

Diyabetik otonom nöropati ve anestezi

Volkan HANCI

SUMMARY

Diabetic autonomic neuropathy and anesthesia

Diabetes mellitus is a heterogeneous group of disorders that have the common feature of a relative or absolute lack of insulin. The disease is characterized by a multitude of hormone-induced metabolic abnormalities, by a diffuse microvascular lesion and by long-term end-organ complications. Diabetes is associated with microangiopathy, peripheral neuropathies and autonomic dysfunction. Diabetic autonomic neuropathy is associated increased risk of gastroparesis, haemodynamic instability, prolonged QTc interval, ventricular arrhythmias, torsade-de-point and also sudden cardiac death in the peri-operative period.

In this case report, because of a case have diabetic autonomic neuropathy; we discussed about the general properties of anesthetic management of diabetic autonomic neuropathy and autonomic function tests.

Key words: Diabetic autonomic neuropathy, anesthetic management, autonomic function tests

Anahtar kelimeler: Diabetik otonom nöropati, anestezi yaklaşımı, otonom fonksiyon testleri

Diyabet, dünya çapında sıklığı oldukça yüksek olan ve giderek mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarının önde gelen nedeni haline gelen bir hastalıktır. Diabetes mellitus (DM), insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır. Kronik seyirli ve progressif, gerek kronik dejeneratif komplikasyonları gerekse akut metabolik komplikasyonları ile yaşamı tehdit eden, heterojen bir sendromdur⁽¹⁻³⁾. UKPDS gibi toplum çalışmaları, diyabete bağlı morbiditenin kan glukoz düzeylerinin iyi kontrol edilmesi halinde önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir⁽⁴⁾.

Ortopedik cerrahi girişim geçiren diabetik otonom nöro-

patili bir olgumuz nedeniyle; diyabetik otonom nöropatinin genel özellikleri ve bu tip olgularda anestezi yönetimi sırasında dikkat edilmesi gereken önemli noktaları gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU

15 yıldır diabet öyküsü olan 62 yaşında sol femur fraktürü nedeniyle açık redüksiyon ve internal fiksasyonu operasyonu planlanan erkek hasta, anestezi öncesi değerlendirilmesi için kliniğimize refere edildi. Özgeçmişte 15 yıldır DM'u olan hastanın halen 15 Ü kristalize insülin ve 15 Ü NPH insülin ile kan şekeri değerlerinin regüle olduğu, anamnezinde 32 paket-yıl sigara içimi olduğu anamnezi alındı. Yapılan fizik muayenede, bilinç açık, genel durum iyi, TA 115/70 mmHg, nabız 103 atım/dk ritmik olduğu, diğer sistem bulgularının doğal olduğu, yapılan otonom fonksiyon testleri ile otonomik nöropatinin bulunduğu ve ilerlemiş nöropati sınıfına girdiği tespit edildi. Hastanın EKG'sinde sinüs taşikardisi mevcuttu, QT uzaması, aritmi, ST değişiklikleri yoktu ve QTc değeri 400 msn ile normal idi. Akciğer grafisi doğal olan hastanın, laboratuvar tetkiklerinde, Hb 16.2, BK 7.3, ALP 86, LDH 105, CK 70, CKMB 12, ALT 8 ve AST 10 idi.

Hastaya premedikasyon amacıyla ameliyattan 1 saat önce im. midazolam 0.1 mg kg⁻¹ dozunda uygulandı. Operasyon salonuna alınan hastaya 18 G intraketle damar yolu açıldıktan sonra 7 ml kg⁻¹ izotonik mayi ile sıvı replasmanı uygulandı. Non-invaziv kan basıncı, EKG, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi; kontrol ölçümleri kaydedildi. Hastaya 1 dk süreyle 10 L dk⁻¹ % 100 oksijen ile maske preoksijenasyonunun ardından anestezi induksiyonu 2 mg kg⁻¹ propofol, kas gevşemesi 0.5 mg kg⁻¹ atrakuryum ile sağlandı. Kas gevşetici verildikten 2 dk sonra hasta entübe edildi. Entübasyon sonrası 5 dk süre ile 6 L dk⁻¹ yüksek akım uygulandı, daha sonra ise kapalı sistemle anestezi uygulanmasına (1 L dk⁻¹) geçildi. Anestezi idamesi oksijen-N₂O karışımı içinde sevofluran % 2, gerektiğinde fentanil ve atrakuryum ile yapıldı. Operasyon 4 saat sürdü ve intraoperatif dönem hemodinamik olarak labil seyretti. TA değerlerinde kontrol değerine göre düşüklükler olan hastaya vazoaktif ajan olarak dopamin infüzyonu başlandı ve tüm operasyon boyunca sürdürüldü. Kan glukoz düzeyleri ise normal sınırlar içerisinde seyretti. Operasyon sonrasında kas gevşetici antagonizasyonu gerekli olmadı. Operasyondan sonra hasta yoğun bakım ünitesine alındı ve postoperatif kan basıncı değerlerine göre dopamin infüzyonu azaltılarak kesildi. Postoperatif ağrı tedavisi için 0.35 mg kg⁻¹

meperidin im. olarak uygulandı. Hasta yoğun bakım ünitesinde bir gün takip edildikten sonra Ortopedi servisine alındı ve postoperatif 7. gün taburcu edildi.

TARTIŞMA

Gelişen teknolojiye bağlı olarak sedanter yaşam ve obezitenin yaygınlaşması, diyabetin tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur. 2000 yılında 151 milyon olan dünyadaki diyabetli sayısının 2025 yılında 2 katına çıkarak 300 milyon civarına ulaşması beklenmektedir. Ülkemizde 1997-98 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) verilerine göre; 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı % 7.2, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ise % 6.7 oranında bulunmuştur. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada diyabet sıklığı % 11.3, IGT sıklığı % 13.5 oranında bulunmuştur. Her iki çalışmada da yeni diyabet oranının % 30 civarında olduğu gözlemlendi. Genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığı olan tip 2 diyabet, sedanter yaşam tarzında ve obezite sıklığındaki artış nedeniyle gittikçe genç erişkinlerin ve ergenlerin hastalığı olma eğilimindedir (5,6).

Diyabetiklerde nöropati, periferik ve otonom sinir sistemini tutan mikrovasküler hastalık olarak sınıflandırılır. Tip 1 diyabetiklerde kardiyak otonom nöropatinin risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, kontrol edilemeyen hiperglisemi otonom nöropatinin ve diğer kardiyovasküler bulguların en önemli risk faktörü olarak bulunurken, Hb_{A(1)c}, hipertansiyon, distal simetrik polinöropati ve retinopatinin; kardiyak otonom nöropati riskinin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (9). Otonom nöropati tedavisinde esas olan glisemik kontrolü sağlamaktır. Bunun yanında semptomlara yönelik tedavilerden de hastalar fayda görür (8).

Kardiyovasküler otonom nöropatili diyabetik hastalarda; hipertansiyon, sempatovagal imbalans, posttral hipotansiyon, ağrısız miyokard infarktı, iskemi, sol ventrikül disfonksiyonu, kardiyak sempatik ve parasempatik innervasyon dengesizlikleri, QT intervali uzaması ve bununla ilişkilendirilebilen ani ölümler gözlenebildiği belirtilmektedir (7,10,11). Ciddi diyabetik otonom nöropatide, kardiyak sempatik denervasyon ile mortalite ve morbidite artmaktadır.

Diyabetik otonom nöropati, gerek QT değişiklikleri gerek eşlik eden diğer kardiyovasküler sorunlar nedeniyle spontan ve özellikle stres ile indüklenen reaktif taşikardi

epizodları ile ventriküler ekstrasistollere de neden olabilmekte; kardiyak ileti bozuklukları, sessiz miyokard infarktı, hipoglisemi gibi diğer klinik problemlere yol açabilmektedir (7,25). Hipoglisemi de QTc uzaması, artmış aritmi riski ve ani ölüme neden olabilir (26).

Tüm bu özellikler kardiyak otonom nöropatisi olan hastaların anestezi yönetimini ayrıcalıklı kılmaktadır. Cerrahi girişimler ve anestezi ile anormal kardiyovasküler reaksiyonlar artış gösterir (10,11,27-29). Bu nedenle, diyabetik hastalarda kardiyak otonom nöropati semptom ve işaretlerinin, ciddi diyabetik komplikasyonlar olarak değerlendirilmesi gerektiği, kötü prognoz nedeni olabileceği vurgulanmaktadır. Bu hastalarda, son aşama renal veya kardiyovasküler yetersizlik, kardiyak yetersizlik veya otonomik nöropati olması durumunda; ASA sınıflamasına göre bildirilen morbidite ve mortalite oranlarının 5-10 kat arttığı; renal, kardiyovasküler ya da otonomik disfonksiyon yoksa riskin normalin 1-1.5 katı olduğu bildirilmektedir (7,10,11).

Bu konuda yapılmış çalışmalarda; Knuttgen ve ark. otonom nöropatisi olan hastalarda anestezi sırasında hipotansif reaksiyonların diğer gruplara göre anlamlı derecede sık olarak görüldüğünü, vazoaaktif ilaçlara diğer gruplardan daha sık ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir. Burgos ve ark. (31) da otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda genel anestezi uygulanması sırasında kardiyovasküler labilitenin daha fazla görüldüğünü, daha fazla vazopressör ajan kullanılması gerektiğini belirtmiş ve preoperatif olarak uygulanabilecek basit noninvasif otonom fonksiyon testleri ile perioperatif olarak yüksek kardiyak instabilite riski taşıyan diyabetik hastaların belirlenebileceğini vurgulamışlardır. Diyabetik otonom nöropatisi olan hastalarda genel anestezi sırasında kan basıncı değerlerinde instabilite olabileceği pek çok çalışmada da vurgulanırken (27,32), otonom nöropatinin miyokardial perfüzyon rezervini düşürdüğü (33), sessiz miyokardial iskemiye neden olduğu (34), perioperatif asistoliye neden olabileceği (29) de geçmiş çalışmalar ve olgu sunumlarında belirtilmektedir. Özellikle perioperatif asistoli ve ritim bozukluklarının, QT intervali değişikliklerinde gözlemlendiği ve bu hastaların tümünde yatak başında kolaylıkla yapılabilecek otonom fonksiyon testlerinin yanısıra EKG'de QT intervalinin değerlendirilmesinin perioperatif komplikasyonlar açısından uyarıcı olması yönünden önemli olduğu vurgulanmaktadır (29).

Otonom nöropatili hastalarda anestezik ilaçların depre-

san etkilerine karşın organizmanın sempatik kompan-sasyonu da bozulur. Anestezi altında istenmeyen bu kardiyovasküler ve solunumsal etkiler bradikardi, hipotansiyon, ani kalp yetersizliği, apneye eğilim gibi durumların sık gözlenmesi ile karşımıza çıkar. Canovas ve ark. (35) bir olgu sunumunda, aksiler yolla brakial pleksus blokajı ve renal transplantasyon için genel anestezi uygulanması sırasında 1 yıl ara ile iki kez kardiyak yetersizlik epizodu öyküsü olan diyabetik otonom nöropatili bir hastayı rapor etmişlerdir.

Tüm bu veriler ışığında, diyabetik otonom nöropatili hastaların anestezisinde induksiyon ve anestezi idamesi sırasında oluşabilecek hipotansif epizodların induksiyon öncesi defisit hesaplanması ve induksiyon öncesi tamamlanması ile bir miktar önlenilebileceği, bu hastalarda labil tansiyon nedeniyle arteriyel kateterizasyon düşünülmesi gerekebileceği, ciddi otonom nöropati varlığında mesane ve santral venöz kateterizasyonu, kardiyak fonksiyonları ciddi ölçüde bozulmuş hastalarda ise ileri hemodinamik monitörizasyon olanakları ve kardiyak out-put ölçümünün yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (7,11,36). Diyabetik otonom nöropati anestezik ajanlara anormal duyarlılık ve apneye eğilimi de artırdığından, premedikasyon olarak narkotikler ve benzodiazepinler az miktarda kullanılmalı, perioperatif soluk sonu CO₂ konsantrasyonu, hava yolu basınçları dikkatli monitörize edilmelidir.

DM'li hastalarda otonom nöropati olsun ya da olmasın, bağ doku ve kollajen anormalliklerinin entübasyonda atlantookspital subluksasyona neden olabileceği unutulmamalı, entübasyon sırasında aşırı hiperekstansiyondan kaçınılmalıdır. İndüksiyonda hızlı entübasyon, krikoïd bası uygulanmalı, kardiyovasküler ve solunum cevabına göre ilaç dozu titrasyonunun, ilaç seçiminden daha önemli olduğu unutulmamalıdır. Ciddi otonom nöropatilerde induksiyon ve entübasyonun neden olduğu taşikardik yanıtın baskılanması önemli bir ipucu olduğundan, induksiyon ve entübasyonda gözlenen hemodinamik değişiklikler yakından takip edilmelidir. Anestezi idamesi sırasında volüm ve kan kaybı agresif olarak tedavi edilmeli ve intravasküler volüm iyi korunmalıdır. Denervasyon aşırı duyarlılığı nedeniyle otonom nöropatili hastalarda vazopressör gereksiniminde direkt etkili ajanlar tercih edilmelidir, indirekt etkili ajanların beklenmeyen etkilere ve habis ritimlere neden olabileceği akılda tutulmalıdır (7,11,39-41). Otonom nöropatili hastalarda ısı regülasyonu bozuklukları ciddi hipotermilere

ve asidoza neden olabileceği de vurgulanmaktadır (42).

Postoperatif dönemde de hipotansiyon, hipotermi, apne riskinin arttığı bilinmektedir. Periferik nöropati daha az analjezik kullanımına yol açabilir, ayrıca narkotikler apne riski arttığı için dikkatli kullanılmalıdır (7,11,36).

Peroperatif mortalite ve morbiditenin artışı ile direkt ilişkili bulunan ve anestezi yönetimi özel dikkat gerektiren diyabetik otonom nöropatinin tanınmasında; kontrolsüz hiperglisemi anamnezi veren tüm diyabetik olguların preanestezik değerlendirilmesi sırasında; yatak başında çok kolaylıkla ve kısa sürede uygulanabilecek otonom fonksiyon testleri uygulanmalıdır (7,11,36,43,44).

KAYNAKLAR

- 1. Altuntaş Y:** Diabetes Mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul: 51-62, 2001.
- 2. Bahçeli M:** Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar. Diabetes mellitusun modern tedavisi. Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbşe MA. 1. Baskı. Türk Diyabet Vakfı. İstanbul: 35-54, 2003.
- 3. Başkal N:** Diyabetes Mellitus. Klinik Endokrinoloji. Erdoğan G. 1. Baskı, ANTIP A.Ş. Ankara: 135-147, 1997.
- 4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet; 352: 837-853, 1998.
- 5. Powers AC:** Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine. Braunwald E, Fauci AS, Kasper LD et al. Volume 2, 15th edition. The McGraw-Hill Companies, United States of America (13):2109-2137, 2001.
- 6. Satman İ:** Diabetes Mellitus'un epidemiyolojisi. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul: 69-84, 2001.
- 7. Roizen MF:** Anesthetic Implications of Concurrent Disease. In: Anesthesia. Fifth edition. Miller RD. (ed) Churchill Livingstone, 905-933, 2000.
- 8. Uysal AR:** Diabetes mellitusun komplikasyonları. Klinik Endokrinoloji. Erdoğan G. 1. Baskı, ANTIP A.Ş., Ankara: 197-210, 1997.
- 9. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH:** EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 48(1):164-71, 2005.
- 10. Jermendy G:** Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. Acta Diabetol.;40 Suppl 2:S370-4, 2003.
- 11. Roizen FM, Rosenbaum HS:** Diabet Tip II, in: Roizen M.F, Fleisher A.L, ed. Klinik Anestezi Esasları, çev. ed. Denkel T, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, sf 72, 2000.
- 12. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI:** QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab 64(4):751-754, 1987.
- 13. Ewing DJ, Neilson JM:** QT interval length and diabetic autonomic neuropathy. Diabet Med 7(1):23-26, 1990.
- 14. Tentolouris N, Katsilambros N, Papazachos G, Papadogiannis D, Linos A, Stamboulis E, Papageorgiou K:** Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. Eur J Clin Invest 27(12):1049-1054, 1997.
- 15. Galetta F, Franzoni F, Prattichizzo F, Tintori G, Cinotti F, Taccola D, Giusti C:** QT dispersion in insulin-dependent diabetics. G Ital Cardiol 29(6):675-678, 1999.

16. **Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS:** Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 23(2):241-247, 2000.
17. **Takebayashi K, Sugita R, Tayama K, Aso Y, Takemura Y, Inukai T.** The connection between QT dispersion and autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111(6):351-357, 2003.
18. **Pourmoghaddas A, Hekmatnia A:** The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 249(1-2):125-128, 2003.
19. **Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P:** QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 27(2):175-181, 2004.
20. **Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A:** Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 26(4):859-863, 1995.
21. **Shimabukuro M, Chibana T, Yoshida H, Nagamine F, Komiya I, Takasu N:** Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 78(9):1057-1059, 1996.
22. **Langen KJ, Ziegler D, Weise F, Piolot R, Boy C, Hubinger A, Gries FA, Muller-Gartner HW:** Evaluation of QT interval length, QT dispersion and myocardial m-iodobenzylguanidine uptake in insulin-dependent diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Clin Sci (Lond)* 93(4):325-333, 1997.
23. **Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M:** Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 8; 98(10):961-968, 1998.
24. **Arildsen H, May O, Christiansen EH, Damsgaard EM:** Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 71(3):235-242, 1999.
25. **Pauli P, Hartl L, Marquardt C, Stalmann H, Strian F:** Heartbeat and arrhythmia perception in diabetic autonomic neuropathy. *Psychol Med* 21(2):413-421, 1991.
26. **Lee SP, Yeoh L, Harris ND, Davies CM, Robinson RT, Leat-hard A, Newman C, Macdonald IA, Heller SR:** Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 53(6):1535-1542, 2004.
27. **Takekuma R, Dohi S, Hayasaki M, Naito H:** Abnormal hemodynamic responses in patients with diabetic autonomic neuropathy during anesthesia and surgery. *Masui* 37(10):1249-1254, 1988.
28. **Reissell E, Yli-Hankala A, Orko R, Lindgren L:** Sudden cardiorespiratory arrest after renal transplantation in a patient with diabetic autonomic neuropathy and prolonged QT interval. *Acta Anaesthesiol Scand* 38(4):406-408, 1994.
29. **Usher S, Shaw A:** Peri-operative asystole in a patient with diabetic autonomic neuropathy. *Anaesthesia* 54(11):1125, 1999.
30. **Knuttgen D, Weidemann D, Doehn M:** Diabetic autonomic neuropathy: abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr* 4; 68(23):1168-1172, 1990.
31. **Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP:** Increased intraoperative cardiovascular morbidity and mortality in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 70(4):591-597, 1989.
32. **Knuttgen D, Buttner-Belz U, Gernot A, Doehn M:** Unstable blood pressure during anesthesia in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Anasth Intensivther Notfallmed* 25(4):256-262, 1990.
33. **Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson HB, Hilsted J:** Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 51(11):3306-3310, 2002.
34. **Jalal S, Alai MS, Khan KA, Jan VM, Rather HA, Iqbal K, Trambo NA, Lone NA, Dar MA, Hayat A, Abbas SM:** Silent myocardial ischemia and cardiac autonomic neuropathy in diabetics. *J Assoc Physicians India* 47(8):767-769, 1999.
35. **Canovas L, Lopez R, Dominguez M, Gomez A, Ramil M, Castro A:** Cardiorespiratory failure and diabetic autonomic neuropathy: a case report *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 45(9):397-400, 1998.
36. **Ebert TJ, Robinson JB:** Otonom Fonksiyon, in: Rozien M.F, Fleisher A.L, ed. *Klinik Anestezi Esasları*, çev. ed. Denkel T, Nobel Tıp kitapevi, İstanbul, 571, 2000.
37. **Ishihara H, Singh H, Giesecke AH.** Relationship between diabetic autonomic neuropathy and gastric contents. *Anesth Analg.* 78(5):943-947, 1994.
38. **Jellish WS, Kartha V, Fluder E, Slogoff S:** Effect of metoclopramide on gastric fluid volumes in diabetic patients who have fasted before elective surgery. *Anesthesiology* 102(5):904-909, 2005.
39. **Kayhan Z:** Endokrin Hastalıklar ve Anestezi. *Klinik Anestezi*. Kayhan Z. (ed) 2. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul, 291-312, 1997.
40. **Morgan GE, Mikhail MS:** Endokrin Hastalıklarda Anestezi. *Klinik Anesteziyoloji*. Çev. ed. Lüleci N. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 636-648, 2002.
41. **Wiklund AR, Rosenbaum HS:** Anesthetic Complications Related to Endocrine Disease, in: Benumorf J, Saidman L, ed. *Anesthesia & Perioperative Complications*, second edition, St Louis, Missouri: Mosby Inc. 536-574, 1999.
42. **Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R:** Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 92(5):1311-1318, 2000.
43. **Elbert TJ:** Preoperative evaluation of the autonomic nervous system. *Adv Anest* 10:49-68, 1993.
44. **Strobescu E, Graur M:** The cardiovascular reflex tests in autonomic cardiac neuropathy diagnosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 106(4):746-752, 2002.