przy podwyższonym stężeniu aminokwasów we krwi prowadzi do obniżenia ich stężenia z równoczesnym obniżeniem syntezy białek w wątrobie. Zwiększona jest natomiast produkcja mocznika, a aminokwasy wykorzystywane są w procesie glukoneogenezy. Zatem glukagon w przemianach białek wykazuje działanie kataboliczne. Ponadto zmniejszeniu ulega również wychwyt glukozy przez wątrobę oraz obniżona jest synteza glikogenu w wyniku obniżenia aktywności enzymu syntazy glikogenu (81).

Omawiając pooperacyjne przemiany białek, warto również wspomnieć, że pomimo przeważających zmian katabolicznych, w wątrobie, oprócz zużycia aminokwasów do produkcji glukozy, syntetyzowane są również białka ostrej fazy odgrywające rolę w procesie zapalnym oraz gojeniu ran, co ma znaczenie po zabiegu chirurgicznym (1, 82).

Równowaga wodno-elektrolitowa

Mimo że bezpośrednio przed znieczuleniem równowaga płynów powinna być jak najbardziej zbliżona do normy, w okresie okołoperacyjnym często występuje odwodnienie spowodowane doustnym nieprzyjmowaniem zarówno pokarmów, jak i płynów przed operacją, utratą płynów z przestrzeni wewnątrznaczyniowej spowodowanej krwawieniem podczas operacji oraz ucieczką płynów do tzw. trzeciej przestrzeni (83, 84, 85).

W tym miejscu warto wyjaśnić koncepcję „trzeciej przestrzeni”, określanej jako nieaktywna lub niefunkcjonująca przestrzeń płynowa (klasyczna trzecia przestrzeń), z której po infuzji dożylnych część płynu nie może zostać wydalona przez pewien czas (86). Według Chappell i wsp. (87) przestrzeń ta dzieli się na dwie części: anatomiczną i nieanatomiczną. Część anatomiczną stanowią małe przestrzenie śródmiąższowa, w której gromadzi się płyn, natomiast część nieanatomiczną (klasyczna trzecia przestrzeń lub niefunkcjonujący płyn zewnątrzkomórkowy) to ta przestrzeń, która ma być oddzielona anatomicznie od części śródmiąższowej, w obrębie której w warunkach fizjologicznych jest jedynie niewielka ilość płynu lub też praktycznie go nie ma (np. jama otrzewnej czy jelita). Wyjaśnienie tej koncepcji wydaje się ważne, ponieważ, jak podaje Hahn (88), anesteziolodzy dzielą się na tych, którzy w nią wierzą i tych, którzy

w nią nie wierzą. Koncepcja ta narodziła się na początku lat 60. ubiegłego wieku. Shires i wsp. (89) zwrócili uwagę, że u pacjentów, zwłaszcza po poważniejszych operacjach, objętość płynów wewnątrznaczyniowych obniża się bardziej niż wynikałoby to z utraty krwi na skutek działań chirurgicznych, a stopień redystrybucji tych płynów ma związek z inwazyjnością operacji i stopniem urazu na skutek tych działań. Uznano, że ucieczka płynu z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni zewnątrznaczyniowej wymaga intensywnej płynoterapii w okresie okołoperacyjnym, by utrzymać prawidłową objętość krwi krążącej. Koncepcję tę zakwestionowała jednak część naukowców, uważając, że metodologia przeprowadzanych badań była nieprawidłowa, a sama „trzecia przestrzeń” uznana została przez nich za fikcję, choć te analizy również spotkały się z krytyką. Pojawiło się pytanie, czy płynoterapia okołoperacyjna powinna być intensywna, czy też bardziej restrykcyjna (90, 91, 92). Myles i wsp. (93) porównali grupę niemal 1500 pacjentów, u których w okresie pooperacyjnym stosowano intensywną terapię płynami z podobną liczbą grupą, w której podaż płynów dożylnych była mniejsza. Wyniki, jakie uzyskali, wskazywały, że te dwa podejścia do stosowania płynów dożylnych po operacji nie wpływają na rozwój posocznicy oraz nie ma różnicy w odsetku pacjentów z obu grup, którzy przeżyli rok po interwencji chirurgicznej. Stwierdzono natomiast, że u pacjentów ze zmniejszoną podażą płynów występował wyższy odsetek przypadków ostrej niewydolności nerek (93).

Niezależnie od tego, czy koncepcja ucieczki płynów do trzeciej przestrzeni jest prawdziwa bądź nie, faktem jest, że po operacji może nastąpić wzrost masy ciała utrzymujący się przez kilka dni (88, 94). Według Hahn (88) ok. 1/3 objętości krystaloidów podanych dożylnie podczas operacji przejściowo nie jest wydalana i ma swój udział w rozwoju obrzęków pooperacyjnych oraz wzroście masy ciała. Innym czynnikiem przyczyniającym się do zatrzymywania płynów jest gromadzenie wysięku na skutek stanu zapalnego (88). To właśnie zapalenie najprawdopodobniej wpływa na gromadzenie płynu w jamie otrzewnej po operacjach na terenie jamy brzusznej (95, 96, 97, 98). Tsukada i wsp. (95) wykryli cytokiny prozapalne w płynie zgromadzonym w jamie otrzewnej po operacjach u 49 pacjentów. Stężenie cytokin takich jak TNF- α , IL-6, IL-1, IL-1 β korelowało z czasem trwania operacji. Ponadto stężenia TNF- α i IL-1 β korelowały również z zakażeniami bakteryjnymi (95).

Pomijając spory anesteziologów dotyczący ucieczki płynów do „trzeciej przestrzeni”, wiadomo, że pacjenci w okresie okołoperacyjnym mogą być odwodnieni, w wyniku czego obniża się objętość płynów w łożysku naczyniowym, a hipowolemia prowadzi do wzrostu wydzielania wazopresyny oraz aktywacji układu renina – angiotensyna – aldosteron (85). Efekty działania wazopresyny szczegółowo przedstawiono na łamach „Życia Weterynaryjnego” w październikowym i listopadowym wydaniu z 2019 r. w 2-częściowej publikacji pierwszej autorki niniejszego opracowania (99, 100). Wzrost wydzielania wazopresyny może być

nawet 50–100-krotny. Efektem działania tego hormonu jest zatrzymywanie wody i sodu w organizmie. Na zatrzymywanie wody w organizmie wpływają: zmniejszony przepływ krwi przez nerki na skutek obniżonego ciśnienia krwi i hipowolemii, zwężenie naczyń nerkowych w wyniku działania wazoaktywnych hormonów zwężających naczynia krwionośne celem utrzymania ciśnienia krwi (katecholaminy, renina, angiotensyna II, aldosteron oraz sama wazopresyna), a także niektóre leki anestetyczne obniżające przepływ krwi przez nerki na skutek obniżenia ciśnienia krwi (84, 101, 102, 103).

Aldosteron z kolei zwiększa ciśnienie krwi poprzez zatrzymywanie sodu, a wraz z nim wody w zamian za wydalanie potasu i wodoru (104). Mechanizm działania układu renina – angiotensyna – aldosteron również został szczegółowo omówiony przez pierwszą autorkę niniejszego opracowania na łamach lutowego wydania „Życia Weterynaryjnego” w 2019 r. (105).

Ponadto, jak podaje Velloso (48), również hormon wzrostu, który uwalniany jest w wyniku stresu chirurgicznego, podobnie jak aldosteron i wazopresyna, zwiększa zatrzymywanie wody oraz sodu w organizmie, przyczyniając się do pozakomórkowego gromadzenia płynów. Herlitz i wsp. (106) wykazała, że stosowanie u ludzi z niedoborem GH rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu powodowało u nich zmniejszenie wydalania sodu wraz z moczem oraz wzrost objętości wody w organizmie.

Pomimo retencji sodu i wody na skutek działania wazopresyny, aldosteronu i hormonu wzrostu, u ludzi w okresie pooperacyjnym powszechna jest hiponatremia, na co w znacznym stopniu wpływa zespół Schwartz-Barttera (nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego), przyczyniający się do zwiększonego zatrzymywania wody względem sodu, oraz mózgowy zespół utraty soli, w którym rolę według Cerdà-Esteve i wsp. (107) odgrywają peptydy natriuretyczne. Ich zwiększone stężenie również występuje w okresie pooperacyjnym, wpływając na wzrost wydalania sodu wraz z moczem (108, 109, 110). Peptydy natriuretyczne, działając endokrynnie i parakrynnie, przeciwdziałają efektom aktywacji układu renina – angiotensyna – aldosteron poprzez hamowanie wydzielania reniny i syntezy aldosteronu (111, 112, 113, 114). Ponadto, według Fu i wsp. (111), przedsionkowy peptyd natriuretyczny hamuje również wydzielanie wazopresyny, blokuje w kanalikach nerkowych receptory V2 dla wazopresyny (ograniczając w ten sposób zatrzymywanie wody) oraz obniża wydzielanie katecholamin w zakończeniach układu współczulnego w naczyniach obwodowych. Aktywacja uwalniania peptydów natriuretycznych następuje w wyniku rozciągania ściany przedsionków serca na skutek zwiększonej objętości płynów krążących. Ponadto, wydzielanie peptydów natriuretycznych stymulowane jest przez podnoszące ciśnienie krwi hormony, takie jak angiotensyna II, wazopresyna oraz wydzielana przez śródbłonek naczyń endotelina (114).

Specyficzne operacje, zwłaszcza dotyczące bezpośrednio gruczołu wydzielania wewnętrznego, mogą prowadzić jednak do rozwoju hipernatremii. Przykładem jest tu operacja usunięcia przysadki z aktywnym

hormonalnie guzem u psów, gdzie wpływ na wzrost stężenia jonów sodu we krwi miały czynniki, takie jak: rozwój moczówki prostej po usunięciu przysadki, początkowa oporność nerek na stosowaną desmopresynę oraz stosowanie kortykosteroidów po operacji (115).

W okresie pooperacyjnym działają zatem zarówno mechanizmy zwiększające zatrzymywanie wody i sodu, jak i mechanizmy zwiększające ich wydalanie. Wypadkową tych działań oraz innych czynników (takich jak głodzenie przed operacją, utrata płynów w trakcie jej przebiegu oraz stosowane leki) jest z jednej strony odwodnienie, z drugiej zaś wzrost masy ciała. W związku z odwodnieniem występującym jeszcze przed operacją, jak również w okresie pooperacyjnym, uzasadnione jest stosowanie płynoterapii. Jak wyżej wspomniano, w medycynie stosowane są dwa typy nawadniania okołoperacyjnego: ograniczona ilość płynów oraz zwiększona podaż płynów (93). U ludzi z jednej strony zwiększona ilość płynów obniża ryzyko pooperacyjnej niewydolności nerek, obniża stężenie aldosteronu, reniny, angiotensyny II i hormonu antydiuretycznego. Z drugiej jednak zwiększona podaż płynów powoduje rozwój obrzęków tkanek, a rozcieńczenie krwi sprzyja również niedotlenieniu tkanek oraz uszkodzeniu śródbłonkowego glikokaliks, co z kolei zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych i wpływało na dalszy rozwój obrzęków (93, 116, 117). Ponadto, Voldby i Brandstrup (118) wskazują również na wpływ zwiększonej podaży płynów na rozwój stanu zapalnego.

Zmiany w stężeniu jonów potasu w okresie pooperacyjnym zależą w znacznym stopniu od samej choroby będącej przyczyną operacji lub choroby współistniejącej. Według różnych źródeł po operacji występować może zarówno hipo-, jak i hiperkalemia (119, 120, 121). Obniżenie stężenia potasu w surowicy obserwowano u części pacjentów po usunięciu aktywnych hormonalnie guzów przysadki, co według You i wsp. (119) spowodowane było uwolnieniem znacznych ilości ACTH z uszkodzonego guza. Z kolei według Lu i wsp. (120) hipokaliemia jest częsta po zabiegach chirurgicznych na terenie jamy brzusznej. Ponadto, na obniżenie stężenia potasu mogą wpływać wspomniane wcześniej mechanizmy zwiększające wydalanie potasu przez nerki, takie jak: stałe pobudzenie interwencją chirurgiczną osi przysadka – nadnercza oraz aktywacja na skutek hipowolemii układu renina – angiotensyna – aldosteron (4, 104). Również wazopresyna ma swój udział w zwiększeniu wydalania potasu przez nerki pomimo swojego działania antydiuretycznego lub też obniża jego stężenie przez rozcieńczenie zatrzymywaną wodą (122). U świń wykazano, że ciężki krwotok prowadził do szybkiego wzrostu stężenia potasu oraz nieadekwatnie niskiego uwalniania wazopresyny w grupie zwierząt, które nie przeżyły gwałtownej utraty krwi. Z kolei w grupie zwierząt, które przeżyły krwotok, wydzielanie wazopresyny było wyższe, a stężenie potasu pozostawało w zakresie wartości referencyjnych (122). A zatem udział wazopresyny w regulacji stężenia potasu we krwi wydaje się uzasadnione. Hipokaliemia może być również spowodowana przeniesieniem potasu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej na skutek

zwiększonego wydzielania katecholamin w wyniku stresu chirurgicznego, które początkowo powodują przejściową hiperkaliemię za pośrednictwem receptorów α , a następnie za pośrednictwem receptorów β stymulują przeniesienie jonów potasu do wnętrza komórek (123, 124). Podobny adrenergiczny mechanizm rozwoju hipokaliemii opisano u psa zatrutego albuterolem dla koni (β_2 agonista stosowany w leczeniu astmy) oraz u człowieka zatrutego kokainą. W obu cytowanych przypadkach rozwinęła się ciężka hipokaliemia prowadząca do porażenia mięśni (125, 126).

Podobnie jak hipokaliemia, wzrost stężenia jonów potasu we krwi jest również częstym powikłaniem pooperacyjnym (121). Do jej rozwoju może doprowadzić przynajmniej kilka mechanizmów, m.in. związanych z rozpadem guza nowotworowego, przetoczeniem krwi bądź podaniem innych płynów bogatych w potas, stopniem inwazyjności procedury chirurgicznej, czy też charakterystyką samej operacji (121). Przykładowo, rozwój hiperkaliemii może nastąpić po usunięciu jednego z nadnerczy, prowadząc na ogół przejściowo do hipoadosteronizmu i obniżenia wydalania potasu przez nerki (127). Nie zawsze jednak hiperkaliemia musi wystąpić po jednostronnej adrenalektomii. Właściwe postępowanie okołoperacyjne może ją ograniczyć lub też jej zapobiec. W 2012 r. pierwsza autorka niniejszego opracowania po rozpoznaniu nietypowego zespołu Conna u psa zleciła jednostronne usunięcie gruczołu nadnerczowego. Zastosowanie w okresie pooperacyjnym kortykosteroidów, łagodna suplementacja potasu oraz monitoring jego stężenia w surowicy pozwoliły na bezpieczny powrót psa do stanu normokaliemii (128).

Należy również wspomnieć, że na rozwój hiperkaliemii pooperacyjnej może mieć wpływ wrażliwość tkanek na insulinę, która ma swój udział w przeniesieniu potasu do wnętrza komórek mięśniowych i wątrobowych (124). Po operacji jednak, o czym już wcześniej wspomniano, często rozwija się insulinooporność, a ta z kolei związana jest ze wzrostem stężenia jonów potasu w surowicy (129).

W okresie pooperacyjnym obserwowane mogą być również zmiany w stężeniu jonów chlorkowych, stanowiących główny anion zewnątrzkomórkowy, a same zmiany w jego stężeniu odzwierciedlają stan równowagi kwasowo-zasadowej. W okresie pooperacyjnym u ludzi obserwowano zarówno hiperchloremię, jak i hipochloremię (130, 131, 132). W przypadku obydwu komplikacji stwierdzano zwiększone ryzyko zgonu po operacji (131, 133, 134).

Spośród hormonów wpływających na stężenie chlorków wymienić należy przede wszystkim angiotensynę II, aldosteron, wazopresynę i kortyzol (135).

Jak wcześniej wspomniano, zwiększone wydzielanie wazopresyny, powstawanie angiotensyny II oraz uwalnianie aldosteronu związane są z rozwojem okołoperacyjnej hipowolemii. Ponadto, stres chirurgiczny prowadzi do zwiększonego wydzielania kortyzolu. W efekcie działania angiotensyny II i wazopresyny dochodzi do zwiększonego zatrzymywania chlorków przez nerki. Należy jednak zaznaczyć, że wydzielana w okresie pooperacyjnym wazopresyna zatrzymuje więcej wody względem jonów, w efekcie

czego anion chlorkowy, podobnie jak kation sodowy, ulega rozcieńczeniu. Ponadto kortyzol, działając na receptor mineralokortykosteroidowy, również prowadzi do kaskady zmian, w efekcie których dochodzi do zwiększenia wydalania chlorków, a zatrzymywania anionu wodorowęglanowego. Szczegóły dotyczące zmian w stężeniu jonów chlorkowych na skutek działania wymienionych hormonów przedstawiono w publikacji na łamach „Życia Weterynaryjnego” w wydaniu listopadowym z 2021 r. (135). Należy jednak podkreślić, że stężenie anionu chlorkowego w okresie pooperacyjnym jest wypadkową działania nie tylko wymienionych hormonów, ale również wolemii i stopnia perfuzji tkanek. Kimura i wsp. (131) jako potencjalne przyczyny hipochloremii pooperacyjnej wskazują utratę tego anionu wraz z sokiem żołądkowym (zwłaszcza w przypadku operacji żołądkowo-jelitowych) i nadmiar wody w organizmie powodujący rozcieńczenie. Ponadto sugerują, że przyczyną hipochloremii może być niewydolność nadnerczy, co jest w sprzeczności z podanymi powyżej informacjami (131). Należy tutaj wyjaśnić, że oceniając stężenie chlorków w surowicy pacjenta, należy obliczyć skorygowane stężenie tego anionu wobec stężenia sodu zgodnie ze wzorami dla psów i kotów podanymi we wspomnianym artykule z listopada 2021 r. (135). Brak tego obliczenia skutkować może rozpoznaniem artefaktowej hipochloremii, która faktycznie często towarzyszy niewydolności kory nadnerczy i występuje równocześnie z hiponatremią (135).

Z kolei w rozwoju hiperchloremii pooperacyjnej wg Miller i Myles (136) szczególną rolę odgrywa stosowanie do nawadniania 0,9% roztworu NaCl, który zwiększając stężenie chlorków we krwi, zwiększa również ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej oraz ostrego uszkodzenia nerek. Wzrost ryzyka rozwoju zależnej od dawki hiperchloremii pooperacyjnej w wyniku stosowania w płynoterapii roztworu chlorku sodu zauważyli już wcześniej również inni badacze (134, 137). McCluskey i wsp. (134) zwracają również uwagę, że wpływ na rozwój tego powikłania mogą mieć także inne czynniki, takie jak choroby nerek czy hiperchloremia przedoperacyjna. Rassam i Counsell (84) podkreślają, że zastosowanie soli fizjologicznej w leczeniu kwasicy metabolicznej spowodowanej hipoperfuzją tkanek może jedynie pogłębić kwasicę, zamiast ją skorygować. Scheingraber i wsp. (138) wskazują, że znacznie bezpieczniejsze w tym względzie jest zastosowanie roztworu Ringera z mleczanami.

Podsumowanie

Lekarze weterynarii w swojej praktyce klinicznej powinni uwzględnić możliwość wystąpienia zmian metabolicznych u zwierząt w okresie pooperacyjnym. Szczególnie istotne wydaje się monitorowanie stężenia glukozy, które wskazywać może na ryzyko wystąpienia powikłań po zabiegu chirurgicznym. Warto przy tym pamiętać, że rozwijająca się na skutek operacji, towarzysząca hiperglikemii, insulinooporność może utrzymywać się nawet przez kilka tygodni, a sprzyjać jej może nadmierne uwalnianie

wolnych kwasów tłuszczowych na skutek pooperacyjnej lipolizy. Należy również pamiętać o wpływie insuliny na stężenie potasu we krwi. Nie mniej istotne są ocena stopnia nawodnienia organizmu oraz monitorowanie we krwi poziomu elektrolitów jednowartościowych, których stężenia również ulegają zmianie i mogą wiązać się z powikłaniami pooperacyjnymi.

Piśmiennictwo

- Desborough J.P.: The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 2000, **85**, 109–117.
- Udelsman R., Holbrook N.J.: Endocrine and molecular responses to surgical stress. *Current Problems in Surgery*, 1994, **31**, 653–720.
- Helander E.M., Webb M.P., Menard B., Prabhakar A., Helmstetter J., Cornett E.M., Urman R.D., Nguyen V.H., Kaye A.D.: Metabolic and the Surgical Stress Response Considerations to Improve Postoperative Recovery. *Current Pain and Headache Reports*, 2019, **23**(5), 33. Doi: 10.1007/s11916-019-0770-4.
- Burton D., Nicholson G., Hall G.: Endocrine and metabolic response to surgery. Continuing Education in Anaesthesia, *Critical Care & Pain*, 2004, **4**(5), 144–147.
- Iwasaki M., Edmondson M., Sakamoto A., Ma D.: Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 2015, **53**, 99–104.
- Hardie E.M., Rawlings C.A., George J.W.: Plasma-glucose concentrations in dogs and cats before and after surgery: comparison of healthy animals and animals with sepsis. *American Journal of Veterinary Research*, 1985, **46**(8), 1700–1704.
- Wiedmeyer C.E., DeClue A.E.: Continuous Glucose Monitoring in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2008, **22**(1), 2–8.
- Del Busto I., German A.J., Treggiari E., Romanelli G., O’Connell E.M., Batchelor D.J., Silvestrini P., Murtagh K.: Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2020, **34**(3), 1135–1143.
- Semick D.N., Shaver S.L., Cornell H.N., Bradley N.C., Kreisler R.E.: Perioperative blood glucose concentrations in kittens following overnight fasting and gonadectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2018, **20**(4), 344–348.
- Fudge J.M., Lee I., Page B., Jeffery U.: Comparison of preoperative to postoperative blood glucose in puppies undergoing elective surgical neutering. *Veterinary Journal*, 2022, **281**, 105811. Doi: 10.1016/j.tvjl.2022.105811.
- Johnston L.E., Kirby J.L., Downs E.A., LaPar DJ., Ghanta R.K., Ailawadi G., Kozower B.D., Kron I.L., McCall A.L., Isbell J.M.: Postoperative Hypoglycemia Is Associated With Worse Outcomes After Cardiac Operations. *Annals of Thoracic Surgery*, 2017, **103**(2), 526–532.
- Ata A., Lee J., Bestle S.L., Desemone J., Stain S.C.: Postoperative Hyperglycemia and Surgical Site Infection in General Surgery Patients. *Archives of Surgery*, 2010, **145**(9), 858–864.
- Preissig C.M., Rigby M.R., Maher K.O.: Glycemic Control for Postoperative Pediatric Cardiac Patients. *Pediatric Cardiology*, 2009, **30**, 1098–1104.
- Fiorillo C., Rosa F., Quero G., Menghi R., Doglietto G.B., Alfieri S.: Postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after gastric surgery for cancer: perioperative outcomes. *Gastric Cancer*, 2017, **20**(3), 536–542.
- Huang P.Y., Lin M.Z., Wen J.P., Li X.J., Shi X.L., Zhang H.J., Chen N., Li X.Y., Yang S.Y., Chen G.: Correlation of early postoperative blood glucose levels with postoperative complications, hospital costs, and length of hospital stay in patients with gastrointestinal malignancies. *Endocrine*, 2015, **48**(1), 187–194.
- Kronfli A., Boukerche F., Medina D., Geertsens A., Patel A., Ramedani S., Lehman E., Aziz F.: Immediate postoperative hyperglycemia after peripheral arterial bypass is associated with short-term and long-term poor outcomes. *Journal of Vascular Surgery*, 2021, **73**(4), 1350–1360.
- Forward A.K., Volk H.A., De Decker S.: Postoperative survival and early complications after intracranial surgery in dogs. *Veterinary Surgery*, 2018, **47**(4), 549–554.
- Yates A.R., Dyke P.C. 2nd, Taeed R., Hoffman T.M., Hayes J., Feltes T.F., Cua C.L.: Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2006, **7**(4), 351–355.
- Jones K.W., Cain A.S., Mitchell J.H., Millar R.C., Rimmasch H.L., French T.K., Abbate S.L., Roberts C.A., Stevenson S.R., Marshall D., Lappé D.L.: Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2008, **22**(6), 365–370.
- Falcao G., Ulate K., Kouzekanani K., Bielefeld M.R., Morales J.M., Rotta A.T.: Impact of Postoperative Hyperglycemia following Surgical Repair of Congenital Cardiac Defects. *Pediatric Cardiology*, 2008, **29**(3), 628–636.
- Fiorillo C., Quero G., Laterza V., Mascagni P., Longo F., Menghi R., Razonale F., Rosa F., Mezza T., Boskoski I., Giaccari A., Alfieri S.: Postoperative hyperglycemia affects survival after gastrectomy for cancer: A single-center analysis using propensity score matching. *Surgery*, 2020, **167**(5), 815–820.
- Vieira E., Liu Y.J., Gylfe E.: Involvement of α_1 and β -adrenoceptors in adrenaline stimulation of the glucagon-secreting mouse α -cell. *Nanyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology*, 2004, **369**(2), 179–183.
- Hamilton A., Zhang Q., Salehi A., Willems M., Knudsen J.G., Ringgaard A.K., Chapman C.E., Gonzalez-Alvarez A., Surdo N.C., Zaccaro M., Basco D., Johnson P.R.V., Ramracheya R., Rutter G.A., Galione A., Rorsman P., Tarasov A.L.: Adrenaline Stimulates Glucagon Secretion by Tpc2-Dependent Ca^{2+} Mobilization From Acidic Stores in Pancreatic α -Cells. *Diabetes*, 2018, **67**(6), 1128–1139.
- Hirose H., Maruyama H., Itoh K., Koyama K., Kido K., Saruta T.: Alpha-2 adrenergic agonism stimulates islet glucagon release from perfused rat pancreas: possible involvement of alpha-2A adrenergic receptor subtype. *Acta Endocrinologica*, 1992, **127**(3), 279–283.
- Thorell A., Efendic S., Gutniak M., Häggmark T., Ljungqvist O.: Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *European Journal of Surgery*, 1993, **159**(11–12), 593–599.
- Kratzing C.: Pre-operative nutrition and carbohydrate loading. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2011, **70**, 311–315.
- Ljungqvist O.: Insulin resistance in surgery. *Cirugía y Cirujanos*, 2016, **84**(Supl 1), 51–54.
- Huang S., Czech M.P.: The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism*, 2007, **5**(4), 237–252.
- Ljungqvist O., Nygren J., Thorell A.: Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2002, **61**, 329–335.
- Koftis K., Jamiol-Milc D., Skonieczna-Żydecka K., Folwarski M., Stachowska E.: The Effect of Preoperative Carbohydrate Loading on Clinical and Biochemical Outcomes after Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients*, 2020, **12**(10), 3105. Doi: 10.3390/nu12103105.
- Bilku D.K., Dennison A.R., Hall T.C., Metcalfe M.S., Garcea G.: Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2014, **96**(1), 15–22.
- Lin M.W., Chen C.I., Cheng T.T., Huang C.C., Tsai J.W., Feng G.M., Hwang T.Z., Lam C.F.: Prolonged preoperative fasting induces postoperative insulin resistance by ER-stress mediated Glut4 down-regulation in skeletal muscles. *International Journal of Medical Sciences*, 2021, **18**(5), 1189–1197.
- Weledji E.P., Njong S.N., Chichom A., Verla V., Assob J.C., Ngowe M.N.: The effects of preoperative carbohydrate loading on the metabolic response to surgery in a low resource setting. *International Journal of Surgery Open*, 2017, **8**, 18–23.
- Gustafsson U.O., Nygren J., Thorell A., Soop M., Hellström P.M., Ljungqvist O., Hagström-Toft E.: Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2008, **52**(7), 946–951.
- How J.A., Siedel J.H., Shafer A.: Post-operative gastroparesis following carbohydrate loading in a diabetic patient. *Gynecologic Oncology Reports*, 2021, **36**, 100714. Doi: 10.1016/j.gore.2021.100714.
- Krzyżewska M., Maroszek P., Mrozkiewicz-Rakowska B., Nehring P., Karnafel W.: Gastropareza cukrzycowa: czy wiesz, jak ją rozpoznać oraz skutecznie leczyć? *Diabetologia Kliniczna*, 2014, **3**(4), 157–166.
- Fujino H., Itoda S., Esaki K., Tsukamoto M., Sako S., Matsuo K., Sakamoto E., Suwa K., Yokoyama T.: Intra-operative administration of low-dose IV glucose attenuates post-operative insulin resistance. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2014, **23**(3), 400–407.
- Morrell N.: Benefits of intensive insulin therapy in post-operative intensive care patients. *Nursing Standard*, 2012, **27**(14), 35–40.
- Derde S., Vanhorebeek I., Van den Berghe G.: Insulin treatment in intensive care patients. *Hormone Research*, 2009, **71**, 2–11.
- Capuano F., Roscitano A., Simon C., Sclafani G., Benedetto U., Comito C., Tonelli E., Sinatra R.: Intensive hyperglycemia control reduces postoperative infections after open heart surgery. *Heart International*, 2006, **2**(1), 49–53.
- Pichardo-Lowden A., Gabbay R.A.: Management of Hyperglycemia During the Perioperative Period. *Current Diabetes Report*, 2012, **12**(1), 108–118.
- Savvas I., Raptopoulos D., Rallis T. A.: “Light Meal” Three Hours Preoperatively Decreases the Incidence of Gastro-Esophageal Reflux in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2016, **52**(6), 357–363.
- Tsompanidou P., Robben J.H., Savvas I., Anagnostou T., Prassinou N.N., Kazakos G.M.: The Effect of the Preoperative Fasting Regimen

- on the Incidence of Gastro-Oesophageal Reflux in 90 Dogs. *Animals*, 2021, 12(1), 64. Doi: 10.3390/ani12010064.
44. Viskjer S., Sjöström L.: Effect of the duration of food withholding prior to anesthesia on gastroesophageal reflux and regurgitation in healthy dogs undergoing elective orthopedic surgery. *American Journal of Veterinary Research*, 2017, 78(2), 144–150.
 45. Grazul-Bilska A.T., Johnson M.L., Bilski J.J., Redmer D.A., Reynolds L.P., Abdullah A., Abdullah K.M.: Wound Healing: The Role of Growth Factors. *Drugs of Today*, 2003, 39(10), 787–800.
 46. Werner S., Grose R.: Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiological Reviews*, 2003, 83(3), 835–870.
 47. Giustina A., Mazzziotti G., Canalis E.: Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. *Endocrine Reviews*, 2008, 29(5), 535–559.
 48. Velloso C.P.: Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 154(3), 557–568.
 49. Deleporte C.: Structure and Physiological Actions of Ghrelin. *Scientifica*, 2013, 2013, 518909. Doi: 10.1155/2013/518909.
 50. Kim S.H., Park M.J.: Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2017, 22(3), 145–152.
 51. Scacchi M., Orsini F., Cattaneo A., Grasso A., Filippini B., Pecori Giraldi F., Fatti L.M., Moro M., Cavagnini F.: The diagnosis of GH deficiency in obese patients: a reappraisal with GHRH plus arginine testing after pharmacological blockade of lipolysis. *European Journal of Endocrinology*, 2010, 163(2), 201–206.
 52. Shaw L.M.: The insulin receptor substrate (IRS) proteins. *Cell Cycle*, 2011, 10(11), 1750–1756.
 53. Møller N., Jørgensen J.O.L.: Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocrine Reviews*, 2009, 30(2), 152–177.
 54. Luo J., Field S.J., Lee J.Y., Engelman J.A., Cantley L.C.: The p85 regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase down-regulates IRS-1 signaling via the formation of a sequestration complex. *Journal of Cell Biology*, 2005, 170(3), 455–464.
 55. Kershaw E.E., Hamm J.K., Verhagen L.A.W., Peroni O., Katic M., Flier J.S.: Adipose Triglyceride Lipase: Function, Regulation by Insulin, and Comparison with Adiponutrin. *Diabetes*, 2006, 55(1), 148–157.
 56. Grahn T.H.M., Kaur R., Yin J., Schweiger M., Sharma V.M., Lee M.J., Ido Y., Smas C.M., Zechner R., Lass A., Puri V.: Fat-specific Protein 27 (FSP27) Interacts with Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) to Regulate Lipolysis and Insulin Sensitivity in Human Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(17), 12029–12039.
 57. Sharma R., Luong Q., Sharma V.M., Harberson M., Harper B., Colborn A., Berrymann D.E., Jessen N., Jørgensen J.O.L., Kopchick J.J., Puri V., Lee K.Y.: Growth hormone controls lipolysis by regulation of FSP27 expression. *Journal of Endocrinology*, 2018, 239(3), 289–301.
 58. Nielsen T.S., Jessen N., Jørgensen J.O., Møller N., Lund S.: Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2014, 52(3), R199–R222.
 59. Duc N.M., Kim H.R., Chung K.Y.: Structural mechanism of G protein activation by G protein-coupled receptor. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 763, 214–222.
 60. Yu L., Li Y., Grisé A., Wang H. CGI-58: Versatile Regulator of Intracellular Lipid Droplet Homeostasis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1276, 197–222.
 61. Tardelli M., Bruschi F.V., Trauner M.: The Role of Metabolic Lipases in the Pathogenesis and Management of Liver Disease. *Hepatology*, 2020, 72(3), 1117–1126.
 62. Garenc C., Pérusse L., Chagnon Y.C., Rankinen T., Gagnon J., Borecki I.B., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C., Bouchard C.: The Alpha2-Adrenergic Receptor Gene and Body Fat Content and Distribution: The HERITAGE Family Study. *Molecular Medicine*, 2002, 8(2), 88–94.
 63. Zhang J., Hupfeld C.J., Taylor S.S., Olefsky J.M., Tsien R.Y.: Insulin disrupts β -adrenergic signalling to protein kinase A in adipocytes. *Nature*, 2005, 437(7058), 569–573.
 64. Pan A., Sun X.M., Huang F.Q., Liu J.F., Cai Y.Y., Wu X., Aolga R.N., Li P., Liu B.L., Liu Q., Qi L.W.: The mitochondrial β -oxidation enzyme HADHA restrains hepatic glucagon response by promoting β -hydroxybutyrate production. *Nature Communications*, 2022, 13(1), 386. Doi: 10.1038/s41467-022-28044-x.
 65. Liljenquist J.E., Bomboy J.D., Lewis S.B., Sinclair-Smith B.C., Felts P.W., Lacy W.W., Crofford O.B., Liddle G.W.: Effects of Glucagon on Lipolysis and Ketogenesis in Normal and Diabetic Men. *Journal of Clinical Investigation*, 1974, 53(1), 190–197.
 66. Hayashi Y.: Glucagon regulates lipolysis and fatty acid oxidation through inositol triphosphate receptor 1 in the liver. *Journal of Diabetes Investigation*, 2021, 12(1), 32–34.
 67. Perry R.J., Zhang D., Guerra M.T., Brill A.L., Goedeke N., Nasiri A.R., Rabin-Court A., Wang Y., Peng L., Dufour S., Zhang Y., Zhang X.M., Butrico G.M., Toussaint K., Nozaki Y., Cline G.W., Petersen K.F., Nathanson M.H., Ehrlich B.E., Shulman G.I.: Glucagon stimulates gluconeogenesis by INSP3R1-mediated hepatic lipolysis. *Nature*, 2020, 579(7798), 279–283.
 68. Sears B., Perry M.: The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in Health and Disease*, 2015, 14, 121. Doi: 10.1186/s12944-015-0123-1.
 69. van Hall G.: Cytokines: muscle protein and amino acid metabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2012, 15(1), 85–91.
 70. Pandurangan M., Moorthy H., Sambandam R., Jeyaraman V., Iriappan G., Kothandam R.: Effects of stress hormone cortisol on the mRNA expression of myogenin, MyoD, Myf5, PAX3 and PAX7. *Cytotechnology*, 2014, 66(5), 839–844.
 71. Necela B.M., Cidlowski J.A.: Mechanisms of Glucocorticoid Receptor Action in Noninflammatory and Inflammatory Cells. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2004, 1(3), 239–246.
 72. Pisarczyk-Wiza D., Ziemnicka K., Budny B., Zozulińska-Ziółkiewicz D.: Wpływ glikokortykosteroidów oraz polimorfizmów genu receptora glikokortykosteroidów na zaburzenia metabolizmu glukozy. *Diabetologia Kliniczna*, 2014, 3(2), 69–78.
 73. Ramamoorthy S., Cidlowski J.A.: Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2016, 42(1), 15–31.
 74. Dostert A., Heinzel T.: Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10(23), 2807–2816.
 75. Shenkman B.S., Belova S.P., Lomonosova Y.N., Kostromina T.Y., Nemirovskaya T.L.: Calpain-dependent regulation of the skeletal muscle atrophy following unloading. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2015, 584, 36–41.
 76. Brillon D.J., Zheng B., Campbell R.G., Matthews D.E.: Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *American Journal of Physiology*, 1995, 268, E501–E513.
 77. Baas J.J., Schaeffer F., Joles J.A.: The influence of cortisol excess on kidney function in the dog. *Veterinary Quarterly*, 1984, 6(1), 17–21.
 78. Christiansen J.J., Djurhuus C.B., Gravholt C.H., Iversen P., Christiansen J.S., Schmitz O., Weeke J., Jørgensen J.O., Møller N.: Effects of Cortisol on Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism: Studies of Acute Cortisol Withdrawal in Adrenocortical Failure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92(9), 3553–3559.
 79. Gilpin D.A., Barrow R.E., Rutan R.L., Broemeling L., Herndon D.N.: Recombinant Human Growth Hormone Accelerates Wound Healing in Children with Large Cutaneous Burns. *Annals of Surgery*, 1994, 220(1), 19–24.
 80. Pierre E.J., Perez-Polo J.R., Mitchell A.T., Matin S., Foyt H.L., Herndon D.N.: Insulin-like Growth Factor-I Liposomal Gene Transfer and Systemic Growth Hormone Stimulate Wound Healing. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, 1997, 18(4), 287–291.
 81. Kraft G., Coate K.C., Winnick J.J., Dardevet D., Donahue E.P., Cherrington A.D., Williams P.E., Moore M.C.: Glucagon's effect on liver protein metabolism in vivo. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 2017, 313(3), E263–E272.
 82. Powanda M.C., Moyer E.D.: A brief, highly selective history of acute phase proteins as indicators of infection, inflammation and injury. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(3), 897–901.
 83. Pascoe P.J.: Perioperative Management of Fluid Therapy. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2006, s. 391–419.
 84. Rassam S.S., Counsell D.J.: Perioperative electrolyte and fluid balance. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2005, 5(5), 157–160.
 85. Idasiak-Piechocka I.: Odwodnienie — patofizjologia i klinika. *Forum Nefrologiczne*, 2012, 5(1), 73–78.
 86. Hahn R.G.: Volume Kinetics for Infusion Fluids. *Anesthesiology*, 2010, 113(2), 470–481.
 87. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K., Conzen P., Rehm M.: A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology*, 2008, 109(4), 723–740.
 88. Hahn R.G.: Fluid escapes to the “third space” during anesthesia, a commentary. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2021, 65(4), 451–456.
 89. Shires T., Williams J., Brown F.: Acute Change in Extracellular Fluids Associated with Major Surgical Procedures. *Annals of Surgery*, 1961, 154(5), 803–810.
 90. Jacob M., Chappell D., Rehm M.: The ‘third space’ – fact or fiction? Best Practice & Research. *Clinical Anaesthesiology*, 2009, 23(2), 145–157.
 91. Brandstrup B., Svendsen C., Engquist A.: Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement – evidence and implications? A systematic review. *Surgery*, 2006, 139(3), 419–432.
 92. Shires G.T.: Re: Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement – evidence and implications? A systematic review. *Surgery*, 2007, 141(4), 544–544.
 93. Myles P.S., Bellomo R., Corcoran T., Forbes A., Peyton P., Story D., Christophi C., Leslie K., McGuinness S., Parke R., Serpell J., Chan M.T.V., Painter T., McCluskey S., Minto G., Wallace S.: Australian

- and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *New England Journal of Medicine*, 2018, **378**(24), 2263–2274.
94. Cagini L., Capozzi R., Tassi V., Savignani C., Quintaliani G., Reboldi G., Puma F.: Fluid and electrolyte balance after major thoracic surgery by bioimpedance and endocrine evaluation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2011, **40**(2), e71–e76.
 95. Tsukada K., Katoh H., Shiojima M., Suzuki T., Takenoshita S., Nagamachi Y.: Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *European Journal of Surgery*, 1993, **159**(9), 475–479.
 96. Santschi E.M., Grindem C.B., Tate L.P. Jr, Corbett W.T.: Peritoneal fluid analysis in ponies after abdominal surgery. *Veterinary Surgery*, 1988, **17**(1), 6–9.
 97. Chambers G.: Abdominal Distension, Ascites, and Peritonitis. W: Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Vol. 1. 7th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2010, s. 144–148.
 98. Van Der Val J.B.C., Jeekel J.: Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Disease*, 2007, **9** (Suppl 2), 9–13.
 99. Gójska-Zygner O.: Zespół Schwartz-Barttera (SIADH) u psów i kotów – zaburzenie endokrynologiczne rzadko rozpoznawane w praktyce weterynaryjnej. Część I. *Życie Weterynaryjne*, 2019, **94**(10), 678–683.
 100. Gójska-Zygner O.: Zespół Schwartz-Barttera (SIADH) u psów i kotów – zaburzenie endokrynologiczne rzadko rozpoznawane w praktyce weterynaryjnej. Część II. *Życie Weterynaryjne* 2019, **94**(11), 740–749.
 101. Burchardi H., Kaczmarczyk G.: The effect of anaesthesia on renal function. *European Journal of Anaesthesiology*, 1994, **11**(3), 163–168.
 102. Franzén S., Frithiof R.: Pre-treatment with the angiotensin receptor 1 blocker losartan protects renal blood flow and oxygen delivery after propofol-induced hypotension in pigs. *Scientific Reports*, 2020, **10**(1), 17924. Doi: 10.1038/s41598-020-74640-6.
 103. Steele A., Gowrishankar M., Abrahamson S., Mazer C.D., Feldman R.D., Halperin M.L.: Postoperative Hyponatremia despite Near-isotonic Saline Infusion: A Phenomenon of Desalination. *Annals of Internal Medicine*, 1997, **126**(1), 20–25.
 104. Tan L.B., Schlosshan D., Barker D.: Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery to cardiovascular therapy. *International Journal of Cardiology*, 2004, **96**(3), 321–333.
 105. Gójska-Zygner O., Zygnier W.: Hiperaldosteronizm u psów z babszjozą. *Życie Weterynaryjne*, 2019, **94**(2), 134–141.
 106. Herlitz H., Jonsson O., Bengtsson B.A.: Effect of recombinant human growth hormone on cellular sodium metabolism. *Clinical Science*, 1994, **86**(3), 233–237.
 107. Cerdà-Esteve M., Cuadrado-Godia E., Chillaron J.J., Pont-Sunyer C., Cucurella G., Fernández M., Goday A., Cano-Pérez J.F., Rodríguez-Campello A., Roquer J.: Cerebral salt wasting syndrome: Review. *European Journal of Internal Medicine*, 2008, **19**(4), 249–254.
 108. Guy A.J., Michaels J.A., Flear C.T.: Changes in the plasma sodium concentration after minor, moderate and major surgery. *British Journal of Surgery*, 1987, **74**(11), 1027–1030.
 109. Barber S.M., Liebelt B.D., Baskin D.S.: Incidence, Etiology and Outcomes of Hyponatremia after Transsphenoidal Surgery: Experience with 344 Consecutive Patients at a Single Tertiary Center. *Journal of Clinical Medicine*, 2014, **3**(4), 1199–1219.
 110. Rodseth R.N., Biccard B.M., Le Manach Y., Sessler D.J., Lurati Buse G.A., Thabane L., Schutt R.C., Bolliger D., Cagini L., Cardinale D., Chong C.P., Chu R., Cnotliwy M., Di Somma S., Fahrner R., Lim W.K., Mahla E., Manikandan R., Puma F., Pyun W.B., Radović M., Rajagopalan S., Suttie S., Vanniyasingam T., van Gaal W.J., Waliszek M., Devereaux P.J.: The Prognostic Value of Pre-Operative and Post-Operative B-Type Natriuretic Peptides in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Fragment of Pro-B-Type Natriuretic Peptide: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, **63**(2), 170–180.
 111. Fu S., Ping P., Wang F., Luo L.: Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *Journal of Biological Engineering*, 2018, **12**, 2. Doi: 10.1186/s13036-017-0093-0.
 112. Pandey K.N.: Molecular Signaling Mechanisms and Function of Natriuretic Peptide Receptor-A in the Pathophysiology of Cardiovascular Homeostasis. *Frontiers in Physiology*, 2021, **12**, 693099. Doi: 10.3389/fphys.2021.693099.
 113. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M.: Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2009, **191**, 341–366.
 114. Volpe M., Carnovali M., Mastromarino V.: The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clinical Science*, 2016, **130**(2), 57–77.
 115. Del Magno S., van Rijn S., Azzariti S., Valtolina C., L'Ami J., Meij B.P.: Plasma sodium and potassium concentrations after hypophysectomy in dogs with corticotroph adenomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2022, **36**(1), 39–48.
 116. Holte K., Sharrock N.E., Kehlet H.: Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *British Journal of Anaesthesia*, 2002, **89**(4), 622–632.
 117. Young R.: Perioperative Fluid and Electrolyte Management in Cardiac Surgery: A Review. *Journal of ExtraCorporeal Technology*, 2012, **44**, P20–P26.
 118. Voldby A.W., Brandstrup B.: Fluid therapy in the perioperative setting – a clinical review. *Journal of Intensive Care*, 2016, **4**, 27. Doi: 10.1186/s40560-016-0154-3.
 119. You L., Li W., Chen T., Tang D., You J., Zhang X.: A retrospective analysis of postoperative hypokalemia in pituitary adenomas after transsphenoidal surgery. *PeerJ*, 2017, **5**, e3337. Doi: 10.7717/peerj.3337.
 120. Lu G., Yan Q., Huang Y., Zhong Y., Shi P.: Prevention and Control System of Hypokalemia in Fast Recovery After Abdominal Surgery. *Current Therapeutic Research*, 2013, **74**, 68–73.
 121. Ayach T., Nappo R.W., Paugh-Miller J.L., Ross E.A.: Postoperative hyperkalemia. *European Journal of Internal Medicine*, 2015, **26**(2), 106–111.
 122. Uyehara C.F.T., Sarkar J.: Role of vasopressin in maintenance of potassium homeostasis in severe hemorrhage. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2013, **305**(2), R101–R103.
 123. Moratino J., Reverte M.: Effects of catecholamines on plasma potassium: the role of alpha- and beta-adrenoceptors. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 1993, **7**(3–4), 143–153.
 124. DiBartola S.P., de Moraes H.A.: Disorders of Potassium: Hypokalemia and Hyperkalemia. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2006, s. 91–121.
 125. McCown J.L., Lechner E.S., Cooke K.L.: Suspected albuterol toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2008, **232**(8), 1168–1171.
 126. Khan M.A.A., Minalyan A., Iqbal I.: “I Can't Move My Arms and Legs”: A Rare Cause of Hypokalemia-Induced Quadriparesis. *Cureus*, 2021, **13**(7), e16114. Doi: 10.7759/cureus.16114.
 127. Huang W.T., Chau T., Wu S.T., Lin S.H.: Prolonged hyperkalemia following unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Clinical Nephrology*, 2010, **73**(5), 392–397.
 128. Gójska-Zygner O., Lechowski R., Zygnier W.: Functioning unilateral adrenocortical carcinoma in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 2012, **53**(6), 623–625.
 129. Kim H.W., Lee D.H., Lee S.A., Koh G.: A relationship between serum potassium concentration and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*, 2015, **47**(6), 991–999.
 130. de Moraes H.A., Biondo A.W.: Disorders of Chloride: Hyperchloremia and Hypochloremia. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2006, s. 80–90.
 131. Kimura S., Matsumoto S., Muto N., Yamano T., Higashi T., Nakamura K., Miyazaki M., Egi M.: Association of serum chloride concentration with outcomes in postoperative critically ill patients: a retrospective observational study. *Journal of Intensive Care*, 2014, **2**(1), 39. Doi: 10.1186/2052-0492-2-39.
 132. Oh T.K., Song I.A., Kim S.J., Lim S.Y., Do S.H., Hwang J.W., Kim J., Jeon Y.T.: Hyperchloremia and postoperative acute kidney injury: a retrospective analysis of data from the surgical intensive care unit. *Critical Care*, 2018, **22**(1), 277. Doi: 10.1186/s13054-018-2216-5.
 133. Tani M., Morimatsu H., Takatsu F., Morita K.: The Incidence and Prognostic Value of Hypochloremia in Critically Ill Patients. *Scientific World Journal*, 2012, **2012**, 474185. Doi: 10.1100/2012/474185.
 134. McCluskey S.A., Karkouti K., Wijesundera D., Minkovich L., Tait G., Beattie W.S.: Hyperchloremia After Noncardiac Surgery Is Independently Associated with Increased Morbidity and Mortality: A Propensity-Matched Cohort Study. *Anesthesia and Analgesia*, 2013, **117**(2), 412–421.
 135. Gójska-Zygner O., Andrzejewska-Siwak A., Kotowski G.: Zaburzenia elektrolitowe w przebiegu chorób kory nadnerczy u psów i kotów. *Życie Weterynaryjne*, 2021, **96**(11), 761–766.
 136. Miller T.E., Myles P.S.: Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery. *Anesthesiology*, 2019, **130**(5), 825–832.
 137. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A.: Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Annals of Surgery*, 2012, **255**(5), 821–829.
 138. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C., Finsterer U.: Rapid Saline Infusion Produces Hyperchloremic Acidosis in Patients Undergoing Gynecologic Surgery. *Anesthesiology*, 1999, **90**(5), 1265–1270.

Dr Olga Gójska-Zygner, e-mail: olgazygner@yahoo.pl