

## ARTIGO REVISÃO

ACTA MÉDICA PORTUGUESA 2004; 17: 94-99

# DIABETES MELLITUS E CIRURGIA

## Preparação do doente diabético para cirurgia

ISABEL PAIVA

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra..

## RESUMO

A preparação pré-cirúrgica dos doentes diabéticos tem como pressuposto a normalização da glicemia antes, durante e após o procedimento em causa. A insulino-terapia é necessária em todas as cirurgias envolvendo anestesia geral e em grande parte das efectuadas sob anestesia epidural. Já as abordagens feitas sob anestesia local requerem menos alterações nas terapêuticas antidiabéticas em curso, desde que o controlo metabólico seja comprovadamente adequado. São revistos os mecanismos fisiopatológicos da insulino-resistência que acompanha estas situações clínicas, particularmente da influência exercida pelo tipo de anestesia. Faz-se também a revisão dos procedimentos necessários para a avaliação geral do doente e dos cuidados a ter nas alterações da terapêutica hipoglicemiante para obtenção de um bom controlo metabólico, assim como a descrição dos esquemas de insulino-terapia intensiva mais frequentemente utilizados. São revistas as condutas a observar segundo o tipo de intervenção (e anestesia) em causa.

*Palavras-chave: Diabetes e cirurgia; Diabetes e anestesia; Insulino-terapia intensiva; Stresse e hiperglicemia.*

## SUMMARY

**DIABETES MELLITUS AND SURGERY. Preparing the diabetic patient to surgery.**

The perioperative management of diabetic patients implies glycaemic normalization before, during and after the procedure. Insulin therapy is always necessary when general anaesthesia is considered, and in most cases of epidural analgesia. When ambulatory surgery is envisaged, the usual hypoglycaemic treatment can be maintained, provided that a sufficiently good metabolic control is documented. The pathophysiological mechanisms for insulin-resistance in these situations are reviewed, as are the procedures for general clinical evaluation of the patient. The estimation of insulin needs, the problems related with the suspension of oral antidiabetic drugs and the description of the most usual schemes of intensive insulin therapy (namely those of continuous intravenous insulin infusion) are also detailed.

*Key-words: Diabetes and surgery; Diabetes and anaesthesia; Intensive insulin therapy; Stress and hyperglycaemia.*

## INTRODUÇÃO

A probabilidade de um doente diabético necessitar de alguma intervenção cirúrgica durante a sua vida é muito superior à da restante população, particularmente se considerarmos os foros cardiovascular e oftalmológico e as amputações dos membros inferiores. O aumento da prevalência da diabetes nas sociedades ocidentais e ocidentalizadas (calcula-se actualmente uma prevalência global de 5,4% em Portugal)<sup>1,2</sup> associado ao alargamento da sobrevida destes doentes, ilustra esta afirmação.

A utilização mais frequente de fármacos hiperglicemiantes (com relevo para os corticosteróides) à medida que a idade vai avançando, aumenta a probabilidade do diagnóstico de diabetes mellitus durante períodos de internamento por situações urgentes de outros foros (neurologia, reumatologia, pneumologia, cardiologia, oncologia, transplantação....)<sup>3,4</sup>.

O diagnóstico da diabetes e a preparação correcta destes doentes antes da cirurgia (quer seja programada, quer seja de urgência) reduz significativamente os riscos de complicações e também o tempo de internamento<sup>5-7</sup>, melhorando positivamente a relação custo/benefício.

A demonstração recente da redução significativa da mortalidade dos doentes internados em unidade de cuidados intensivos, unicamente devido à introdução de insulinoterapia intensiva desde a sua admissão<sup>8</sup>, torna evidente a utilidade desta atitude nos doentes cirúrgicos.

### “Condicionalismos do doente”

A avaliação clínica global do doente a submeter a cirurgia deve incluir o diagnóstico, e em caso afirmativo a identificação do tipo de diabetes em causa, dado que a relação insulino-carência/insulino-resistência será diferente conforme os casos, implicando cuidados e vigilância específicos. Assim, um diabético de tipo 1 poderá não suportar um período de jejum prolongado e entrar em cetoacidose se não tiver um aporte insulínico suficiente; já um diabético de tipo 2 poderá ser muito menos sensível à insulina administrada, necessitando de quantidades maiores, mas geralmente suportará o jejum com mais facilidade, desde que se mantenha bem hidratado.

Também a medicação em curso nestes doentes deve ser cuidadosamente investigada, quer no que se refere à terapêutica hipoglicemiante (insulina, antidiabéticos orais) quer a fármacos prescritos para eventuais patologias associadas (corticosteróides, diuréticos, beta-bloqueantes, ciclosporina, narcóticos). A consideração destes factores poderá ajudar a prever ou prevenir eventuais alterações no que se refere à duração do efeito hipoglicemiante induzido, à necessidade de manter ou reduzir progressivamente

te as doses dos fármacos em causa, e à interferência com alguns parâmetros bioquímicos ou com outros fármacos entretanto administrados.

A avaliação do controlo metabólico obtido no ambulatório é também um dado importante, podendo ser feito pela avaliação de registos de determinações de glicemia capilar e pelo doseamento da HbA1c. Assim, um doente diabético tipo 1 com controlo glicémico lábil necessitará de vigilância mais apertada das glicemias capilares; um doente crónicamente descompensado terá maior probabilidade de apresentar complicações neuropáticas ou vasculares, condicionando cuidados acrescidos durante a anestesia e no período de recobro anestésico. Um doente em hiperglicemia significativa estará previsivelmente desidratado, devido à diurese osmótica; em casos de carência insulínica haverá aparecimento de acidose metabólica (por cetonémia devida à metabolização de ácidos gordos) e, caso esta tenha sido prolongada, de alterações do metabolismo proteico (redução da síntese e aumento do catabolismo). Estas alterações serão importantes na cicatrização, na defesa contra a infecção, assim como na recuperação do estado catabólico induzido pela doença e pela cirurgia.

Para além de todos os factores de stress físico, decorrentes das patologias em curso e das terapêuticas farmacológicas instituídas, devemos lembrar também o stress psicológico ligado à incerteza da doença, da cirurgia e do eventual internamento<sup>9</sup>. A resposta *orgânica* a estas situações é feita por activação do sistema nervoso simpático e pela libertação das hormonas mais ligadas ao stress: catecolaminas, cortisol, glucagon e hormona de crescimento. É previsível o aumento da insulinoresistência nestes doentes – todas estas hormonas são hiperglicemiantes e constituem o chamado *sistema de contra-regulação*. Este efeito é sobretudo devido ao aumento da lipólise e da neoglicogénese hepática, e no caso das três primeiras hormonas referidas, também ao aumento do catabolismo proteico. Através do efeito conhecido como efeito de *glicotoxicidade* a hiperglicemia resultante irá acentuar a deficiência secretora pancreática existente, contribuindo para o agravamento do quadro clínico<sup>10</sup>.

Verifica-se assim, que as alterações no metabolismo dos hidratos de carbono destes doentes são multifactoriais<sup>11</sup>.

### Condicionalismos da cirurgia

Além da insulinoresistência decorrente dos factores referentes ao doente, também o tipo de cirurgia e o tipo de anestesia a efectuar induzem respostas metabólicas específicas, podendo acentuar ainda mais a elevação das

hormonas de contra-regulação (particularmente as catecolaminas e o cortisol)<sup>12,13</sup> e assim, a insulinoresistência.

Cirurgias invadindo as grandes cavidades e muito prolongadas, são consideradas *grandes cirurgias*. O tipo de anestesia<sup>14</sup> também contribui para o potencial de agressão sistémica destes procedimentos: a anestesia geral, por si própria, induz uma resposta orgânica muito acentuada, sendo mais agressiva do que uma anestesia epidural<sup>15</sup>, e esta mais do que a anestesia local.

### **Cirurgia programada com anestesia geral**

A preparação de um doente diabético para uma grande cirurgia deverá ser iniciada nas 24 a 48 horas prévias. É necessário equacionar a relação entre a insulina endógena disponível e as necessidades previsíveis do doente, tendo em conta todos os factores referidos anteriormente. Será desejável ter um período de tempo suficiente para fazer a avaliação clínica e laboratorial do doente, adequar a terapêutica hipoglicemiante em curso às necessidades de um controlo optimizado, equilibrar os diferentes parâmetros metabólicos (nomeadamente a osmolaridade e o pH séricos) e avaliar a eventual existência de complicações crónicas da diabetes (sobretudo nefropatia, neuropatia autonómica e macroangiopatia) que devem ser tidas em consideração durante a anestesia e no pós-operatório imediato.

A boa preparação é traduzida por uma situação estável de todos estes parâmetros, sendo desejável manter a glicemia entre 120 e 180 mg/dl durante todo o período pre e pós-operatório, qualquer que seja o tipo de diabetes e a idade do doente.

A obtenção deste desiderato obriga geralmente a alterações na terapêutica hipoglicemiante em curso, com suspensão dos antidiabéticos orais e ajustes nos esquemas de insulinoterapia.

No caso do doente estar previamente sob medicação oral, devem ser tidos em consideração o respectivo tipo e duração de acção, assim como a situação geral do doente. Assim:

- As sulfonilureias devem ser suspensas 24 a 48 h antes do acto cirúrgico, dependendo da sua duração de acção e da função renal do doente. Qualquer acção residual deste tipo de fármacos durante o período anestésico poderia dar lugar a uma hipoglicemia, complicação grave e sempre indesejável, particularmente nestas situações em que os sinais e sintomas não são manifestos.

A sua reintrodução só deverá ser efectuada após confirmação da existência de função renal normal, e desde que o controlo metabólico obtido seja adequado a uma boa cicatrização e à ausência de riscos de infecção.

- A metformina também deve ser suspensa 48h antes da indução da anestesia. Neste caso, o motivo está relacionado com o potencial desenvolvimento de acidose láctica em situações de défice de oxigenação tecidual. Os procedimentos que possam motivar alterações de ventilação/perfusão tecidual ou da perfusão renal, contra-indicam a sua utilização.

A sua reintrodução após cirurgia está condicionada pela normalização dos referidos parâmetros, e também pela evidência de creatinemia inferior a 1,4 mg/dl.

- Os inibidores das a-glicosidasas, dado o seu mecanismo de acção incidir na absorção intestinal dos glucidos, deixam de fazer sentido quando se restringe a ingestão alimentar na preparação pré-operatória. A maior sensibilidade de alguns doentes aos seus efeitos gastro-intestinais (balonamento, dejectões diarreicas, meteorismo), levam a aconselhar a sua suspensão na véspera da cirurgia.

- As tiazolidinedionas (ou glitazonas), actualmente ainda de uso pouco frequente entre nós, devem ser suspensas na véspera da anestesia. A sua metabolização é hepática, podendo ser potencialmente lesivas dos hepatócitos. É prudente o controlo das enzimas hepáticas quer na preparação cirúrgica quer no momento da sua reintrodução.

Durante o período de optimização do controlo metabólico deverá ser instituída insulinoterapia, sendo utilizada exclusivamente insulina de acção curta no dia da intervenção, para a evitar episódios agudos de hiper ou hipoglicemia e melhorar as condições tanto de cicatrização<sup>16</sup> como de função leucocitária<sup>17</sup>.

Importa também, durante este período, assegurar boas condições de perfusão tecidual, com fornecimento de quantidades de glicose necessárias à manutenção do aporte calórico (suficiente para não haver lipólise), e manter dentro da normalidade a concentração dos electrólitos e o equilíbrio ácido/base.

Dado que a quantidade de insulina necessária para a obtenção dos níveis de glicemia desejados pode ser elevada, deve ser tido em conta o co-transporte de potássio para dentro das células. Assim, é necessário adicionar cloreto de potássio aos soros a perfundir (em geral, 20 mEq de potássio por cada 1000 ml de soro).

Os esquemas de insulinoterapia são variáveis<sup>18,19</sup> em função das condições clínicas em presença. Há, no entanto, linhas mestras comuns a todos eles:

- Num doente com bom controlo metabólico prévio (sob antidiabéticos orais ou insulina), em que as necessidades de insulina para manter a estabilidade

glicémica no período pré-operatório foram relativamente pequenas, com uma situação clínica estável, e em que a duração previsível da intervenção é relativamente curta (inferior a duas horas), poderá ser instituído um esquema de administrações repetidas de pequenas doses (cinco a sete Unidades) de insulina de acção curta subcutânea, segundo os valores de glicemia capilar avaliados no máximo de 2 em 2 horas.

*Quadro I – Esquema de prescrição de insulino terapia intensiva com baixas doses repetidas de insulina de acção curta por via subcutânea.*

- Determinar a glicemia capilar de 2 em 2 horas.

- Se valor da glicemia igual ou superior a 160 mg/dl administrar 5U a 7 U de insulina de acção curta por via sub-cutânea.

- Se pelo contrário, o controlo metabólico prévio era deficiente e as necessidades de insulina durante o período pré-operatório foram significativas, a situação clínica é grave e é previsível uma cirurgia de longa duração com possível ocorrência de complicações, a insulino terapia deve ser feita por perfusão endovenosa contínua. A administração de insulina pode ser feita de modo independente do aporte de glicose e cloreto de potássio (permitindo ajustes de cada um dos factores) ou em simultâneo quando se perfundem misturas em proporções fixas previamente preparadas. Em qualquer dos casos é condição *sine qua non* o controlo apertado (horário) dos valores da glicemia capilar.

Ao fazer a opção pela primeira hipótese, deve ser utilizada uma bomba infusora de cabeceira para a insulina (diluindo a insulina solúvel em soro fisiológico, de modo a obtermos uma concentração de 1U por ml), e uma bomba de soros para a administração de glicose e potássio (ajustando o débito às necessidades e limitações do doente). Para um diabético de tipo 1 a manutenção da glicemia entre 120 e 180 mg/dl necessita em média da perfusão de 1 U/h, enquanto que num diabético de tipo 2 poderá ser necessário o dobro da insulina – perfusão de 2 U/h. Glicemias superiores ou inferiores motivam ajustamento correspondente da perfusão, devendo a determinação da glicemia capilar do doente ser feita, no máximo, cada hora.

N.B.: O esquema de prescrição seguidamente proposto é uma base de trabalho. Os débitos de perfusão devem sempre ser adaptados ao doente particular em causa.

*Quadro II – Esquema de prescrição de terapêutica intensiva por perfusão endovenosa contínua de insulina, considerando diferenças no débito entre diabéticos de tipo 1 e de tipo 2.*

Colocar na seringa da bomba infusora, soro fisiológico com insulina de acção curta numa concentração de 1 U por ml.

(Por exemplo: 49,5 ml de soro fisiológico e 50 U de insulina de acção curta)

Determinar a glicemia capilar do doente.

Ajustar o débito segundo o esquema.

Fazer determinações horárias a partir do início da perfusão e ajustar o débito se necessário

Se glicemia capilar  $\leq 80$  mg/dl suspender a perfusão.

Se » »	> 80 mg/dl e $\leq 120$ mg/dl	» 0,5 ml/h (tipo 1)/1U/h (tipo 2)
Se » »	> 120 mg/dl e $\leq 180$ mg/dl	» 1 ml/h (tipo 1)/2 U/h (tipo 2)
Se » »	> 180 mg/dl e $\leq 220$ mg/dl	» 1,5 ml/h » /2,5 U/h »
Se » »	> 220 mg/dl e $\leq 260$ mg/dl	» 2,0 ml/h » /3,0 U/h »
Se » »	> 260 mg/dl e $\leq 300$ mg/dl	» 2,5 ml/h » /3,5 U/h »
Se » »	> 300 mg/dl	» 3,0 ml/h » /4,0 U/h »

Ao optar pela perfusão de soluções previamente preparadas, combinando insulina glicose e potássio em concentrações fixas (método “GIK” ), basta uma bomba de soros. Neste caso devem ser preparados antecipadamente três frascos de soro glicosado a 10% (de 500 ou 1000ml), a que se adiciona KCl de modo a obter uma concentração de 20 mEq por litro. A cada um é adicionada insulina de acção curta em concentrações crescentes (de 0,02 a 0,04 U por ml) respectivamente. O débito da perfusão é fixo - 100 ml/h - qualquer que seja a concentração utilizada. A glicemia capilar será também obtida com intervalo máximo de uma hora. Para valores de glicemia iguais ou inferiores a 120 mg/dl, é colocado o soro com menor concentração de insulina; para valores entre 120 e 200 mg/dl, o intermédio e para valores iguais ou superiores a 200 mg/dl, o mais concentrado. Neste esquema não é possível fazer variar independentemente o aporte de insulina e de glicose, nem alterar o débito programado.

*Quadro III – Esquema de prescrição de terapêutica intensiva por perfusão endovenosa contínua de insulina segundo o método “GIK”.*

Preparar três frascos de 500 ml de soro glicosado a 10%.

Juntar em cada um 10 mEq de cloreto de potássio.

Adicionar insulina de acção curta, nas seguintes quantidades, identificando de modo facilmente visível cada um:

Frasco 1 – 10 U

Frasco 2 – 15 U

Frasco 3 – 20 U

Determinar glicemia capilar inicial, e em seguida, de hora a hora:

Se valor  $\leq$  a 120 mg/dl colocar em perfusão o frasco 1;

Se valor > 120 e  $\leq$  200 mg/dl, colocar em perfusão o frasco 2;

Se valor > a 200 mg/dl colocar em perfusão o frasco 3.

Velocidade de perfusão mantida –100 ml/h.

É importante salientar que nos doentes insuficientes renais, as normas referidas de aporte de líquidos e de potássio não são aplicáveis, devendo a preparação pré-cirúrgica ser individualizada segundo as condições particulares de cada caso.

### **Cirurgia de urgência com anestesia geral**

Cerca de 5% dos diabéticos vão necessitar, ao longo da sua vida, de um procedimento cirúrgico urgente, quer por intercorrências comuns, quer por complicações próprias da diabetes<sup>20</sup>. A grande cirurgia de urgência nestes doentes obriga a uma preparação mais agressiva e mais rápida, sem no entanto descuidar uma avaliação o mais rigorosa e pormenorizada possível das condicionantes decorrentes desta patologia: tipo de terapêutica hipoglicemiante em curso, outros fármacos associados, tipo de controlo obtido e existência de eventuais complicações.

Na avaliação geral a efectuar ao doente, há que ter atenção do grau de desidratação eventualmente presente, a existência de alterações electrolíticas ou do pH sérico. Em casos de cetoacidose, a cirurgia deverá ser diferida de, pelo menos, 4 a 6 horas, para que estes parâmetros possam ser corrigidos. Também se deve ter em conta a frequente apresentação das situações de cetoacidose como quadros de ventre agudo podendo a correcção das alterações metabólicas evitar abordagens cirúrgicas inadequadas.

Por maioria de razão, nestes casos a insulino terapia deverá ser sempre feita por perfusão endovenosa.

### **Cirurgia com anestesia epidural**

Pese embora a menor agressividade ligada a este tipo de anestesia, reduzindo ou bloqueando as respostas das hormonas de contra-regulação, nomeadamente do cortisol<sup>21</sup>, deve ser utilizada insulina para obter o controlo metabólico desejável.

A optimização das glicemias, tanto durante a cirurgia como no pós-operatório imediato, tem como objectivo acelerar a cicatrização dos tecidos e evitar infecções, o que leva a que, mesmo em doentes com bom controlo sob antidiabéticos orais, seja vantajosa a insulino terapia transitória.

Na maior parte dos casos a administração de pequenas doses de insulina subcutânea, repetidas segundo as glicemias capilares (de 2 em 2 horas) é suficiente. O acesso venoso deve ser mantido com soros glicosados contendo cloreto de potássio, de modo a que o doente mantenha ausência de alimentação oral durante o tempo considerado necessário.

Quando for previsível um tempo cirúrgico mais longo, ou em caso de cirurgias mais agressivas (amputações, por

exemplo), deverá ser feita a opção pela perfusão endovenosa de insulina pelo método "GIK".

Os valores de glicemia a manter são semelhantes aos referidos anteriormente, 120 a 180 mg/dl.

### **Cirurgia com anestesia local**

Os procedimentos necessitando de anestesia local são geralmente executáveis mantendo a terapêutica em curso, desde que se verifique a existência de um controlo metabólico prévio razoável.

Estas abordagens devem ser sempre programadas para o período da manhã (e o mais cedo possível) para que as alterações da rotina terapêutica (farmacológica e alimentar) sejam o mais limitadas possível.

Quando está em causa um doente diabético do tipo 1, a dose habitual de insulina, correspondente à administração anterior ao procedimento, deve ser reduzida a metade. Devem ser monitorizadas as glicemias capilares antes e imediatamente após o fim do tratamento, sendo administrados pequenos suplementos de insulina de acção curta por via s.c., sempre que necessário. Na administração de insulina seguinte, será retomada a dose habitual.

No caso de diabéticos tipo 2 sob insulino terapia, a conduta depende das doses habitualmente injectadas. Se as necessidades são pequenas, a insulina será suspensa enquanto durar o jejum. Se as necessidades forem mais significativas, ou se não for necessária alteração na ingestão alimentar, a dose de insulina será mantida, e administrados suplementos de insulina solúvel em pequenos *bólus* s.c. sempre que necessário (segundo determinação da glicemia capilar antes e imediatamente após o procedimento). Neste caso a dose seguinte de insulina deverá ser reduzida em 50 a 60%, sendo retomada a normalidade na administração posterior.

Nos diabéticos tipo 2 sob antidiabéticos orais, deve ser suspensa a medicação da manhã, determinada glicemia capilar antes e após o procedimento com suplementos de insulina solúvel sempre que necessário, e reiniciar a terapêutica habitual na próxima toma.

## **CONCLUSÕES**

A abordagem cirúrgica de um doente diabético obriga a uma vigilância apertada do controlo metabólico, tanto antes como durante e após a cirurgia, seja ela *major* ou *minor*. Só assim se podem reduzir as complicações que fazem deste grupo *doentes de alto risco*, com aumento da morbidade e mortalidade, internamentos frequentes e prolongados e elevados custos associados a terapêuticas antibióticas. A existência de complicações da diabetes pode motivar a necessidade de alterações nos procedimentos e

vigilância: tanto na indução da anestesia (em caso de neuropatia autonômica e de macroangiopatia cardiovascular), como no recobro pós-operatório (quando existe neuropatia autonômica gastro-intestinal motivando gastroparesia ou vômitos), como nas doses dos fármacos (por influência da nefropatia na extensão da sua semivida).

As condições técnicas actualmente disponíveis, tanto para a vigilância (através da glicemia capilar) como para a terapêutica (vários tipos de insulina, meios sofisticados de perfusão e.v.), permitiram modificar radicalmente o prognóstico do doente diabético com patologia cirúrgica, tornando-o num doente em condições praticamente sobreponíveis às dos não diabéticos.

## BIBLIOGRAFIA

- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF): Diabetes Atlas 2000. Aalst, Begium 2000: 57
- DAY C: The rising tide of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2001; 1: 37-43
- LEVETAN CS, PASSARO M, JABLONSKY K, KASS M, RATNER RE: Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 246-9
- WEISZ A, RATNER R: Factors in renal transplant-induced diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35: 72 A
- ZERR KJ, FURNAY AP, GRUNKEMEIER GL, BOOKIN S, KANHERE V, STARR A.: Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-61
- GOLDEN SH, PEART-VIGILANCE C, KAO WH, BRANCATI FL: Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1408-14
- MEDHI M, MARSHALL MC, BURKE HB, et al.: HbA1c predicts length of stay in patients admitted for coronary artery bypass surgery. *Herat Dis* 2001, 3: 77-9
- VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, et al.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67
- LEVETAN CS, MAGEE MF: Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 745-70
- LEAHY JL, BONNER-WEIR S, WEIG GC: B-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. *Diabetes Care* 1992; 15: 442-55
- MIZOCK BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98: 75-84
- HALTER JB, PFLUG AE, PORTE D: Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 936-44
- NEWSOME HH, ROSE JC: The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 481-7
- CLARKE RSJ, JOHNSTON H, SHERIDAN B: The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Br Anaesth* 1970; 42: 295-9
- BRANDT MR, KEHLET H, BINDER C, HAGEN C, MC NEILLY AS: Effects of epidural analgesia on the glucoregulatory endocrine response to surgery. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 107-14
- YUE DK, McLENNAN S, MARSH M, et al.: Effects of experimental diabetes, uremia and malnutrition on wound healing. *Diabetes* 1987; 36: 295-9
- MARHOFFER W, STERN M, MAESER E, FEDERLIN K.: Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 256-60
- GAVIN LA: Perioperative management of the diabetic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 457-75
- HIRSCH IB, PAAUW DS: Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 631-45
- DAGOGO-JACK S, ALBERTI KGMM: Management of diabetes mellitus in surgical patients. *Diabetes Spectrum* 2002; 15: 44-8
- MOLLER W, REM J, BRANDT R, KEHLET H: "Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery" *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 56-8