

Diplomarbeit

**Präoperatives Diabetesmanagement
Literaturrecherche zu aktuellen Guidelines und
Empfehlungen hinsichtlich Zielwerten und
Therapiemodalitäten**

eingereicht von

Stefan Kogler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia Mader

Prof. Dr. Lia Bally

Graz, am 14.04.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.04.2024

Stefan Kogler eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, welche dieses Studium und in weiterem Sinne das Schreiben diese Arbeit ermöglicht haben.

Als Erstes möchte ich meinen Dank an meine Betreuerin Fr. Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med univ. Julia Mader aussprechen. Danke für die umfassenden Korrekturen und die Geduld bis zum Finalisieren meiner Arbeit, so konnte ich mich in stressigen Zeiten auf mein Studium konzentrieren.

Weiters möchte ich mich bei meiner langjährigen Chefin Andrea Gasperl bedanken. Danke, dass du mich das ganze Studium lang begleitet hast, mir Rückhalt mit einem Arbeitsplatz gegeben hast und dabei noch am Fortschritt in meinem Leben interessiert warst.

Als Letztes möchte ich mich noch bei meiner Familie, vor Allem meinen Eltern, bedanken. Danke, dass ihr mir diese Chance ermöglicht habt, mich in diesem Studium zu verwirklichen und mir dabei in den schwierigen Zeiten immer eine Stütze wart – Ohne euch wäre ich niemals hier angekommen.

- Stefan

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Inhaltsverzeichnis	2
Glossar und Abkürzungen	4
Tabellenverzeichnis	5
Abstract.....	7
Abstract (English).....	8
1 Einleitung	9
1.1 Einführung	9
1.2 Definition	9
1.3 Klassifikation	10
1.3.1 Diabetes mellitus Typ 1	10
1.3.2 Diabetes mellitus Typ 2	10
1.3.3 Gestationsdiabetes	10
1.3.4 Spezifische Diabetesformen	11
1.4 Prävalenz und Screening.....	11
1.5 Pathophysiologie.....	13
1.6 Komplikationen	13
1.6.1 Akutkomplikationen des Diabetes mellitus.....	13
1.6.2 Chronische Komplikationen des Diabetes mellitus.....	16
1.7 Diagnose	17
1.8 Therapie	19
1.8.1 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1	21
1.8.2 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	22
1.8.3 Allgemeine Therapieziele.....	23
1.8.4 Therapieziele bei hospitalisierten Patient*innen	24
2 Material und Methoden	26
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Präoperative Evaluierung.....	27
3.2 HbA1c-Wert.....	30
3.3 Glukosezielwerte	37
3.4 Perioperativer Umgang mit bestehenden Therapiemodalitäten.....	44

3.4.1	Insulintherapie	44
3.4.2	Präoperativer Umgang mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Rezeptor-Agonisten.....	58
4	Diskussion	67
	Literaturverzeichnis	70

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
ADS	Australian Diabetes Society
ANZCA	Australian and New Zealand College of Anaesthetists & Faculty of Pain Medicine
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Zirka
CPOC	Centre for Perioperative Care
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DKA	Diabetische Ketoazidose
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EKG	Elektrokardiogramm
Evtl.	Eventuell
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HLA	human leukocyte antigen
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
LOS	Length of Stay (Krankenhausaufenthaltsdauer)
N/A	Nicht angegeben
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
ÖDG	Österreichische Diabetes Gesellschaft
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SGLT2	Sodium-Glucose-Linked-Transporter 2
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Diagnosekriterien adaptiert nach ÖDG ⁽⁵⁾	18
Tabelle 2 - Glykämische Kontrolle bei hospitalisierten Patient*innen adaptiert nach ADA ⁽⁵⁷⁾	25
Tabelle 3 - Metaanalysen, die den Zusammenhang zwischen präoperativen HbA1c-Werten und postoperativem Outcome untersuchten	34
Tabelle 4 - Studien, die den Zusammenhang zwischen präoperativen HbA1c-Wert und postoperativem Outcome untersuchten (Teil 1)	35
Tabelle 5 - Studien, die den Zusammenhang zwischen präoperativen HbA1c-Wert und postoperativem Outcome untersuchten (Teil 2)	36
Tabelle 6 - Empfehlungen hinsichtlich perioperativer Glukosezielwerte	38
Tabelle 7 - Metaanalysen, die perioperative Glukosezielwerte untersuchten (*Prozeduren)	41
Tabelle 8 - Studien, die perioperative Glukosezielwerte untersuchten (*Prozeduren) (Teil 1).....	42
Tabelle 9 - Studien, die perioperative Glukosezielwerte untersuchten (Teil 2)	43
Tabelle 10 - Empfehlung hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ÖDG (Teil 1) ^(105, 106)	45
Tabelle 11 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ÖDG (Teil 2) ^(105, 106)	46
Tabelle 12 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ADA ⁽⁶⁷⁾	47
Tabelle 13 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ADS-ANZCA (Teil 1) ⁽⁷²⁾	49
Tabelle 14 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ADS-ANZCA (Teil 2) ⁽⁷²⁾	50
Tabelle 15 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach DDG ⁽⁸⁹⁾	51
Tabelle 16 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach CPOC (Teil 1) ⁽⁶¹⁾	53
Tabelle 17 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach CPOC (Teil 2) ⁽⁶¹⁾	54
Tabelle 18 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach Barker et al. ⁽⁵⁹⁾ ...	55
Tabelle 19 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach Galway et al. ⁽⁶²⁾ ..	56

Tabelle 20 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach Dhatariya et al. ⁽⁷¹⁾	57
.....	57
Tabelle 21 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach Alscher et al. ⁽⁶⁵⁾	58
Tabelle 22 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Metformin.....	59
Tabelle 23 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich SGLT2-Hemmer.....	60
Tabelle 24 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich DPP-4-Hemmer.....	61
Tabelle 25 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich GLP-1-Rezeptor-Agonisten.....	62
Tabelle 26 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Pioglitazon.....	63
Tabelle 27 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Sulfonylharnstoffen.....	64
Tabelle 28 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Gliniden.....	65
Tabelle 29 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Acarbose.....	66

Abstract

Diabetes mellitus ist eine Glukosestoffwechselstörung mit weltweit hoher Prävalenz und spielt somit in allen Facetten des Lebens eine eingreifende Rolle.

Neben etlichen potentiellen Komplikationen des Diabetes mellitus, zeigen Studien auch eine potentiell negativ prädiktive Rolle im Rahmen von chirurgischen Eingriffen.

Unabhängig von den Zielparametern im Rahmen der Therapie spielen auch die Therapiemodalitäten des Diabetes mellitus eine wichtige Rolle im perioperativen Kontext, da diese je nach Eingriff adaptiert werden sollen.

Diese Arbeit, welche als Literaturrecherche durchgeführt wurde, befasst sich vor Allem mit bereits vorhandenen Leitlinien, um Gleichheiten und Unterschiede im prä- und perioperativen Kontext von Diabetes mellitus und noch offene Fragestellungen zu eruieren.

Im Rahmen der Analyse der einbezogenen Guidelines konnten verschiedene HbA1c- und Glukosezielwerte eruiert werden, wobei sich viele Guidelines in den Grenzwerten einig waren und aufgezeigt werden konnte, dass die Studienlage zu diesen Grenzwerten bereits sehr umfassend ist. Weiters konnten die empfohlenen Vorgehensweisen mit vorbestehenden Therapiemodalitäten herausgefiltert werden, wobei sich vor Allem im Vergleich von älteren und rezenteren Guidelines kürzere Zeiträume für das Absetzen gewisser Präparate herausgestellt haben.

In Zukunft sollte weiter daran gearbeitet werden, inwiefern Grenzen in Bezug auf HbA1c und Glukose das Outcome von chirurgischen Eingriffen beeinflusst und inwiefern diese Grenzen in den verschiedenen chirurgischen Disziplinen anzuwenden sind.

Weiters ist es wichtig, den Umgang mit vorbestehenden Therapiemodalitäten weiter zu untersuchen und sowohl für das Personal im Gesundheitswesen und auch für die Patient*innen so zu formulieren, dass beide Parteien dies auch leicht anwenden können und somit auch von Seiten der Patient*innen die Compliance gesteigert werden kann.

Um auch in Richtung zukunftsweisender Technologien zu denken, sollten diese auch in zukünftige Forschung miteinbezogen werden, da gerade automatisierte Techniken wie Bedside-Pankreas-Systeme, insofern sie funktionieren, das perioperative Management und dementsprechend auch das Outcome, positiv beeinflussen könnten.

Abstract (English)

Diabetes mellitus is a glucose metabolism disorder with a high prevalence worldwide and therefore plays an interfering role in all facets of life.

In addition to several potential complications of diabetes mellitus, studies also show a potentially negative predictive role in the context of surgical interventions. Irrespective of the target parameters in the context of therapy, the therapy modalities of diabetes mellitus also play an important role in the perioperative context, as these should be adapted depending on the intervention.

This work, which was carried out as a literature search, is primarily concerned with existing guidelines in order to identify similarities and differences in the pre- and perioperative context of diabetes mellitus and any questions that remain unanswered.

As part of the analysis of the guidelines included, various HbA1c and glucose target values were identified, with many guidelines agreeing on the limit values and showing that the study situation on these limit values is already very comprehensive. Furthermore, the recommended procedures with pre-existing therapy modalities were filtered out, whereby shorter periods for discontinuing certain preparations emerged, particularly in a comparison of older and more recent guidelines.

In the future, further work should be done on the extent to which HbA1c and glucose limits influence the outcome of surgical interventions and how these limits should be applied in the various surgical disciplines.

Furthermore, it is important to further investigate the handling of pre-existing treatment modalities and to formulate them for both healthcare professionals and patients in such a way that both parties can easily apply them and thus increase patient compliance.

In order to think in terms of future-oriented technologies, these should also be included in future research, as automated techniques such as bedside pancreas systems, if they work, could have a positive impact on perioperative management and, accordingly, on outcome.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Da Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus öfter einer chirurgischen Therapie unterzogen werden müssen (1) und im Vergleich höhere Komplikationsraten assoziiert mit ihrer Grundkrankheit zeigen, stellen sie eine wichtige und weiter wachsende Population innerhalb der chirurgischen Patient*innen dar und benötigen daher besondere Aufmerksamkeit, wenn sie unter chirurgischer Behandlung stehen, um die Diabetes-assoziierten Komplikationen im Rahmen der Behandlung so niedrig wie möglich zu halten.

Verschiedene Guidelines nehmen sich der Aufgabe an, möglichst Evidenz-basierte Empfehlungen bezüglich des Umgangs mit Diabetes mellitus im chirurgischen Alltag zu erarbeiten, um den behandelnden Ärzt*innen und Pflegepersonen eine Grundlage für den Umgang mit diesem speziellen, und dennoch häufigem Patient*innenkollektiv zur Verfügung zu stellen. Dabei unterscheidet man prä-, intra- und postoperatives Management, welche sich jeweils in ihrem Ablauf und damit verbundenen Schwierigkeiten in der Gestaltung unterscheiden. (2, 3)

1.2 Definition

Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von heterogenen Stoffwechselerkrankungen, welche durch eine chronische Erhöhung der Blutglukose charakterisiert sind. Ursächlich für diese chronische Erhöhung der Blutglukose kann eine gestörte Insulinsekretion, eine verminderte Insulinwirkung oder eine Kombination dieser beiden Mechanismen sein.

Typische Zeichen einer schweren Hyperglykämie sind Müdigkeit, Leistungsabfall, Polyurie und Polydipsie sowie eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte bis hin zum Koma. In Folge von chronischer Hyperglykämie kann es im Rahmen eines Diabetes mellitus auch zu mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen in weiteren Organen kommen.

1.3 Klassifikation

Diabetes mellitus wird in verschiedene Gruppen unterteilt, welche sich klinisch nicht immer einfach voneinander unterscheiden lassen. Die Klassifikation des Diabetes mellitus ist insofern wichtig, da dies wesentlichen Einfluss auf die Therapiemodalitäten nimmt. (4)

1.3.1 Diabetes mellitus Typ 1

Als Diabetes mellitus Typ 1 bezeichnet man eine, überwiegend durch Autoimmunmechanismen bedingte, Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas durch T-Zellen mit dadurch einhergehendem, meist absolutem, Insulinmangel.

Für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 wurde das persistierende Vorhandensein von Inselzell-Autoantikörpern als starker prädiktiver Marker entdeckt, wobei die Progressionstendenz vom Alter bei Feststellung, Autoantikörper-Spezifität und Autoantikörper-Titerhöhe abhängig zu sein scheint.

Diabetes mellitus Typ 1 manifestiert vorwiegend im Kindesalter sowie im frühen Erwachsenenalter, wobei prinzipiell eine Manifestation in jedem Lebensalter auftreten kann. (4-6) Als Sonderform des Diabetes mellitus Typ 1 gilt LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), welcher laut Immunology for Diabetes Society durch das Auftreten ab dem 36. Lebensjahr, dem Vorhandensein von Beta-Zell-Autoantikörpern und den fehlendem Insulinbedarf für mindestens 6 Monate nach Erstdiagnose definiert ist. (7)

1.3.2 Diabetes mellitus Typ 2

Als Diabetes mellitus Typ 2 bezeichnet man eine Störung der Glukosehomöostase, welche meist auf einer verminderten Insulinwirkung (Insulinresistenz) und dadurch bedingter progredienter Betazell-Dysfunktion mit verminderter Insulinsekretion basiert.

Charakteristisch für Diabetes mellitus Typ 2 ist die häufige Assoziation mit weiteren Erkrankungen im Sinne des metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen, Adipositas, gestörte Glukosetoleranz).

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 tritt Diabetes mellitus Typ 2 meist im erwachsenen Lebensalter (über 40 Jahre) auf und stellt mit etwa 90% den größten Anteil des Krankheitsbildes Diabetes mellitus. (5, 6, 8)

1.3.3 Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes bezeichnet man eine erstmals im zweiten oder dritten Trimenon einer Schwangerschaft aufgetretene Glukosetoleranzstörung, welche mit Ende der

Schwangerschaft meist wieder abklingt. Ursächlich für diese Glukosetoleranzstörung sind für die Schwangerschaft-spezifische Mechanismen, die sich auf die Glukosehomöostase auswirken.

Gestationsdiabetes geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko sowohl für Mutter und auch Kind während der Schwangerschaft einher, sowie einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, dass die Mutter im weiteren Verlauf ihres Lebens an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt.

(4-6, 9) Weiters ist der Gestationsdiabetes mit erhöhtem Risiko für Sectio und Präeklampsie bei den betroffenen Müttern assoziiert. Für Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes besteht ein erhöhtes Risiko für Früh- und Totgeburten, Makrosomie, Schulterdystokie, neonatale Hypoglykämien und Aufenthalt in der Neugeborenen-Intensivstation. (10)

1.3.4 Spezifische Diabetesformen

Unter den anderen spezifischen Formen des Diabetes mellitus werden verschiedene Ursachen des Diabetes mellitus wie Erkrankungen des exokrinen Pankreas (Tumore, cystische Fibrose, Hämochromatose), Endokrinopathien (Cushing-Syndrom), medikamentös-chemische Ursachen (Glukokortikoide, antiretrovirale Therapie bei HIV/AIDS, Posttransplantations-Diabetes), genetisch bedingte Störungen der Insulinsekretion (MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young) und Insulinwirkung sowie andere genetische Syndrome, Infektionen und seltene autoimmun-vermittelte Diabetesformen zusammengefasst. (4, 5, 11)

Diese Formen des Diabetes mellitus machen zirka 1% aller Diabetes-Fälle aus und stellen aufgrund der breit gefächerten Ursachen und pathophysiologischen Vorgänge eine therapeutisch sehr heterogene Krankheitsgruppe dar. (12)

1.4 Prävalenz und Screening

2021 betrug die weltweit geschätzte Anzahl der an Diabetes mellitus erkrankten Personen zwischen 20 und 79 Jahren zirka 537 Millionen Menschen. Somit war die weltweite Diabetes-Prävalenz 2021 etwa 10,5%.

Bis zum Jahr 2030 soll die Anzahl um weitere 100 Millionen steigen und 2045 bei zirka 783 Millionen Erkrankten liegen. Somit würde die weltweite Prävalenz auf 12,2% steigen. (13)

Im klinischen Setting zeigte sich eine noch höhere Prävalenz für Patient*innen mit Diabetes mellitus und Prä-Diabetes, wobei zirka jede(r) vierte Patient*in in stationärer Behandlung die Zusatzdiagnose Diabetes mellitus hatte und jede(r) zweite Patient*in einen Diabetes mellitus oder Prädiabetes hatte. (14)

Durch die steigende Anzahl der Menschen mit Diabetes mellitus und der damit verbundenen steigenden Gesundheitskosten ergibt es Sinn, Menschen mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus für das Auftreten eines solchen systematisch zu screenen, um sie frühestmöglich diagnostizieren und behandeln zu können.

(5, 13)

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 gelten unzureichende körperliche Aktivität und hochkalorische Ernährung, welche die Basis für Übergewicht und Adipositas bilden. Weitere assoziierte Risikofaktoren sind bestimmte Ethnizitäten (lateinamerikanisch, asiatisch, afrikanisch), arterieller Hypertonus, vermindertes High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL), kardiovaskuläre Erkrankungen, zunehmendes Lebensalter sowie eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus bei Verwandten ersten Grades.

Vor der Durchführung von Labortests sollten spezifische Fragebogen wie der American Diabetes Association (ADA) Type 2 Diabetes Risk Test oder FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score) durchgeführt werden, um das Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus besser bewerten zu können. Diese Fragebogen sollten bei Vorliegen einer der Risikofaktoren mindestens alle drei Jahre und beim Vorhandensein von Prädiabetes jährlich wiederholt werden. Auf die Diagnosestellung mittels Labortests wird im Kapitel „Diagnose“ eingegangen.

Für Diabetes mellitus Typ 1 wird vor allem das Vorhandensein von Diabetes-assoziierten Autoantikörpern als Risikofaktor angesehen. Das Screening auf diese Autoantikörper sollte aber nur bei Verwandten ersten Grades und nicht in der Allgemeinbevölkerung erfolgen. Weiters soll bei immunsupprimierender Therapie bei Zustand nach Organtransplantation sowie bei zystischer Fibrose mithilfe eines OGTT auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus gescreent werden. (4, 5, 15)

1.5 Pathophysiologie

Im menschlichen Körper arbeiten verschiedene Systeme und Signalwege mit- und nebeneinander um einen gesunden, physiologischen Zustand aufrechtzuerhalten.

Die physiologische Regulation der Blutglukose basiert auf einem negativen Feedback-Mechanismus und wird durch die Freisetzung von Insulin und Glukagon aus dem Pankreas bewerkstelligt.

Bei erhöhten Blutglukose-Werten werden die Beta-Zellen des Pankreas dazu stimuliert Insulin freizusetzen. Insulin bindet wiederum an Tyrosinkinase-Rezeptoren und stimuliert so einerseits die Leber, die überschüssige Glukose in Glykogen umzuwandeln und in dieser Form zu speichern und andererseits das Fett- und Skelettmuskelgewebe, vermehrt Glukose aufzunehmen. Durch diese Mechanismen wird die Höhe der Blutglukose wieder auf ein normales Niveau gebracht.

Bei niedrigen Blutglukose-Werten wird Glukagon aus den Alpha-Zellen des Pankreas freigesetzt, welche wiederum der Leber signalisieren, dass sie Glykogen zu Glukose abbauen und in die Blutzirkulation freisetzen soll, um so einen physiologischen Blutglukosespiegel zu erreichen.

Beim Krankheitsbild des Diabetes mellitus ist die Fähigkeit des menschlichen Organismus die Blutglukosespiegel mithilfe von Insulin zu regulieren beeinflusst. (6)

1.6 Komplikationen

Die Komplikationen des Diabetes mellitus sind unter Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 weit verbreitet und stehen in Zusammenhang mit signifikant erhöhter Mortalität und Morbidität. Generell lassen sie sich in akute und chronische Komplikationen einteilen. (16)

1.6.1 Akutkomplikationen des Diabetes mellitus

Zu den potenziell lebensbedrohlichen Akutkomplikationen des Diabetes mellitus zählt man die diabetische Ketoazidose (DKA), den hyperglykämisch-hyperosmolaren Zustand (HHS) und die Hypoglykämie. (17)

Die DKA ist eine typische, vor allem bei Erstmanifestation auftretende, Komplikation des Diabetes mellitus Typ 1 und kann, wenn auch seltener, bei Diabetes mellitus Typ 2 auftreten. Sie zeigt sich vor allem durch Polyurie, Polydipsie, Erbrechen und Bauchschmerzen und kann auch in einem Koma resultieren. Ursächlich sind niedrige

Insulinspiegel und davon begleitete Erhöhung von Insulin-Gegenspielern wie Glukagon, Katecholaminen und Kortisol. Dadurch kommt es zur Beeinflussung der Glukoseverwertung und Steigerung der Glukoseproduktion in Leber und Niere mit nachfolgender Hyperglykämie, zur Steigerung der Lipolyse und vermehrter Ketonproduktion, dadurch zur Ketonämie, metabolischen Azidose, sowie begleitendem Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Als Auslöser der DKA findet man vor allem nicht adäquate Umsetzung der Insulinapplikation und Infektionen, weiters können aber auch andere akute Erkrankungen, Medikamente, psychologische Probleme, Kokain-Konsum oder Insulinpumpen- bzw. Katheterdefekte zu einer DKA führen. (17, 18) Definiert wird die DKA laut ADA als Blutglukose > 250 mg/dl, venöser pH $< 7,30$ und/oder Bikarbonat < 18 mmol/l, sowie moderate oder hohe Keton-Level im Harn oder Blut. Zur erfolgreichen Therapie benötigt es engmaschiges Monitoring, die Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Insulinapplikation sowie die Identifikation der auslösenden Faktoren. (19)

Als Sonderform der DKA zählt man die euglykämie DKA, welche sich durch das Fehlen einer Hyperglykämie bei Vorhandensein einer metabolischen Azidose und Ketonämie auszeichnet und bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 sowie bei Menschen Diabetes mellitus Typ 2 auftreten kann. Diese Form der DKA wurde seit der Einführung der antihyperglykäm wirkenden SGLT2-Hemmer (Natrium-Glucose-Linked-Transporter 2-Hemmer) vermehrt beobachtet, wobei es durch die Einnahme von SGLT2-Hemmern zur vermehrten Glukoseausscheidung über den Harn und dadurch bedingt verminderten Insulinsekretion aus dem Pankreas und infolge gegenregulatorisch zu einer vermehrten Glukagonsekretion kommt. Resultierend durch den Glukagonanstieg im Blut und der vermehrten Lipolyse aufgrund der verminderten Insulinausschüttung kommt es in der Leber zur vermehrten Ketogenese und so zur Ketoazidose. Weiters bewirken die SGLT2-Hemmer eine Steigerung der Rückresorption von Ketonkörpern in der Niere durch eine Verminderung der Natriumrückresorption in den proximalen Nierentubuli und dadurch ansteigendem elektrochemischen Gradienten. Besonders gefährdet für das Auftreten einer euglykämien DKA unter Therapie mit SGLT2-Hemmern sind Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und off-label Verwendung von SGLT2-Hemmern, sowie Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Insulintherapie, da diese als Kollektiv mit geringer Reserve an Insulin-produzierenden Beta-Zellen gelten. (20-22)

Der HHS tritt im Gegensatz zur diabetischen Ketoazidose vorwiegend bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf und wird meist durch Infektionen, seltener auch durch Non-Compliance in der Medikamenteneinnahme, Pankreatitis, Alkoholabusus oder Cortisoneinnahme ausgelöst. Klinisch zeigt sich der HHS durch eine langsamere Progression als die DKA, wobei sich die Symptome in einem Zeitraum von Tagen bis Wochen entwickeln. Typischerweise präsentieren sich die Patient*innen mit Polyurie, Polydipsie, Schwäche und verschwommenem Sehen. Der Bewusstseinszustand kann normal, verwirrt oder lethargisch sein und im Extremfall kommt es, wie auch bei der DKA, zum Koma. Ursächlich ist auch hier eine Verminderung der Insulinaktivität, mit begleitender Erhöhung von gegenspielenden Hormonen, jedoch ist noch genug Insulinaktivität erhalten, um die Lipolyse und Ketogenese zu inhibieren. Es kommt zur signifikanten Hyperglykämie mit Glukosurie, Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, Dehydration, verminderter Nierenperfusion und schließlich zur Beeinträchtigung des Bewusstseinszustands. (23, 24)

Definiert wird der HHS laut ADA als Plasmaglukose > 600 mg/dl, venösem pH-Wert $> 7,30$, Bikarbonat > 18 mmol/l und Serum-Osmolalität > 320 mOsm/kg. Zum therapeutischen Management werden auch hier engmaschiges Monitoring, Korrektur der Wasser- und Elektrolytverluste, Identifikation der auslösenden Faktoren und Insulin eingesetzt. (19)

Hypoglykämie wird laut ADA in drei Stufen eingeteilt, wobei Stufe 1 als Blutglukose < 70 mg/dl, aber ≥ 54 mg/dl, Stufe 2 als Blutglukose < 54 mg/dl und Stufe 3 als schweres hypoglykämies Event mit verändertem Bewusstseinszustand und der Notwendigkeit von Fremdhilfe charakterisiert ist. (25) Hypoglykämien treten vor allem bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 und bei Diabetes mellitus Typ 2, unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, auf. Auch können kritische Erkrankungen, Hormondefizite, Alkohol oder Tumore als Ursache für Hypoglykämien vorliegen. Da Glukose als obligater Energieträger im Gehirn fungiert, bedarf es einer engen Kontrolle der Glukosekonzentrationen im Blut, um eine normale Gehirnaktivität aufrechtzuerhalten. Bei Erniedrigung der Glukoselevel kommt es entgegensteuernd zur verminderten Insulinsekretion, sowie zur vermehrten Glukagon- und Adrenalinsekretion. Klinisch manifestiert sich die Hypoglykämie durch neuroglykopenische Symptome wie Verhaltensänderung, Verwirrtheit, Müdigkeit und Koma und durch adrenerge Symptome wie Schwitzen, Tachykardie, Hunger, Übelkeit und Angst. Symptome können auch erst bei

Blutglukoselevel < 55 mg/dl auftreten und, wenn eine Hypoglykämie nicht rechtzeitig behandelt wird, kann sie auch im Tod resultieren. (26, 27) Zur Therapie der Hypoglykämie werden den Patient*innen 15-20g Glukose oral in 15-Minuten Intervallen bis zur Normalisierung der Blutglukose gegeben. Falls eine orale Kohlehydrataufnahme durch Bewusstseinsstörungen nicht möglich ist, sind Glukagon-Injektionen intramuskulär und parenterale Glukosepräparate indiziert. (25, 27)

1.6.2 Chronische Komplikationen des Diabetes mellitus

Generell lassen sich die chronischen Komplikationen des Diabetes mellitus in mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen einteilen, wobei die mikrovaskulären Komplikationen eine höhere Prävalenz zeigen. (28)

Zu den mikrovaskulären Komplikationen zählt man die diabetische Nephropathie, die diabetische Retinopathie und die diabetische Neuropathie.

Die diabetische Nephropathie ist eine progrediente Erkrankung definiert als verminderte Nierenfunktion, verursacht durch chronische Hyperglykämie, und wird oft durch eine Albuminurie begleitet.

Als diabetische Retinopathie bezeichnet man eine durch Hyperglykämie bedingte Schädigung der Blutgefäße der Retina, welche zu Einblutungen, Netzhautablösung und Erblindung führen kann. Die Retinopathie ist, mit einer Prävalenz von zirka 35%, die am häufigsten auftretende chronische Komplikation im Rahmen eines Diabetes mellitus.

Als diabetische Neuropathie bezeichnet man die Schädigung von Nerven, welche vorwiegend die peripheren Nerven der unteren Extremität betrifft und einen Risikofaktor für die Entstehung eines diabetischen Fuß-Syndroms darstellt. (29, 30) Das diabetische Fuß-Syndrom gilt als Hauptursache für die Notwendigkeit von nicht-traumatischen Amputationen, wobei bis zu 60% aller nicht-traumatischen Amputationen der unteren Extremität bei Menschen mit Diabetes mellitus durchgeführt werden und Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus ein 30-fach höheres Lebenszeitrisiko haben, eine Amputation zu benötigen. (31, 32)

Zu den makrovaskulären Komplikationen werden die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), die koronare Herzkrankheit (KHK), der Herzinfarkt und der Insult gezählt, wobei der genaue Zusammenhang dahinter noch nicht ganz verstanden wird. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung makrovaskulärer Komplikationen in Zusammenhang mit Diabetes mellitus sind arterielle Hypertension, Rauchen, Vorliegen mikrovaskulärer Komplikationen und erhöhter BMI. (29)

1.7 Diagnose

Die definitive Diagnose Diabetes mellitus wird mithilfe der Laborparameter Nüchtern-Glukose, Nicht-Nüchtern-Glukose und HbA1c, sowie dem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) gestellt. (5)

Der HbA1c wird auch als glykiertes Hämoglobin bezeichnet, welches durch kovalente Bindung von im Blut zirkulierender Glukose an das N-terminale Valin der Beta-Kette des Hämoglobin-Proteins in Erythrozyten, im Rahmen eines nicht-enzymatischen Prozesses, der Glykierung, entsteht. Die Höhe des HbA1c-Wertes korreliert mit der Höhe der Blutglukosekonzentration und dem Risiko der Entstehung von mit Diabetes mellitus assoziierten Komplikationen. Da Erythrozyten eine durchschnittliche Lebensdauer von drei Monaten besitzen, kann der HbA1c-Wert zur Evaluierung der Diabeteseinstellung der letzten drei Monate herangezogen werden. (33, 34)

Zur Durchführung des oralen Glukosetoleranztests soll laut WHO-Richtlinien für zumindest drei Tage vor dem Test eine kohlehydratreiche Ernährung mit mindestens 150g Kohlehydrate pro Tag eingehalten werden. Zum Zeitpunkt des Testbeginns sollen die Patient*innen für 10 – 16 Stunden Nahrung und Alkohol karnziert haben. Der Test soll am Morgen liegend oder sitzend durchgeführt werden, wobei vor und währenddessen keine übermäßige körperliche Aktivität stattfinden soll. Vor Beginn des Tests wird die Blutglukose bestimmt, danach 75g Glukose, gelöst in 250 – 350ml Wasser, oral eingenommen und nach 120min erneut die Blutglukose bestimmt. Mögliche Einflussfaktoren, welche die Testergebnisse verfälschen können, sind Kohlehydratmangelernährung, längeres Fasten und Medikamente wie z.B. Adrenalin, Glukokortikoide oder Furosemid.

Da alle dieser Tests einer Variabilität unterliegen und die Störungen der Nüchtern- und postprandialen Glykämie unterschiedliche Zeitverläufe aufweisen, sind, außer bei Vorhandensein klassischer klinischer Symptomatik, Testwiederholungen oder Bestätigung eines positiven Tests durch einen anderen immer erforderlich.

Als Grenzwerte zur Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus wird eine Nicht-Nüchtern-Blutglukose (Random-Glucose) ≥ 200 mg/dl, eine Nüchtern-Blutglukose ≥ 126

mg/dl, eine 2-h-Glukose nach OGTT mit 75g Glukose ≥ 200 mg/dl und ein HbA1c ≥ 48 mmol/mol verwendet. Zur Diagnosestellung muss entweder einer dieser Tests an 2 Tagen positiv sein oder es müssen zwei verschiedene Tests positiv sein oder die Nicht-Nüchtern-Blutglukose muss bei Vorliegen klassischer Diabetes-Symptomatik positiv sein. (4, 5, 8) Als Grenzwerte für ein erhöhtes Diabetesrisiko (Prädiabetes) gelten eine Nüchtern-Blutglukose ≥ 100 mg/dl, aber < 126 mg/dl, eine 2-h-Glukose nach OGTT mit 75g Glukose ≥ 140 mg/dl, aber < 200 mg/dl und ein HbA1c ≥ 39 mmol/mol, aber < 46 mmol/mol. Zur Diagnosestellung eines Prädiabetes ist keine Wiederholung der Tests notwendig.

Voraussetzungen für die Bestimmung der Blutglukose sind der ausschließliche Einsatz von qualitätsgesicherten Maßnahmen und Tests, die vorzugsweise Bestimmung aus dem venösen Blut, sowie das Beachten von möglichen Krankheiten und Medikamenten, die die Werte beeinflussen und so möglicherweise verfälschen können.

Weiters sollte der HbA1c-Wert nur bei Erwachsenen zur Diagnose des Diabetes mellitus eingesetzt werden, da bei Kindern und Jugendlichen keine Evidenz bezüglich der verwendeten Grenzwerte vorhanden ist. (5)

	Manifester Diabetes mellitus	Prädiabetes
Nicht-Nüchtern-Glukose	≥ 200 mg/dl an 2 Tagen ODER ≥ 200 mg/dl + klassische Klinik	-
Nüchternglukose	≥ 126 mg/dl an 2 Tagen	≥ 100 mg/dl, aber ≤ 125 mg/dl
2-h-Glukose nach 75 g OGTT	≥ 200 mg/dl an 2 Tagen	≥ 140 mg/dl, aber ≤ 199 mg/dl
HbA1c	≥ 48 mmol/mol an 2 Tagen	≥ 39 mmol/mol, aber ≤ 46 mmol/mol

Tabelle 1 – Diagnosekriterien adaptiert nach ÖDG ⁽⁵⁾

1.8 Therapie

Die Erhöhung der Blutglukose im Rahmen eines Diabetes mellitus ist ein entscheidender Einflussfaktor bei der Entstehung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen und Erkrankungen. Daher zielt die Therapie des Diabetes mellitus darauf ab Blutglukosewerte zu normalisieren und im Zuge dessen Akut- und Folgekomplikationen zu vermeiden, Symptomfreiheit zu erreichen und somit die Lebensqualität wiederherzustellen bzw. zu erhalten. (35)

Als medikamentöse Therapieoptionen werden, abhängig vom Typ des Diabetes mellitus, vorrangig (orale) Antidiabetika oder Insuline verwendet. (35, 36)

Die verwendeten Insulinpräparate werden in kurzwirksame und langwirksame Humaninsuline bzw. Insulinanaloga, sowie Mischinsuline eingeteilt, welche routinemäßig subkutan durch Insulinpens Insulinpumpen oder nur noch selten mittels Insulinspritzen, verabreicht werden. Spezielle Situationen können jedoch kurzfristig die intravenöse Insulinapplikation bedingen. (35, 36) Unerwünschte Wirkungen der Insulintherapie im Allgemeinen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme, selten kann es auch zu Elektrolytentgleisungen wie Hypokaliämie kommen (dies insbesondere bei intravenöser Gabe). (37)

Normalinsulin ist eine Form der kurzwirksamen Insuline, welches prandial sowie als Korrekturinsuline eingesetzt wird und sich durch einen Wirkungsbeginn nach etwa 30 Minuten, ein Wirkmaximum von 1,5 – 3,5 Stunden und eine maximale Wirkdauer bis zu 8 Stunden auszeichnet. (36)

Kurzwirksame Insulinanaloga wie Insulin Lispro, Glulisin und Aspart zeichnen sich durch einen Wirkungsbeginn nach etwa 5 – 15 Minuten, ein Wirkmaximum von 1 – 3 Stunden und eine Wirkdauer von 3 – 5 Stunden aus und werden als Bolusinsuline eingesetzt. Durch den rascheren Wirkungseintritt und der geringeren Wirkdauer im Vergleich zu Humaninsulin, tragen kurzwirksame Insulinanaloga insofern zur Verbesserung der Lebensqualität bei Menschen mit Diabetes mellitus bei, als dass dadurch ein kürzerer Spritz-Ess-Abstand möglich ist. Weiters wurde in Studien nachgewiesen, dass auch die Hypoglykämierate bei kurzwirksamen Insulinanaloga geringer ist. (36, 38-40) Zudem gibt es seit Neuerem ultrakurzwirksame Insulinanaloga (FIASP, Lyumjev), welche durch Modifikation bereits vorhandener kurzwirksamer Insulinanaloga ein rascheres Anströmen

in der Zirkulation, ein schnelleres Einsetzen der Insulinwirkung und folglich eine im Vergleich bessere Kontrolle der postprandialen Glukosewerte und noch kürzere Spritz-Ess-Abstände ermöglichen. (36, 41-43)

NPH-Insulin ist durch seinen Wirkungseintritt von 30 – 60 Minuten, ein Wirkmaximum von 4 – 6 Stunden und einer Wirkdauer von 8 – 14 Stunden gekennzeichnet, dieses wird im Rahmen der Diabetestherapie als Basalinsulin verwendet. Eine Kombination aus NPH-Insulin und Normalinsulin wird als Mischinsulin bezeichnet und kommt vor allem in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zum Einsatz. (35, 36, 44)

Langwirksame (Insulin Glargin U 100, Insulin Detemir) und ultralangwirksame (Insulin Glargin U 300, Insulin Degludec) Insulinanaloga werden durch einen Wirkeintritt von 30 – 60 Minuten, einer flachen Wirkkurve und einer Wirkdauer von bis zu 24 bzw. maximal 42 Stunden gekennzeichnet. Diese werden ebenso als Basalinsuline verwendet und zeigen im Vergleich zu NPH-Insulin eine Reduktion vor allem von nächtlichen Hypoglykämien. (36, 45, 46)

Zu den hauptsächlich verwendeten Antidiabetika zählt man Metformin, SGLT2-Hemmer, Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-Rezeptor-Agonisten) und Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (DPP-4-Hemmer), welche, bis auf die GLP-1-Rezeptor-Agonisten (subkutane Verabreichung), alle oral verabreicht werden. Seltener Anwendung finden Sulfonylharnstoffe und Pioglitazon.

Metformin entfaltet seine Wirkung durch Hemmung der Glukoneogenese und Senkung der Produktion von Glukose und nachfolgend gesteigerter peripherer und hepatischer Insulinsensitivität. Durchschnittlich senkt eine Therapie mit Metformin den HbA1c-Wert um 11 – 22 mmol/mol, weiters zeigt es durch seine appetithemmende Wirkung einen gewichtsreduzierenden Effekt. Als Nebenwirkungen können gastrointestinale Nebenwirkungen und Laktatazidose auftreten.

SGLT2-Hemmer wirken durch die Blockade des Natrium-Glukose-Cotransporters im proximalen Tubulus der Niere und führen so zu einer vermehrten Glukoseausscheidung über den Harn mit einer durchschnittlichen Senkung des HbA1c-Wertes um 6 – 11 mmol/mol und zur Gewichtsreduktion. Zusätzlich zeigen bestimmte Präparate einen Benefit bei kardiovaskulären Komorbiditäten bzw. bei Herzinsuffizienz und chronischer Niereninsuffizienz. Als Nebenwirkungen können genitale Infekte und, sehr selten, euglykämische diabetische Ketoazidosen auftreten.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten wirken durch eine Glukose-abhängige gesteigerte pankreatische Insulinsekretion, Hemmung der Magenentleerung und Glukagonfreisetzung und lösen zusätzlich im Gehirn ein Sättigungsgefühl aus. Neben einer durchschnittlichen Senkung des HbA1c-Wertes um 11 - 22 mmol/mol zeigen sie eine Gewichtsreduktion. Manche Präparate weisen zusätzlich einen Benefit bei kardiovaskulären Komorbiditäten auf. Als Nebenwirkungen wurden Übelkeit und Erbrechen beobachtet. (35)

DPP-4-Hemmer hemmen den Abbau des körpereigenen GLP-1 und bewirken so eine Glukose-abhängige gesteigerte pankreatische Insulinsekretion und Hemmung der Glukagonfreisetzung. Aufgrund der geringen Wirkung bei Monotherapie mit DPP-4-Hemmern werden sie in Kombination mit anderen Antidiabetika eingesetzt. Die durchschnittliche Senkung des HbA1c-Wertes beträgt 6 – 11 mmol/mol. Der Einsatz von DPP-4-Hemmern ist mit einer niedrigen Inzidenz von Nebenwirkungen vergesellschaftet. (35, 47)

1.8.1 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Da der Diabetes mellitus Typ 1 durch Verlust der Funktion der Beta-Zellen des Pankreas und damit Verlust der Insulinproduktion gekennzeichnet ist, besteht die wesentliche Therapie in der Substitution von Insulin. (44)

Die Basis zur erfolgreichen Umsetzung der Therapie stellt die umfassende Schulung der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, um einerseits die erforderlichen Maßnahmen zu erörtern und die Selbstkompetenz zu fördern. Die Betreuung sollte dabei an einem auf Diabetes spezialisiertem Zentrum oder bei Ärzt*innen mit entsprechender Schwerpunktausbildung und Diabetesberater*innen erfolgen.

Als Standard der Insulintherapie gilt heute die funktionelle Insulintherapie (Basis-Bolus-Therapieregime), bei der ein- bis zwei Mal täglich ein Basalinsulin und zu den Mahlzeiten sowie bei Bedarf zur Korrektur erhöhter Glukosewerte Bolusinsulin eingesetzt wird. (36)

Als eine weitere Variante der Insulintherapie gilt die Insulinpumpentherapie, hierbei werden kontinuierlich kurzwirksame Insulinanaloga über eine extern angebrachte Arzneimittelpumpe subkutan verabreicht und so der Insulinbedarf abgedeckt. Die Basalrate der Pumpe wird je nach individuellen Basalbedarf programmiert und ersetzt somit die Verabreichung langwirksamer Basalinsuline im Vergleich zur Basis-Bolus-Therapie. Um Mahlzeiten abzudecken oder bei Korrekturbedarf kann per Knopfdruck ein individuell

berechneter und situationsangepasster Bolus an kurzwirksamen Insulinen abgegeben werden. (48, 49)

Im Rahmen der Therapie soll regelmäßig der Glukosewert gemessen werden, um die nötigen Insulingaben möglichst präzise steuern zu können. Hierfür kann die kapilläre Blutglukosemessung oder das kontinuierliche Glukose-Monitoring (CGM) angewendet werden, wobei das CGM mit einer Pumpe im Sinne eines „Hybrid-Closed-Loop“ (auch Automated-Insulin-Delivery (AID) System genannt) kombiniert werden kann. (49, 50) Weitere sinnvolle Interventionen zur besseren glykämischen Kontrolle und Verhinderung von Komplikationen können Diabetes-spezifische Ernährungsschulungen durch Diätolog*innen, Aufklärung bezüglich des Effekts von Alkoholkonsum, Rauchstopp, ausreichende körperliche Aktivität und Empfehlungen bezüglich des Managements bei Stress und Erkrankungen sein. (50)

1.8.2 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Da Übergewicht und Adipositas der größte Risikofaktor für die Entstehung und Progression eines Diabetes mellitus Typ 2 ist, bildet die Lebensstilmodifikation, welche aus einer Anpassung der Ernährung und des Bewegungsverhaltens besteht, die erste Linie der Intervention bei Diabetes mellitus Typ 2. (35, 51)

Patient*innen sollen zusätzlich dazu fähig sein, Lebensmittel zu erkennen, welche die Blutglukose steigern und im Falle einer Therapie mit Insulin, sollen sie die Menge der zugeführten Kohlenhydrate abschätzen können. Laut FDA (U.S. Food and Drug Administration) können additiv auch Schlankheitsmedikamente bei bestimmten Populationen eingesetzt werden, um die Gewichtsabnahme zu fördern. Diese zeigten mit der Verbesserung des Gewichtsmanagements auch einen positiven Effekt auf die glykämische Kontrolle. (52)

Als Mittel der ersten Wahl in der medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes steht Metformin zur Verfügung. Wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht verwendet werden kann, wird je nach individueller Patient*innenkonstellation ein anderes der verfügbaren Präparate ausgewählt. Wird unter medikamentöser Monotherapie das Therapieziel (siehe Kapitel „Allgemeine Therapieziele“) nicht erreicht, so ist eine Therapiemodifikation bis zum Erreichen des

Therapieziels notwendig. Dabei sollen besonders dann, wenn additiv zu Metformin ein Antidiabetikum verschrieben wird, kardiovaskuläre Komorbiditäten berücksichtigt und ein Präparat mit dementsprechendem Benefit ausgewählt werden.

Generell ist Diabetes mellitus Typ 2 bei den meisten Patient*innen eine progrediente Erkrankung, sodass die glykämische Kontrolle meist nur für kurze Zeit mit einer Monotherapie aufrechterhalten werden kann.

Bei Patient*innen, die sich von Beginn an mit einem HbA1c-Wert mehr als 16,5 – 22 mmol/mol über dem Zielbereich präsentieren, sollte initial eine Kombinationstherapie überlegt werden.

Eine Therapie mit Insulin sollte bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeleitet werden, wenn eine schwere Hyperglykämie (> 300 mg/dl) oder ein HbA1c-Wert > 86 mmol/mol besteht, wenn die Patient*innen klinische Zeichen der Hyperglykämie oder Hinweise auf eine katabole Stoffwechsellage zeigen, wenn durch Diätmaßnahmen und oraler Antidiabetika bzw. GLP-1-Rezeptor-Agonisten die individuellen Therapieziele nicht erreicht werden können oder wenn Kontraindikationen gegenüber den anderen Antidiabetika bestehen. Die Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 erfolgt in erster Linie durch Gabe von Basalinsulin, wobei bei Bedarf auch kurzwirksame Insuline prandial zu Hauptmahlzeiten oder eine konventionelle Insulintherapie mit zweimal täglichem Mischinsulin eingeführt werden kann. (35, 44, 53)

1.8.3 Allgemeine Therapieziele

Unter häuslichen Bedingungen sind Zielwerte der Glukoseparameter für die meisten, nicht-schwangeren Erwachsenen laut ADA ein HbA1c-Wert < 53 mmol/mol, wenn dieser ohne signifikantem Hypoglykämie-Risiko erreichbar ist. Bei Verwendung eines CGM-Systems ist zusätzlich $> 70\%$ time in range (TIR), bei $< 4\%$ time below range (TBR) und $< 1\%$ der Zeit < 54 mg/dl Blutglukose anzustreben.

Der HbA1c-Zielwert muss individuell an die Situation der Menschen mit Diabetes mellitus angepasst werden und ist bei alten, multimorbiden Patient*innen und Patient*innen mit stark verkürzter Lebenserwartung meist lockerer zu setzen als im Gegensatz zu ansonsten gesunden Erwachsenen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus ist ein Zielwert < 53 mmol/mol meist angemessen. (25, 54, 55)

Laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft sind zusätzlich erstrebenswerte Ziele eine Nüchtern-Glukose zwischen 100 – 125 mg/dl und postprandiale Glukosewerte nach 1 – 2 Stunden von 140 – 199 mg/dl. (56)

1.8.4 Therapieziele bei hospitalisierten Patient*innen

Bei Menschen mit Diabetes mellitus sind Hyper- und Hypoglykämien sowie Variabilität in der Blutglukose mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen und Tod assoziiert. Daher soll ein genaues Management des Diabetes mellitus durch Ärzt*innen und Pflegepersonal dabei helfen, den Krankenhausaufenthalt zu verkürzen, das Outcome für die Patient*innen zu verbessern und die Rate der Rehospitalisierungen zu verringern. Wenn möglich sollte bei hospitalisierten Patient*innen mit Diabetes mellitus mit einem auf das Management von Diabetes mellitus spezialisiertem Team zusammengearbeitet werden.

Laut ADA gilt ein Blutglukosewert > 140 mg/dl als Hyperglykämie bei hospitalisierten Patient*innen. Wenn Werte > 140 mg/dl persistieren, soll konservativ, durch Anpassen der Diät und von Medikamenten, die Hyperglykämien verursachen können, vorgegangen werden. Bei persistierenden Blutglukosewerten ≥ 180 mg/dl besteht die Indikation zur Insulintherapie. Die Zielwerte für die Blutglukose hängen dabei von Patient*innen-spezifischen Umständen ab.

Für die meisten kritisch und nicht-kritisch kranken Patient*innen sind Zielwerte zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl adäquat. Strengere Blutglukosewerte von 110 mg/dl bis 140 mg/dl sind bei bestimmten Patient*innen (zum Beispiel: kritisch kranke Patient*innen nach Operationen oder bei herzchirurgischen Eingriffen) anzustreben, solange diese ohne signifikante Hypoglykämien erreichbar sind. Bei Patient*innen mit schweren Komorbiditäten können auch Werte von 180-250 mg/dl und bei moribunden Patient*innen mit stark verkürzter Lebenserwartung von ≥ 250 mg/dl adäquat sein. Für Patient*innen, welche unter chirurgischer Behandlung stehen, sollen perioperative Blutglukosewerte zwischen 80-180 mg/dl angestrebt werden.

Zur Vermeidung von Hypoglykämien soll bei einmalig dokumentiertem Blutglukosewert von < 70 mg/dl die Therapie dementsprechend angepasst bzw. deeskaliert werden.

Weiters soll eine Bestimmung des HbA1c-Wertes durchgeführt werden, wenn ein Diabetes mellitus vorbekannt ist oder ein Blutglukosewert > 140 mg/dl gemessen wurde und die

letzten drei Monate vorher kein HbA1c-Wert bestimmt worden ist bzw. dieser nicht vorliegt.

Bei Patient*innen mit Diabetes mellitus soll auch die Selbstkompetenz überprüft und, wenn nötig, eine Schulung zur Verbesserung dieser durchgeführt werden. (57)

Patient*innenkollektiv	Zielwerte der Blutglukose
Meiste kritisch kranke und nicht-kritisch kranke Patient*innen	140-180 mg/dl
Bestimmte Patient*innen, wie kritisch Kranke postoperativ oder bei herzchirurgischen Eingriffen	110-140 mg/dl
Patient*innen mit schweren Komorbiditäten	180-250 mg/dl
Moribunde Patient*innen mit stark verkürzter Lebenserwartung	≥ 250 mg/dl

*Tabelle 2 - Glykämische Kontrolle bei hospitalisierten Patient*innen adaptiert nach ADA (57)*

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit wurde mit dem Ziel verfasst, ein umfassendes Bild über den derzeitigen Wissensstand bezüglich des Vorgehens im Rahmen des präoperativen Managements von Patient*innen mit Diabetes mellitus zu erschaffen.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde zuerst eine Literaturrecherche mittels Fachbüchern und Online-Datenbanken durchgeführt, wobei relevante Quellen vorwiegend durch Verwendung von themenspezifischen Schlagwörtern, wie „preoperative Diabetes management“, „preoperative blood glucose management“ und „Diabetes perioperative“, gewonnen wurden. Weitere für das Thema relevante Quellen konnten zusätzlich durch Analyse der Referenzen der gefundenen Artikel und Leitlinien gewonnen werden. Für das Auffinden dieser Quellen wurden vorwiegend die Datenbanken PubMed, Google Scholar und Fachzeitschriften verwendet.

In der Einleitung wurde grundlegend auf das Thema Diabetes mellitus eingegangen, um einen Einstieg in das Thema zu ermöglichen und grundlegende Informationen zu den im Hauptteil beschriebenen Themen darzulegen.

Im Hauptteil wurde auf grundlegende Themen im präoperativen Management eingegangen, wobei vor Allem das Darlegen des Vorgehens der verschiedenen international verwendeten Guidelines im Mittelpunkt stand, um ein Vergleichen des Vorgehens zu ermöglichen und mittels Tabellen zusammenzufassen.

Abschließend wurde im Rahmen der Diskussion auf mögliche weitere Herangehensweisen eingegangen und inwiefern noch weitere Forschung möglich sein könnte, um das präoperative Management des Diabetes mellitus zu verbessern.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Evaluierung

Generell zeigen Menschen mit Diabetes mellitus eine höhere Prävalenz von Komorbiditäten im Vergleich zu gleichaltrigen Menschen ohne Diabetes mellitus, wobei das Risiko steigend mit dem Lebensalter und vorbekannter Diabetesdauer ist. (58)

Vor einem chirurgischen Eingriff ist daher ein adäquates und frühzeitiges Assessment angebracht, welches eine optimale glykämische Kontrolle, Verständnis der Patient*innen für das Eigenmanagement des Diabetes mellitus in der perioperativen Phase, eine möglichst kurze präoperative Fastenperiode und die Identifizierung von den Eingriff potenziell negativ beeinflussende, vorbestehende Komorbiditäten sicherstellen soll. (1, 59) Laut Butt et al. (60) wurden 9,9% der elektiv geplanten Patient*innen nicht von allen, im präoperativen Assessment beteiligten, Fachkräften untersucht.

Das Ausmaß der präoperativen Evaluierung soll an die Größe des geplanten Eingriffes sowie der vorbestehenden oder klinisch geschätzten Multimorbidität der Patient*innen angepasst werden.

In der Regel besteht die internistische präoperative Evaluierung aus der Erhebung des klinischen Status. Kombiniert mit einer erweiterten Diabetes-spezifischen Anamnese und der Bestimmung von Routinelaborparametern ermöglicht dies eine gute Abschätzung des Allgemeinzustandes der Patient*innen. (58)

Mithilfe der erhobenen Parameter soll ein an die Patient*innen individuell angepasster Plan erstellt werden, welcher auch den Patient*innen selbst und dem in den chirurgischen Eingriff involvierten Team vorliegen soll. (61)

Anamnestisch zu erheben sind Diagnose und Typ des Diabetes mellitus, derzeitiges Therapieschema, durchschnittliche Blutglukosespiegel zuhause, das Auftreten von schweren oder häufigen Hypoglykämien sowie diabetischen Ketoazidosen oder HHS, Vorhandensein einer Hypoglykämie-Unawareness sowie vorbestehende kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, periphere vaskuläre Erkrankungen, autonome oder periphere Neuropathie. (58, 62, 63)

Als Laborparameter sind glykämische Parameter (Nüchtern- oder postprandiale Blutglukose und HbA1c), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, GFR), Elektrolyte, komplettes Blutbild, Entzündungsparameter, Leber- und Lipidbefunde, basales TSH, Harnbefund und Gerinnungsparameter zu erheben. (58, 61-65)

Als apparative Untersuchung ist die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs in Ruhe empfehlenswert bzw. bei dementsprechender Anamnese und Klinik erforderlich. Weiterführende Untersuchungen, wie Thoraxröntgen, Echokardiografie oder Lungenfunktion, sind abhängig vom Gesundheitsstatus und dem Umfang der Operation durchzuführen. (58)

Bei erhöhtem HbA1c-Wert oder kompliziertem Therapieregime (Verwendung von Insulinpumpen oder kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion) sollte ein auf Diabetes mellitus spezialisiertes Team bzw. ein diabetologisch versierte/r Arzt/Ärztin hinzugezogen werden. (58, 61)

Perioperativ relevante, mit Diabetes mellitus assoziierte Erkrankungen sind die diabetische Gastroparese, Neuropathie, Nephropathie, periphere arterielle Verschlusskrankung, Koronare Herzkrankheit und das Stiff-Joint-Syndrom. (1, 61, 62)

Die diabetische Gastroparese mit inkompletter Magenentleerung ist insofern zu beachten, da eventuell eine längere präoperative Fastenperiode notwendig ist, es intraoperativ zu Aspiration, vor allem ab einem HbA1c-Wert > 75 mmol/mol, sowie postoperativ zu Übelkeit und Erbrechen mit verzögertem Beginn der Wiederaufnahme der oralen Ernährung kommen kann. Aufgrund dieser Faktoren sind Patient*innen mit diabetischer Gastroparese weniger gut für tageschirurgische Eingriffe unter Allgemeinnarkose geeignet. (1, 65)

Die diabetische Neuropathie birgt in Form der autonomen Neuropathie das Risiko für die Entwicklung einer Hypotension bei Narkoseinduktion und kann mit eingeschränktem postoperativen Atemantrieb einhergehen und ist daher für die Anästhesie adäquat zu dokumentieren. (1) Zur Evaluierung des Vorhandenseins einer kardialen autonomen Neuropathie, welche vor allem bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 auftritt, können das EKG, Langzeit-EKG, Valsalva-Manöver, QT-Messung und ambulante Blutdruckmonitoring zur Hilfe genommen werden. Eine adäquate Dokumentation einer peripheren Neuropathie ist vor allem bei geplanter Regionalanästhesie, extremer Lagerung

sowie beim Legen eines arteriellen Zugangs notwendig. (62) Bei orthopädischen Patient*innen, welche für einen Eingriff am Fuß oder Knöchel geplant sind, ist eine Identifizierung von Hochrisiko-Füßen mittels „Ipswich Touch Test“ essentiell, da diese mit einem erhöhten Risiko für postoperative Wundinfektionen einhergehen. (66)

Diabetes mellitus kann in bis zu 20% der Patient*innen mit einer stummen Myokardischämie einhergehen und diese kann durch chirurgische Eingriffe zusätzlich provoziert werden. Daher sollten Patient*innen mit Risikofaktoren, wie andere Gefäßerkrankungen, präoperativ kardial evaluiert werden. (1) Bei nicht-kardialen Eingriffen kann ein Troponin-Screening am Tag des Eingriffes und den ersten drei postoperativen Tagen überlegt werden. (62)

Bei Vorhandensein einer diabetischen Nephropathie als Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Nierenversagens soll darauf geachtet werden, dass Dehydration und nephrotoxische Medikamente vermieden und die Dosis von renal eliminierten Medikamenten angepasst wird. (1, 61)

Durch Glykosylierung von Gewebsproteinen kann es im Rahmen des Diabetes mellitus zum Stiff-Joint-Syndrom mit zervikalen Gelenksveränderungen kommen und dadurch die Intubation erschwert werden. Weiters besteht bei Patient*innen mit Diabetes mellitus eine erhöhte Anfälligkeit für postoperative Infektionen des Respirationstraktes, besonders, wenn diese zusätzlich übergewichtig und/oder Raucher sind. (62, 65)

Weiters zu beachten ist das Vorhandensein einer pAVK, da dieses mit einem erhöhten Risiko für Druckulzera einhergeht. (61)

Wichtig ist eine funktionierende Informationsübermittlung zwischen den beteiligten Fächern, da das gewählte anästhesiologische Verfahren zusätzlich einen wesentlichen Einfluss auf die erforderlichen präoperativen Befunde und das perioperative Therapieregime hat. (58) Zu beachten ist, dass eine Allgemeinnarkose im Vergleich zur Epiduralanästhesie mit einem erhöhten Risiko für Hyperglykämien assoziiert ist. (64)

Das präoperative Assessment soll zusätzlich als Möglichkeit gesehen werden, Ansatzpunkte für Lifestyle-Modifikationen bei den Patient*innen herauszufinden und, wenn möglich, soll mit einem pharmazeutischen Team zusammengearbeitet werden, um Medikationsfehler zu reduzieren. (61)

3.2 HbA1c-Wert

Die American Diabetes Association empfiehlt, bei allen Patient*innen mit Diabetes mellitus oder einer Blutglukose > 140 mg/dl den HbA1c-Wert bei Aufnahme ins Krankenhaus oder zum logistisch erstmöglichen Zeitpunkt nach stationärer Aufnahme zu bestimmen, sofern dieser nicht innerhalb der letzten drei Monaten bestimmt wurde. (67)

Ein routinemäßiges Screening bezüglich des HbA1c-Wertes bei sonst gesunden, erwachsenen Patient*innen ohne Diabetes mellitus, welche elektiven, nicht-kardialen Eingriffen unterzogen werden wird laut einem systematischem Review nicht empfohlen. Bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus, wie solche, die für vaskuläre oder große orthopädische Operationen geplant sind, kann ein präoperatives Screening gerechtfertigt sein. (68)

Eine Studie von Fletcher et al. (69) fand weiters dazu heraus, dass im Vereinigten Königreich nach wie vor bei einem signifikanten Anteil der Patient*innen mit Diabetes mellitus keine Bestimmung des HbA1c-Wertes vor elektiven Operationen durchgeführt wurde.

Prinzipiell sollte ein präoperativer HbA1c-Wert von 53 mmol/mol oder weniger angestrebt werden. Wenn dieses Ziel nicht erreichbar ist, sollte vor elektiven Eingriffen zumindest ein HbA1c-Wert < 64 mmol/mol vorliegen. Eingriffe bei HbA1c-Werten > 86 mmol/mol oder mehr sollten nur bei vitaler oder dringlicher Indikation durchgeführt werden. (58, 67)

Greenberg et al. (70) empfehlen, dass Patient*innen mit einem HbA1c-Wert > 53 mmol/mol, unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus vorbekannt war, die Blutglukoseeinstellung präoperativ optimiert werden sollen.

Galway et al. (62) empfehlen, dass bei Patient*innen mit einem HbA1c-Wert > 64 mmol/mol eine Aufschiebung von elektiven Operationen überlegt werden sollte, um eine bessere glykämische Kontrolle zu erreichen. Ältere Leitlinien wie „National Health Service Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes“, „Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015“ der Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, sowie „peri-operative Diabetes management guideline“ der Australian Diabetes Society weisen ebenfalls schon darauf hin, dass bei HbA1c-Werten > 69 mmol/mol bzw. > 75 mmol/mol elektive Eingriffe verschoben werden sollen, um vorab eine bessere glykämische Kontrolle erreichen zu

können. (1, 59, 71) Laut ADS-ANZCA (Australian Diabetes Society – Australian and New Zealand College of Anaesthetists & Faculty of Pain Medicine) Guideline kann die Modifizierung der glykämischen Kontrolle eine Verzögerung des Eingriffes für > 3 Monate veranlassen, wobei bei dringenderen Eingriffen, unter Nutzen-Risiko-Abwägung, eine 1 – 2 wöchige Phase für die Verbesserung der glykämischen Kontrolle sinnvoll sein kann. (72)

Bei manchen Patient*innen kann es vorkommen, dass eine präoperative Optimierung der glykämischen Kontrolle nicht gegeben ist, besonders dann, wenn der ursprünglich Grund für den Eingriff, z.B. eine chronische Infektion, negative Auswirkungen auf die Kontrolle des Diabetes mellitus aufweist. In solchen Situationen besteht grundsätzlich die Möglichkeit den Eingriff, nach Aufklärung der Patient*innen über das erhöhte Operationsrisiko, durchzuführen. (59)

Zusätzlich empfehlen Cheisson et al. (73) einen Aufschub einer elektiven Operation vorzunehmen, wenn Patient*innen unter Therapie mit potenziell Hypoglykämie-verursachenden Medikamenten (Insulinpräparate, Sulfonamide, Glinide) einen HbA1c-Wert < 31 mmol/mol aufweisen, da dies darauf hinweisend sein kann, dass wiederkehrend schwere Episoden von Hypoglykämien auftreten. Zusätzlich soll in Absprache mit einem/einer Allgemeinmediziner/Allgemeinmedizinerin oder Diabetologen/Diabetologin die Therapieintensität reduziert werden, um die Hypoglykämien zu vermeiden.

Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter HbA1c-Wert mit schlechteren chirurgischen Ergebnissen und höheren perioperativen Blutglukosespiegeln assoziiert ist. (59, 74) Jehan et al. (75) konnten aufzeigen, dass der präoperative HbA1c-Wert bei Notfalloperationen in der Allgemeinchirurgie postoperative Hyperglykämien vorhersagen und so zur Risikostratifikation und Prognose bei Notfalloperationen herangezogen werden kann. Patient*innen mit einem präoperativen HbA1c-Wert > 42 mmol/mol kombiniert mit postoperativen Random-Glukosewerten > 200 mg/dl haben dabei ein vervierfachtes Risiko für die Entwicklung von schwerwiegenden Komplikationen gezeigt. Zusätzlich zeigten Patient*innen mit präoperativen HbA1c-Werten > 42 mmol/mol im Vergleich zu Patient*innen mit einem HbA1c-Wert < 42 mmol/mol auch ein größeres Risiko bezüglich Komplikationen in den ersten 30-postoperativen Tagen und eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer (engl. „Length of Stay“ - LOS).

Ein systematischer Review von Rollins et al. (76) ergab, dass quer durch alle chirurgischen Disziplinen kein definitiver Zusammenhang zwischen einem erhöhten präoperativen

HbA1c-Wert und erhöhter postoperativer Morbidität und Mortalität besteht. Jedoch war die Datenqualität laut ihrer Aussage generell schwach und variabel. Auch van den Boom et al. (74) konnten, nach Kontrolle für Glukose, keinen Zusammenhang zwischen präoperativem HbA1c-Wert und erhöhter 30-Tage Mortalität postoperativ finden. Dafür konnten sie aber nachweisen, dass der präoperative HbA1c-Wert mit perioperativen Glukosewerten assoziiert ist und diese wiederum eine Vorhersage bezüglich der 30-Tage Mortalität ermöglichen.

Eine Metaanalyse von Wong et al. (77) für große elektive abdominelle Eingriffe ergab, dass ein HbA1c-Wert > 42 mmol/mol bzw. > 53 mmol/mol mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen, Wundinfektionen, schweren Komplikationen und Komplikation generell assoziiert ist.

In einer prospektiv-observierenden Studie von Yong et al. (78) konnte gezeigt werden, dass ein höherer HbA1c-Wert mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Komplikationen, Zuweisungen an die Intensivstation und längerem LOS assoziiert ist. Ein Zusammenhang zwischen ansteigendem HbA1c-Wert und steigender 6-Monate Mortalität konnte nicht gefunden werden, jedoch war das generelle Vorhandensein von Diabetes mellitus ein Risikofaktor für die 6-Monate Mortalität.

Underwood et al. (79) haben den Zusammenhang von präoperativem HbA1c-Wert und klinischem Outcome bei Patient*innen mit Diabetes mellitus untersucht, welche großen nicht-kardialen Eingriffen unterzogen worden sind. Laut ihrer Erkenntnis kann sich ein HbA1c-Wert > 64 mmol/mol negativ auf chirurgische Eingriffe, vor allem bezüglich des LOS, auswirken und so im Zuge dessen auch höhere Kosten für das Gesundheitswesen verursachen.

Bei orthopädischen Eingriffen ist ein HbA1c-Wert > 53 mmol/mol assoziiert mit einem höheren Risiko für postoperative Wundinfektionen. Weiters wird ein erhöhter präoperativer HbA1c-Wert als Risikofaktor für eine im Vergleich längeren LOS und Pulmonalarterienembolien nach Eingriffen angesehen. (66)

Dronge et al. (80) konnten nachweisen, dass ein HbA1c-Wert < 53 mmol/mol bei Patient*innen, welche nicht-kardialen Eingriffen unterzogen wurden, mit einer verminderten Infektions-bedingten Komplikationsrate einhergeht. Auch Gabriel et al. (81) fanden in ihrer Studie eine Assoziation zwischen erhöhtem HbA1c-Wert und postoperativen Wundinfektion bei nicht-kardialen Eingriffen. Bei Patient*innen mit einem HbA1c-Wert > 64 mmol/mol bestand ein zwei- bis dreifach höheres Risiko für postoperative Wundinfektionen als in der Referenzgruppe mit einem HbA1c-Wert < 48

mmol/mol. Kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko bestand jedoch in der Gruppe von Patient*innen mit einem Wert von 48 mmol/mol bis 64 mmol/mol.

In einer Metaanalyse des Effektes von präoperativen HbA1c-Werten auf das postoperative Outcome von chirurgischer Intervention bei Koronarer Herzkrankheit konnten Wang et al. (82) eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten von postoperativen Wundinfektionen, Nierenversagen, Myokardinfarkt und verlängerten LOS finden, wobei der Grenzwert für einen erhöhten HbA1c-Wert bei 48 mmol/mol bzw. 53 mmol/mol lag. Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde bezüglich der Länge des Aufenthaltes auf Intensivstationen, Auftreten von Sepsis, Schlaganfällen und Vorhofflimmern gefunden. Zheng et al. (83) fanden in ihrer Metaanalyse eine statistisch signifikante Risikoerhöhung bezüglich der Gesamtmortalität sowie für das Auftreten von Myokardinfarkt und Schlaganfall, wenn der HbA1c-Wert bei Koronararterienbypass-Operationen > 53 mmol/mol war.

Medhi et al. (84) fanden heraus, dass ein HbA1c-Wert > 53 mmol/mol einen stark positiven Vorhersagewert für einen verlängerten LOS, definiert als 6 Tage oder mehr, nach bei Koronararterienbypass-Operation zeigt. Konträr dazu fanden Almogati et al. (85) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem HbA1c-Wert > 53 mmol/mol und einem verlängerten LOS nach Koronararterienbypass-Operation, der aber in dieser Studie als ein Aufenthalt von 14 oder mehr Tagen definiert wurde.

Weitere Studien hinsichtlich Koronararterienbypass-Operationen fanden bei einem präoperativen HbA1c-Wert > 42 mmol/mol eine Assoziation mit dem Auftreten von oberflächlichen sternalen Wundinfektionen und Mediastinitis (86), sowie bei einem Wert > 53 mmol/mol ein vermehrtes Auftreten von tiefen sternalen Wundinfektionen. (87) Bardia et al. (88) untersuchten den Zusammenhang zwischen präoperativem HbA1c-Wert und postoperativer glykämischer Variabilität auf das Auftreten von schweren unerwünschten Nebenwirkungen bei isolierten Herzklappen-Eingriff und konnten im Kontrast zu früherer Literatur keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem HbA1c-Wert > 48 mmol/mol und postoperativen Komplikationen sowie 30-Tage Mortalität finden.

Autor*innen und Publikationsjahr	Chirurgische Intervention	Anzahl inkludierter Studien / Patient*innen	HbA1c-Wert	Assoziierter Outcome bei Patient*innen mit Diabetes mellitus
Wong et al. (2022) ⁽⁷⁷⁾	Elektive große abdominelle Eingriffe	12 / 25036	> 42 bzw. 53 mmol/mol	Anastomosensuffizienz, Wundinfektionen, leichte bis schwere postoperative Komplikationen
Wang et al. (2020) ⁽⁸²⁾	Elektive kardiale Eingriffe bezüglich KHK	23 / N/A (Nicht angegeben)	> 48 bzw. 53 mmol/mol	Wundinfektionen, Nierenversagen, Myokardinfarkt, verlängerter LOS
Zheng et al. (2017) ⁽⁸³⁾	Koronararterienbypass-Operationen	8 / 7895	> 53 mmol/mol	Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall

Tabelle 3 - Metaanalysen, die den Zusammenhang zwischen präoperativen HbA1c-Werten und postoperativem Outcome untersuchten

Autor*innen und Publikationsjahr	Studiendesign	Chirurgische Intervention	Anzahl der Patient*innen	HbA1c-Wert	Assoziierter Outcome
Jehan et al. (2018) ⁽⁷⁵⁾	Prospektive Beobachtungsstudie	Allgemeinchirurgische Notfalloperationen	402	> 42 mmol/mol	Verlängerter LOS, Komplikationen in den ersten 30 postoperativen Tagen
Yong et al. (2018) ⁽⁷⁸⁾	Prospektive Beobachtungsstudie	Sämtliche Fächer (siehe Studie)	7565	Jeglicher Anstieg um 11 mmol/mol	Schwerwiegende postoperative Komplikationen, Zuweisungen an die Intensivstation, verlängerter LOS
Underwood et al. (2014) ⁽⁷⁹⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Allgemeinchirurgisch oder vaskulär	1337	> 64 mmol/mol	Verlängerter LOS
Dronge et al. (2006) ⁽⁸⁰⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Große nicht-kardiale Eingriffe	490	< 53 mmol/mol	Verminderte infektionsbedingte Komplikationsrate

Tabelle 4 - Studien, die den Zusammenhang zwischen präoperativen HbA1c-Wert und postoperativem Outcome untersuchten (Teil 1)

Autor*innen und Publikationsjahr	Studiendesign	Chirurgische Intervention	Anzahl der Patient*innen	HbA1c-Wert	Assoziierter Outcome
Gabriel et al. (2019) ⁽⁸¹⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Orthopädisch, allgemeinchirurgisch oder vaskulär	3064	> 64 mmol/mol	Postoperative Wundinfektionen
Medhi et al. (2001) ⁽⁸⁴⁾	Beobachtungsstudie	Koronararterienbypassoperation	135	> 53 mmol/mol	Verlängerter LOS
Alserius et al. (2008) ⁽⁸⁶⁾	Prospektive Beobachtungsstudie	Koronararterienbypassoperation	605	> 42 mmol/mol	Oberflächliche sternale Wundinfektionen, Mediastinitis
Halkos et al. (2008) ⁽⁸⁷⁾	Prospektive Beobachtungsstudie	Koronararterienbypassoperation	3089	> 53 mmol/mol	Tiefe sternale Wundinfektionen

Tabelle 5 - Studien, die den Zusammenhang zwischen präoperativen HbA1c-Wert und postoperativem Outcome untersuchten (Teil 2)

3.3 Glukosezielwerte

Ziel der perioperativen Glukosekontrolle ist es schwere Hypoglykämien, ausgeprägte Hyperglykämien mit assoziierten Komplikationen wie HHS, DKA und Dehydration sowie Elektrolytentgleisungen zu vermeiden. (1, 58, 66, 89)

Der ADS-ANZCA Guideline empfiehlt nach Ankunft im Krankenhaus, während der Fastenperiode und des Eingriffes, den Blutglukosewert 1-stündlich mittels Kapillarblut aus dem Finger zu messen. Als Ausnahme werden Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter reiner Diät-Therapie oder Metformin-Monotherapie stehen und einen HbA1c-Wert < 53 mmol/mol aufweisen, genannt, da bei diesem Kollektiv eine 2-stündliche Messung, insofern die Werte normal sind, ausreichend ist. (72)

Laut ÖDG (58) gilt perioperativ eine Blutglukose von 80 – 180 mg/dl als Zielwert, wobei 110 – 140 mg/dl anzustreben sind.

180 mg/dl als Ziel für den oberen Grenzwert wird auch von ADA und weiteren Guidelines empfohlen, wobei laut Joint British Diabetes Society ein Wert bis 200 und laut Centre for Perioperative Care (CPOC) bis 215 mg/dl als noch akzeptabel beschrieben werden. (1, 59, 61, 65, 67, 71, 72, 89, 90)

Die weiters empfohlenen unteren Grenzwerte sind heterogener und streuen von 90 (1, 72), 100 (67), 110 (59, 61, 71, 89) bis 140 mg/dl (65, 90), wobei laut Joint British Diabetes Society ein Wert bis 72 mg/dl als akzeptabel gilt.

Um in diesen Zielbereichen zu bleiben, wird bei Blutglukosewerten > 180 mg/dl die Einleitung einer Insulintherapie (1, 58, 91) und bei Hypoglykämien < 70 mg/dl die Verabreichung von Glukose empfohlen. (71, 92)

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
Fasching et al. (2019) ⁽⁵⁸⁾	80 mg/dl (110 mg/dl erstrebenswert)	180 mg/dl (140 mg/dl erstrebenswert)
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	100 mg/dl	180 mg/dl
Australian Diabetes Society (2012) ⁽¹⁾	90 mg/dl	180 mg/dl
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	90 mg/dl	180 mg/dl
Centre for Perioperative Care (2021) ⁽⁶¹⁾	110 mg/dl	180 mg/dl (evtl. bis 215 mg/dl akzeptabel)
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	110 mg/dl	180 mg/dl
Dreyer et al. (2016) ⁽⁸⁹⁾	110 mg/dl (bzw. 140 mg/dl)	180 mg/dl
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	110 mg/dl (bis 72 mg/dl akzeptabel)	180 mg/dl (bis 200 mg/dl akzeptabel)
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	140 mg/dl	180 mg/dl
Evans et al. (2015) ⁽⁹⁰⁾	140 mg/dl	180 mg/dl

Tabelle 6 - Empfehlungen hinsichtlich perioperativer Glukosezielwerte

Ein Aufschieben von elektiv geplanten Operationen wird abhängig von den Autor*innen bei Hyperglykämien > 250 mg/dl (65, 93), 300 mg/dl (62, 94) bzw. 350 mg/dl (91) sowie bei Hyperglykämie-assoziiertes schwerer Dehydration, HHS oder DKA empfohlen (91, 95). Notfalloperationen und potenziell lebensrettende Eingriffe sind jedoch auch bei abnormen Blutglukosewerten durchzuführen, wobei jegliche Bemühungen, die Sicherheit zu erhöhen, gemacht werden sollen. (91)

Erhöhte präoperative Blutglukosewerte sind mit einem erhöhten Risiko für chirurgische Komplikationen nach spinalen, vaskulären, kolorektalen, traumatologischen, orthopädischen und hepatobiliären Eingriffen assoziiert. (62)

Laut einer Metaanalyse von Martin et al. (96) sind erhöhte präoperative Blutglukosewerte mit einem erhöhten Risiko für postoperative Wundinfektion assoziiert, wobei die in die Analyse einbezogenen Studien Grenzwerte von 100 mg/dl (1), 125 mg/dl (2), 180 mg/dl (1) oder 200 mg/dl (6) verwendet haben.

Buchleitner et al. (97) konnten in einem Intervention Review, bei dem strikte mit konventioneller perioperativer glykämischer Kontrolle verglichen wurde, keinen klinisch signifikanten Effekt auf das postoperative Outcome nachweisen, aber eine erhöhte Rate an Patient*innen, welche Hypoglykämien erleidet haben.

Van den Boom et al. (74) untersuchten den Zusammenhang zwischen perioperativen Blutglukosewerten und postoperativer 30-Tage Mortalität. Für nicht-kardiale Eingriffe konnten sie eine linear ansteigende Beziehung, mit einem Anstieg von 30% zwischen 100 und 140 mg/dl bzw. 60% zwischen 100 und 200 mg/dl, nachweisen. Bei kardialen Eingriffen zeigte sich eine U-förmige Kurve mit deutlicher Erhöhung der Mortalität < 120 bzw. > 160 mg/dl.

In einer Studie von Kwon et al. (98) zu allgemeinchirurgischen Eingriffen konnte das Auftreten von Hyperglykämien, hier definiert als Blutglukose > 180 mg/dl, am Tag des Eingriffes mit einem erhöhten Risiko für Mortalität im Krankenhaus, Notwendigkeit zur Re-Operation und Infektionsrate assoziiert werden.

Laut Noordzij et al. (99) sind präoperative Random-Blutglukosewerte von > 110 – 200 mg/dl mit einem 1,7-fachen und Werte > 200 mg/dl mit einem 2,1-fachen Mortalitätsrisiko, verglichen mit normoglykämischen Werten < 110 mg/dl, bei nicht-kardialen und nicht-vaskulären Eingriffen behaftet. Für das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko ergab sich ein 3-fach respektive 4-fach erhöhtes Risiko.

Chrastil et al. (100) fanden heraus, dass erhöhte präoperative Blutglukosewerte mit einer signifikanten Risikoerhöhung für periprothetische Gelenksinfektionen einhergehen, wobei bei Werten > 193 mg/dl eine Odds-Ratio von 1,44 beobachtet wurde. Konträr dazu fanden Maradit Kremers et al. (101) bei präoperativen Werten > 180 mg/dl nur bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus eine (nicht-signifikante) positive Assoziation mit periprothetischen Gelenksinfektionen, während bei Patient*innen mit Diabetes mellitus das Risiko erniedrigt schien.

Kotagal et al. (102) fanden in ihrer Studie eine verminderte Rate an unerwünschten Ereignissen bei Patient*innen mit Diabetes mellitus für perioperative Blutglukosewerte zwischen 125 und 180 mg/dl verglichen mit der Referenzgruppe ≤ 125 mg/dl.

Patient*innen mit > 180 mg/dl hatten im Vergleich mit der Referenzgruppe keinen signifikanten Unterschied. Im Vergleich dazu fanden sie bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus in beiden Gruppen ≥ 125 mg/dl erhöhte Raten an unerwünschten Ereignissen.

Sathya et al. (103) verglichen das postoperative Outcome von Patient*innen mit Diabetes mellitus und strikter (< 150 mg/dl), moderater (150 – 200 mg/dl) und liberaler (> 200

mg/dl) perioperativer glykämischer Kontrolle. Verglichen mit der liberalen Gruppe fand man in der Gruppe mit moderater Kontrolle eine Verringerung der postoperativen Mortalität und für das Auftreten von Schlaganfällen. In der Gruppe mit strikter Kontrolle konnte, verglichen mit der Gruppe moderater Kontrolle, kein zusätzlicher signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Chiang et al. (104) fanden heraus, dass präoperative Blutglukosewerte > 122 mg/dl bei Appendektomien und > 127 mg/dl bei laparoskopischen Cholezystektomien im Vergleich zu Werten < 106 respektive 102 mg/dl mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für einen KH-Aufenthalt > 3 Tage einhergehen.

Autor*innen und Publikationsjahr	Chirurgische Intervention	Anzahl inkludierter Studien / Patient*innen	Parameter	Assoziierter Outcome
Martin et al. (2016) ⁽⁹⁶⁾	Sämtliche Fächer (siehe Studie)	94 (davon 10 prä- oder intraoperativ) / 866427* (davon 27844 prä- oder intraoperativ)	Erhöhte präoperative Blutglukosewerte	Erhöhte postoperative Wundinfektionsrate
Buchleitner et al. (2012) ⁽⁹⁷⁾	Sämtliche Fächer (siehe Studie)	12 / 1403	Strikte perioperative glykämische Kontrolle	Erhöhte Hypoglykämierate
Sathya et al. (2013) ⁽¹⁰³⁾	Darm-, Wirbelsäulen-, Gelenkseingriff oder Koronararterienbypassoperation	6 / 6333	Perioperativ 150 – 200 mg/dl	Erniedrigte postoperative Mortalität und Schlaganfallrate

Tabelle 7 - Metaanalysen, die perioperative Glukosezielwerte untersuchten (*Prozeduren)

Autor*innen und Publikationsjahr	Studiendesign	Chirurgische Intervention	Anzahl der Patient*innen	Parameter	Assoziierter Outcome
Van den Boom et al. (2018) ⁽⁷⁴⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Kardial und nicht-kardial	13077* (6393 kardial / 6684 nicht-kardial)	Perioperative Blutglukosewerte	30-Tage-Mortalität: Positive lineare Assoziation bei nicht-kardialen Eingriffen, U-förmige bei Kardialen
Kwon et al. (2013) ⁽⁹⁸⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Elektiv kolorektal oder bariatrisch	11633	> 180 mg/dl am Tag des Eingriffs	Erhöhte Krankenhausmortalität, Re-Operations- und Infektionsrate
Noordzij et al. (2007) ⁽⁹⁹⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Nicht-kardial	2151 (904 Fälle / 1247 Kontrollen)	Präoperativ > 100 respektive > 200 mg/dl	Erhöhtes kardiovaskuläres und Gesamtmortalitätsrisiko
Chrastil et al. (2015) ⁽¹⁰⁰⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Primärer Gelenkersatz	13272	Erhöhte präoperative Blutglukosewerte	Erhöhte periprotehtische Gelenksinfektionsrate

Tabelle 8 - Studien, die perioperative Glukosezielwerte untersuchten (*Prozeduren) (Teil 1)

Autor*innen und Publikationsjahr	Studiendesign	Chirurgische Intervention	Anzahl der Patient*innen	Parameter	Assoziierter Outcome
Maradit Kremers et al. (2015) ⁽¹⁰¹⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Hüfttotalendoprothetik, Knieendoprothetik	20171 (davon 4654 mit präoperativem Wert)	Präoperativ > 180 mg/dl	Erniedrigte periprothetische Gelenksinfektionsrate
Kotagal et al. (2015) ⁽¹⁰²⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Allgemeinchirurgisch, bariatrisch, vaskulär oder spinal	40863	Perioperativ 125 – 180 mg/dl	Erniedrigte Rate Unerwünschter Ereignisse
Chiang et al. (2021) ⁽¹⁰⁴⁾	Retrospektive Beobachtungsstudie	Appendektomie / laparoskopische Cholezystektomie	8291 (4025 / 4266)	Präoperativ > 122 bzw. >127 mg/dl	Erhöhte Rate für LOS > 3 Tage

Tabelle 9 - Studien, die perioperative Glukosezielwerte untersuchten (Teil 2)

3.4 Perioperativer Umgang mit bestehenden Therapiemodalitäten

Die perioperative Versorgung von Patient*innen mit Diabetes mellitus kann sehr komplex sein. Daher wurden verschiedenen Guidelines entwickelt, um das Krankenhauspersonal diesbezüglich zu unterstützen. (61)

3.4.1 Insulintherapie

Als Mittel der Wahl zur Therapie von Hyperglykämien bei hospitalisierten Patient*innen und als derzeit einzige Möglichkeit, direkt perioperativ den Diabetes mellitus zu kontrollieren, gilt die Insulintherapie. Vor allem bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 ist die durchgehende Sicherstellung des basalen Insulinbedarfs wichtig, um der Entstehung einer DKA vorzubeugen. Daher ist auch die klare Kennzeichnung des Typs des Diabetes mellitus von großer Wichtigkeit. (105, 106)

Bei nicht-kritisch kranken Patient*innen außerhalb von Intensiv- oder Überwachungsstationen wird grundsätzlich die subkutane Verabreichung von Insulinen und bei kritisch kranken Patient*innen auf Intensiv- oder Überwachungsstationen oder mit DKA bzw. HHS die intravenöse Verabreichung von Insulinen bevorzugt, wobei grundlegend das Prinzip 1BE (Broteinheit = 12g Kohlehydrate, Anstieg der Blutglukose um 25-50mg/dl) bedarf einer Korrektur mit 1IE (Insulineinheit) eines kurzwirksamen Insulins als Bolus (Senkung der Blutglukose um ca. 25-50mg/dl, jedoch sehr individuell) gilt. (105, 106)

Laut ÖDG kann bei kurzen Eingriffen die subkutane Verabreichung von Insulinen beibehalten werden, solange durch den operativen Eingriff maximal 2 Mahlzeiten verabsäumt werden.

Bei kleinen chirurgischen Eingriffen morgens, welche das Frühstück nur verzögern, soll mit der Verabreichung des Insulins bis vor dem Frühstück gewartet werden. Wenn das Regime der Patient*innen eine einmalig tägliche Gabe eines langwirksamen Insulins vorsieht, kann dies, bei adäquater präoperativer Blutglukoseeinstellung, unverändert gegeben werden. Falls präoperativ niedrige Blutglukosespiegel aufgefallen sind, kann eine Dosisreduktion auf 80% in Erwägung gezogen werden.

Bei kurzen Eingriffen, welche eine Verabsäumung von Frühstück und Mittagessen veranlassen, wird die morgendliche Dosis eines kurzwirksamen Insulins pausiert, die morgendliche Gabe des langwirksamen Basalinsulins soll aber unverändert erfolgen. Um

einer katabolen Stoffwechsellage entgegenzuwirken, soll am Morgen des Eingriffs eine Infusion mit Glukose 5% und einer Flussrate von 75-125ml/h etabliert werden.

Bei langen und komplexen Eingriffen ist in der Regel früh am Morgen vor dem Eingriff die Einleitung einer intravenösen Insulintherapie erforderlich. Dabei werden an aktuell gemessene Blutglukosewerte angepasste, kurzwirksame Insuline verabreicht. Um auf eventuelle hypoglykämische Entgleisungen rasch reagieren zu können, wird die Bereitstellung von Glukoseinfusionen empfohlen.

Falls die Patient*innen im Alltag eine Insulinpumpe verwenden, kann diese in Abhängigkeit der Umstände (denkbar v.a. bei elektiven Eingriffen unter 2 Stunden Dauer) eventuell beibehalten werden, wobei die geistige und körperliche Fähigkeit der Patient*innen, ihre Insulinpumpentherapie fortzusetzen, sicherzustellen ist und bei Möglichkeit Erfahrung des Personals mit Insulinpumpen vorhanden sein soll. Dabei sollen die Patient*innen vorher auf die Blutglukoseziele im Krankenhaus hingewiesen und bei Bedarf dementsprechende Adaptionen durchgeführt werden. Falls eine Fortsetzung der Insulinpumpentherapie nicht möglich ist, ist der Umstieg auf eine Basis-Bolus-Therapie oder intravenöse Insulintherapie erforderlich. Bei Eingriffen mit einer Dauer über 2 Stunden oder kritisch kranken Patient*innen ist jedoch immer die Umstellung auf eine intravenöse Insulintherapie notwendig, wobei die vorbekannte Basalrate der Insulinpumpe als Maßstab für die benötigte Laufrate hergenommen werden kann. Alternativ kann auch eine präoperative Umstellung auf ein Basis-Bolus-Schema, mit alleiniger Verabreichung des Basalinsulins am Tag der Operation, vorgenommen werden. (105, 106)

Art des Eingriffs	Vorgehensweise
Kleine Eingriffe am Morgen mit Verzögerung des Frühstücks	Einmal tägliches langwirksames Insulin normal verabreichen 20% Dosisreduktion bei präoperativ niedrigen Blutglukosewerten
Kleine Eingriffe mit Ausfall von Frühstück und Mittagessen	Langwirksames Basalinsulin morgens normal verabreichen
Lange und komplexe Eingriffe	In der Regel Etablierung einer intravenösen Insulintherapie

Tabelle 10 - Empfehlung hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ÖDG (Teil 1) (105, 106)

Bei Patient*innen mit basal unterstützter oraler Therapie kann im Rahmen von Routineeingriffen das Basalinsulin in unveränderter Dosis verabreicht werden. Falls präoperativ niedrige Blutglukosewerte aufgefallen sind, kann eine Dosisreduktion um 20-25% vorgenommen werden.

Bei Patient*innen mit Basis-Bolus-Schema im Rahmen von Routineeingriffen wird das Basalinsulin unverändert verabreicht.

Falls Patient*innen im häuslichen Bereich eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulinen verwenden, soll vor Routineeingriffen auf ein ein- oder zweimal täglich verabreichtes langwirksames Insulin umgestellt werden, wobei die Dosis des langwirksamen Insulins etwa 2/3 der Dosis des Mischinsulins betragen soll. Aufgrund der schlechten Steuerbarkeit sollte jedoch nach Möglichkeit auf eine Basis-Bolustherapie während des stationären Aufenthaltes umgestellt werden und für das häusliche Umfeld bei Entlassung eine Rückumstellung auf das Mischinsulinschema vorgenommen werden. (105, 106)

Therapieschema	Vorgehensweise
Basal unterstützte orale Therapie	Basalinsulin unverändert verabreichen 20-25% Dosisreduktion bei präoperativ niedrigen Blutglukosewerten
Basis-Bolus-Schema	Basalinsulin unverändert verabreichen
Konventionelle Insulintherapie	Präoperative Umstellung auf ein- bis zweimal tägliches langwirksames Insulin
Insulinpumpentherapie und Operationsdauer > 2 Stunden oder kritisch kranken Patient*innen	Präoperative Umstellung auf eine intravenöse Insulintherapie Alternativ Einleitung eines Basis-Bolus-Schema mit nur Basalinsulin am Operationstag

Tabelle 11 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ÖDG (Teil 2) (105, 106)

Die ADA empfiehlt hinsichtlich des perioperativen Managements, in Abhängigkeit des Typs des Diabetes mellitus und der klinischen Einschätzung, am Morgen des Eingriffs 50% der Dosis des NPH-Insulins bzw. 75-80% der Dosis des langwirksamen Insulins bzw. der basalen Insulinpumpenrate zu verabreichen. Während der Nüchternheitsphase soll der

Blutglukosespiegel alle 2-4 Stunden kontrolliert und bei Bedarf mit kurzwirksamen Insulinen korrigiert werden. (67)

Insulintyp	Vorgehensweise
NPH-Insulin	50% der Dosis
Langwirksame Insuline	75-80% der Dosis
Basalinsulin bei Insulinpumpe	75-80% der Dosis

Tabelle 12 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ADA (67)

ADS-ANZCA empfiehlt generell bei rezenter nächtlicher Hypoglykämie eine Dosisreduktion von 20% des Basalinsulins bzw. Mischinsulins.

Bei Patient*innen mit Basis-Bolus-Schema soll das Basalinsulin normal verabreicht werden. Bei Operation am Morgen wird ein Pausieren des kurzwirksamen Insulins morgens und mittags empfohlen. Bei Operation am Nachmittag soll morgens ein leichtes Frühstück mit 50% der morgendlichen Dosis des kurzwirksamen Insulins eingenommen, die kurzwirksame Mittagsdosis ausgelassen und bei abendlicher Nahrungsaufnahme die kurzwirksame Abenddosis verabreicht werden.

Bei Patient*innen unter Therapie mit Mischinsulinen soll morgens 50% der Dosis verabreicht, mittags pausiert und abends die normale Dosis verabreicht werden. Falls bei Operation am Morgen zu Mittag schon wieder Nahrung aufgenommen wird, kann die Mittagsdosis verabreicht werden. Bei Operation am Nachmittag soll zusätzlich ein leichtes Frühstück eingenommen werden und die Abenddosis nur dann verabreicht werden, falls Nahrung aufgenommen wird.

Bei Patient*innen unter Therapie mit ko-formulierten Insulinen (z.B. Ryzodeg) soll bei Operationen am Morgen die Morgendosis (falls vorhanden) weggelassen und diese (oder die normale Mittagsdosis, falls vorhanden) zu Mittag gegeben werden, falls der/die Patient*in isst. Falls der/die Patient*in nur morgens oder mittags eine Dosis verschrieben hat und er nicht vor abends isst, soll die Dosis mit dem Abendessen verabreicht werden.

Bei Patient*innen unter Therapie mit ko-formulierten Insulinen soll bei Operationen am Nachmittag 50% der Morgendosis zusammen mit einem leichten Frühstück eingenommen werden. Falls eine Mittagsdosis vorgesehen ist, soll diese ausgelassen werden oder, falls der/die Patient*in nur eine Mittagsdosis verschrieben hat, soll diese zusammen mit dem Abendessen verabreicht werden. Falls der/die Patient*in normal eine Abenddosis bekommt, soll diese zusammen mit dem Abendessen verabreicht werden. Bei fehlender

Nahrungsaufnahme am postoperativen Abend, soll ein Wechsel auf eine Insulin-Infusion oder auf ein Basis-Bolus-Schema eingeleitet werden.

Bei Patient*innen unter Therapie mit Intermediär-wirksamen Insulinen und 2-3 kurzwirksamen Insulindosen zu den Mahlzeiten soll die Gesamtdosis aller Insuline für morgens und mittags berechnet und 50% davon als Intermediär-wirksames Insulin morgens verabreicht werden. Die Verabreichung der Abenddosis (insofern gegessen wird) und der Bettzeitdosis kann unverändert erfolgen. Bei Operation am Nachmittag kann zusätzlich 50% der kurzwirksamen Dosis mit einem leichten Frühstück verabreicht werden.

Bei Patient*innen mit Insulinpumpentherapie kann, insofern keine postoperative orale Nahrungskarenz notwendig ist (dann Wechsel auf intravenöse Insulin-Glukose-Infusion), die Basalinsulinzufuhr über die Pumpe belassen werden. Bei einem HbA1c-Wert < 48mmol/mol, einer Nüchternblutglukose < 90mg/dl am Tag der Operation oder Hinweise auf rezente Hypoglykämien soll die Basalrate temporär um 20% reduziert werden. Bei Operationen am Nachmittag soll 50% des dafür vorgesehenen Bolus zusammen mit dem Frühstück verabreicht werden.

Falls der/die Patient*in im Rahmen der Operation eine präoperative Darmvorbereitung benötigt, soll die Abenddosis gesenkt werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. (72)

Therapieschema	Vorgehensweise
Basis-Bolus-Schema allgemein	Basalinsulin normal verabreichen
Zusätzlich bei Operation am Morgen	Kurzwirksames Insulin morgens und mittags pausieren
Zusätzlich bei Operationen am Nachmittag	Leichtes Frühstück mit 50% der morgendlichen Dosis eines kurzwirksamen Insulins Kurzwirksames Insulin mittags pausieren Kurzwirksames Insulin abends bei Nahrungsaufnahme verabreichen
Mischinsulin (allgemein)	50% der Morgendosis verabreichen Mittagsdosis pausieren Abenddosierung normal verabreichen
Zusätzlich bei Operation am Morgen	Mittagsdosis bei Nahrungsaufnahme verabreichen
Zusätzlich bei Operationen am Nachmittag	Leichtes Frühstück Abenddosierung nur bei Nahrungsaufnahme verabreichen
Ko-formuliertes Insulin (allgemein)	-
Zusätzlich bei Operationen am Morgen	Morgendosis pausieren Morgen- oder Mittagsdosis bei Nahrungsaufnahme mittags verabreichen Wenn Nahrungsaufnahme erst abends, dann erst hier eine Dosis verabreichen
Zusätzlich bei Operationen am Nachmittag	Leichtes Frühstück mit 50% der Morgendosis verabreichen Mittagsdosis pausieren Mittags- oder Abenddosierung bei Nahrungsaufnahme abends verabreichen

Tabelle 13 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ADS-ANZCA (Teil 1) ⁽⁷²⁾

Therapieschema	Vorgehensweise
Intermediär-wirksame Insuline und 2-3 kurzwirksame Insulindosen zu den Mahlzeiten (allgemein)	Insulingesamtdosis morgens und mittags berechnen, davon 50% morgens als Intermediär-wirksames Insulin Abenddosierung bei Nahrungsaufnahme normal verabreichen Bettzeitdosierung normal verabreichen
Zusätzlich bei Operation am Morgen	-
Zusätzlich bei Operation am Nachmittag	Eventuell leichtes Frühstück mit 50% der kurzwirksamen Morgendosis verabreichen
Insulinpumpentherapie (allgemein)	Basalrate eventuell belassen 20% Reduktion der Basalrate bei HbA1c-Wert < 48mmol/mol, Nüchternblutglukose < 90mg/dl oder Hinweis auf rezente Hypoglykämien
Zusätzlich bei Operation am Morgen	-
Zusätzlich bei Operation am Nachmittag	Frühstück mit 50% des dafür vorgesehenen Bolus verabreichen

Tabelle 14 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach ADS-ANZCA (Teil 2) ⁽⁷²⁾

Laut DDG soll die subkutane Verabreichung von Insulin am Tag der Operation nur bei kleinen und kurzen Eingriffen erfolgen, da die Resorption bei großen Eingriffen, Flüssigkeitsverschiebungen und evtl. auftretenden hämodynamischen Problemen als unsicher gilt. Bei größeren oder länger dauernden Eingriffen ist die perioperative Blutglukosestabilisierung in der Regel nur durch eine individuell angepasste Zufuhr von Insulin und Glukose möglich.

Bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 soll der/die Patient*in am Vortag der Operation bei seinem gewohnten Therapieschema bleiben und am Operationstag auf ein intravenöses Schema umgestellt werden, welches bis zur Wiederaufnahme der normalen Nahrungszufuhr bestehen bleibt.

Bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 sollte die perioperative Blutglukosesteuerung mit Insulin erfolgen.

Als Empfehlung für Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 und Insulintherapie, welche sich einem kurzdauernden Eingriff unterziehen, soll am Vortag das Insulinschema wie üblich fortgesetzt und am Tag der Operation das Basalinsulin weitergeführt oder 25% des Tagesgesamtbedarfs am Morgen als NPH-Insulin subkutan verabreicht werden. Zusätzlich soll auf Station um 7:00 Uhr die Blutglukose kontrolliert und mittels Normalinsulin subkutan nach Korrekturschema korrigiert werden. Um 10:00, 13:00 und 17:00 Uhr soll im Operationssaal oder auf Station die Blutglukose, nach stündlicher Kontrolle, mittels Normalinsulin subkutan oder intravenös nach Korrekturschema korrigiert werden.

Als Empfehlung für Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Therapie mittels Diät und/oder Antidiabetika gilt auf Station und im Operationssaal dieselbe Vorgehensweise. (89)

Diagnose	Vortag	Tag der Operation
Diabetes mellitus Typ 1	Übliches Therapieschema	Umstellung auf intravenöse Insulintherapie
Diabetes mellitus Typ 2	-	Perioperative Blutglukosestabilisierung mit Insulin
Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 mit Insulintherapie und kurzdauerndem Eingriff	Übliches Insulinschema	Basalinsulin wie üblich Alternativ 25% des Insulintagesbedarfs als NPH-Insulin Korrekturen mit Normalinsulin

Tabelle 15 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach DDG (89)

CPOC empfiehlt bei Patient*innen, welche einmal täglich morgens ein Basalinsulin verabreicht bekommen, dieses am Vortag normal und am Tag der Operation 80% davon zu verabreichen.

Bei einmalig täglicher Verabreichung des Basalinsulins mittags, soll dieses am Vortag auf 80% reduziert und am Tag der Operation nach Wiederaufnahme der normalen Nahrungszufuhr unverändert verabreicht werden.

Bei einmalig täglicher Verabreichung des Basalinsulins abends, soll dieses am Vortag auf 80% reduziert und am Tag der Operation unverändert verabreicht werden.

Falls der/die Patient*in sein Basalinsulin zweimal täglich verabreicht, wird am Vortag die Morgendosis unverändert und die Abenddosis mit 80%, am Tag der Operation die Morgendosis mit 80% und die Abenddosis unverändert gegeben.

Bei Patient*innen unter Therapie mit Mischinsulinen zwei- oder dreimal täglich soll am Tag der Operation 50% der normalen Morgendosis gegeben werden. Die Mittagsdosis (falls vorhanden) soll ausgelassen und die Abenddosis, falls der/die Patient*in normal isst, unverändert gegeben werden. Falls abends nur eine kleine Mahlzeit gegessen wird soll 50% der Abenddosis und bei fehlender Nahrungsaufnahme nur die Basalkomponente verabreicht werden.

Bei Patient*innen, welche ihr Mischinsulin selbst herstellen und dieses zweimal täglich einnehmen, soll am Morgen der Operation 50% der Gesamtmorgendosis als Intermediärwirksames Insulin verabreicht werden. Bezüglich der Wiederaufnahme abends soll hier gleich wie bei den Mischinsulinen vorgegangen werden.

Die üblichen Dosen kurzwirksamer Insuline sollen, falls nicht gegessen wird, ausgelassen werden, wobei bei Eingriffen am Nachmittag die normale Morgendosis zusammen mit einem Frühstück verabreicht werden kann. Bezüglich der Wiederaufnahme abends soll hier gleich wie bei den Mischinsulinen vorgegangen werden.

Bei Patient*innen mit Insulinpumpentherapie kann ein Belassen der Pumpe bei elektiven Operationen, kurzer Fastenperiode (nicht mehr als eine ausgelassene Mahlzeit), HbA1c-Wert < 69 mmol/mol und der Möglichkeit im Bedarfsfall auf eine intravenöse Insulintherapie zu wechseln, überlegt werden. Dabei soll, bei Belassen der Insulinpumpe, bei wiederholten Blutglukosewerten < 108 mg/dl die Basalrate auf 80% reduziert werden. Die Etablierung einer intravenösen Insulintherapie wird bei Fastenperiode mit mehr als einer versäumten Mahlzeit, Diabetes mellitus Typ 1 und keine Verabreichung eines Basalinsulins, HbA1c-Wert > 69 mmol/mol, meiste Notfalloperationen oder persistierender Hypoglykämie > 216 mg/dl empfohlen. Falls Patient*innen ein Basalinsulin verabreichen und eine intravenöse Insulintherapie etabliert wurde, soll dieses auf 80% der Dosis reduziert werden. (61)

Therapieschema	Vortag	Tag der Operation
1x täglich Basalinsulin morgens	Übliche Dosis	80% der Dosis
1x täglich Basalinsulin mittags	80% der Dosis	Übliche Dosis nach Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr
1x täglich Basalinsulin abends	80% der Dosis	Übliche Dosis
2x täglich Basalinsulin	Übliche Morgendosis 80% der Abenddosis	80% der Morgendosis Übliche Abenddosis
Kurzwirksame Insuline zu den Mahlzeiten	Übliche Dosis	Operation am Vormittag: Morgen- und Mittagdosis pausieren, Abenddosis an Abendessen angepasst Operation am Nachmittag: Morgendosis mit Frühstück, Mittagdosis pausieren, Abenddosis an Abendessen angepasst
2-3x täglich Mischinsulin	Übliche Dosis	50% der Morgendosis Mittagsdosis pausieren Abenddosis an Abendessen angepasst
2x täglich selbst hergestelltes Mischinsulin	Übliche Dosis	50% der Gesamtmorgendosis als Intermediär-wirksames Insulin Abenddosis an Abendessen angepasst

Tabelle 16 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach CPOC (Teil 1) ⁽⁶¹⁾

Therapieschema	Vortag	Tag der Operation
Insulinpumpentherapie	-	Belassen kann überlegt werden 80% der Basalrate, wenn Blutglukose wiederholt < 108mg/dl Umstellung auf eine intravenöse Insulintherapie bei Bedarf

Tabelle 17 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach CPOC (Teil 2) ⁽⁶¹⁾

Barker et al. richten ihre Empfehlungen an Patient*innen, welche im Rahmen der Operation nicht mehr als eine Mahlzeit versäumen.

Basalinsulin, welches morgens verabreicht wird, soll am Tag vor der Operation und am Operationstag um 20% reduziert werden. Falls das Basalinsulin abends verabreicht wird, soll dieses am Vortag um 20% reduziert werden.

Bei Patient*innen, welche zweimal täglich ein biphasisches oder ultralangwirksames Insulin (z.B. Novomix 30) verwenden, soll am Operationstag 50% der Morgendosis verabreicht werden.

Bei Patient*innen, welche zweimal täglich ein kurzwirksames und Intermediär-wirksames Insulin verwenden, soll am Operationstag 50% der Gesamtmorgendosis als Intermediär-wirksames Insulin verabreicht werden.

Bei Patient*innen mit Basis-Bolus Schema sollen am Operationstag die kurzwirksamen Dosen morgens und mittags ausgelassen und das Basalinsulin verabreicht werden. Falls die Operation erst am Nachmittag stattfindet, soll die kurzwirksame Morgendosis verabreicht werden.

Bei Patient*innen, welche Mischinsuline verwenden, soll am Operationstag 50% der Morgendosis gegeben und die Mittagsdosis ausgelassen werden. Falls die Operation erst am Nachmittag stattfindet, soll die Morgendosis wie üblich verabreicht werden.

Die Etablierung einer intravenösen Insulintherapie wird mehr als einer versäumten Mahlzeit, Diabetes mellitus Typ 1 und keine Verabreichung eines Basalinsulins, HbA1c-Wert > 69mmol/mol oder den meisten Notfalloperationen empfohlen. Hierbei soll das Basalinsulin auf 80% reduziert und die anderen Insulinpräparate bis zur Wiederaufnahme der normalen Nahrungszufuhr pausiert werden. (59)

Therapieschema	Vortag	Tag der Operation
1x täglich Basalinsulin morgens	80% der Dosis	80% der Dosis
1x täglich Basalinsulin abends	80% der Dosis	-
2x täglich biphasisches oder ultralangwirksames Insulin	Übliche Dosis	50% der Morgendosis Übliche Abenddosis
2x täglich kurzwirksames und Intermediär-wirksames Insulin	Übliche Dosis	50% der Gesamtmorgendosis als Intermediär-wirksames Insulin Abenddosis normal
Basis-Bolus-Schema	Übliche Dosis	Basalinsulin wie üblich Operation am Vormittag: kurzwirksame Morgen- und Mittagsdosis pausieren Operation am Nachmittag: kurzwirksame Morgendosis wie üblich
Mischinsulin	Übliche Dosis	Mittagsdosis pausieren Operation am Vormittag: 50% der Morgendosis Operation am Nachmittag: übliche Morgendosis

Tabelle 18 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach Barker et al. (59)

Galway et al. empfehlen, langwirksame Basalinsuline und NPH-Insulin am Vorabend in normaler Dosis und am Morgen der Operation 50% der Dosis zu geben. Mischinsuline sollen am Vorabend in normaler Dosis und am Tag der Operation in Abhängigkeit von Blutglukose gegeben werden, wobei bei einer Blutglukose > 200mg/dl 50% der normalen Morgendosis und bei einer Blutglukose < 200mg/dl keine Dosis verabreicht werden soll.

Bei Patient*innen mit Insulinpumpentherapie soll die Basalrate bis zur Operation belassen und dann eine intravenöse Insulintherapie etabliert werden. (62)

Therapieschema	Vortag	Tag der Operation
Langwirksame Basalinsuline	Übliche Dosis	50% der Morgendosis
NPH-Insulin	Übliche Dosis	50% der Morgendosis
Mischinsulin	Übliche Dosis	50% der Morgendosis bei Blutglukosewerten > 200mg/dl
Insulinpumpentherapie	-	Basalrate bis Operation belassen Während Operation Umstellung auf intravenöse Insulintherapie

Tabelle 19 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach Galway et al. (62)

Dhatariya et al. unterteilen die Empfehlungen anhand der Größe des chirurgischen Eingriffs. Sie definieren kleine Eingriffe als tageschirurgische Eingriffe oder Eingriffe, mit Verbleib über Nacht, aber einer Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr innerhalb von 24 Stunden. Große Eingriffe werden insofern definiert, dass eine Wiederaufnahme der normalen Nahrungszufuhr innerhalb von 24 Stunden als unwahrscheinlich gilt. Unabhängig davon wird empfohlen, dass Patient*innen ihr Insulin am Vortag der Operation in normaler Dosis verabreichen sollen.

Bei Patient*innen mit Insulintherapie und kleiner Operation am Morgen soll die morgendliche Dosis eines kurzwirksamen oder Mischinsulins ausgelassen und 50% der langwirksamen Morgendosis verabreicht werden. Falls der/die Patient*in mehr als eine Mahlzeit verpasst und bis inklusive abends keine normale Nahrungsaufnahme erwartet wird, soll eine intravenöse Insulintherapie eingeleitet werden.

Bei Patient*innen mit Insulintherapie und kleiner Operation am Nachmittag soll die langwirksame Morgendosis normal und bei Verzehr eines leichten Frühstücks zusätzlich 50% der üblichen kurzwirksamen oder Mischinsulindosis verabreicht werden. Falls der/die Patient*in nach der Operation keine Nahrung zu sich nehmen kann, soll eine intravenöse Insulintherapie etabliert werden.

Bei Patient*innen mit Insulintherapie und großer Operation soll am Morgen der Operation auf eine intravenöse Insulintherapie gewechselt werden, wobei das übliche Basalinsulin belassen wird.

Weiters empfehlen sie die Überlegung für die Einleitung einer intravenösen Insulintherapie, wenn Patient*innen Blutglukosewerte > 198mg/dl aufweisen. (71)

Art des Eingriffs	Vorgehensweise
Kleiner Eingriff am Morgen	50% der langwirksamen Morgendosis Kurzwirksame oder Mischinsulin- Morgendosis pausieren
Kleiner Eingriff am Nachmittag	Übliche langwirksame Morgendosis Leichtes Frühstück: 50% der üblichen kurzwirksamen oder Mischinsulin- Morgendosis
Großer Eingriff	Basalinsulin belassen Umstellung auf eine intravenöse Insulintherapie

Tabelle 20 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach Dhatariya et al. (71)

Alscher et al. empfehlen kurzwirksame Insuline am Tag der Operation zu pausieren.

Bei Verwendung von NPH-Insulin oder Mischinsulinen soll am Vorabend 75% der Dosis gegeben und am Morgen der Operation die Dosis ausgelassen werden. Falls präoperativ morgens Nüchternblutglukosewerte > 120mg/dl auftreten, soll 50% der üblichen Morgendosis verabreicht werden. Dabei soll, bei Verwendung von Mischinsulin, anstatt des Mischinsulins ein NPH-Insulin mit 50% der Verzögerungskomponente des Mischinsulins verabreicht werden.

Langwirksame Insulinanaloge sollen am Vorabend und am Morgen der Operation mit 75% der Dosis verabreicht werden, wobei bei Patient*innen mit Hypoglykämieeigung und inadäquat hohem Basalinsulinanteil (> 60%) eine deutlichere Reduktion des Basalinsulins (auf 50-75%) am Vorabend und Morgen der Operation durchgeführt werden soll.

Zur intraoperativen Kontrolle der Blutglukose sollen bei nicht-kritisch kranken Patient*innen kurzwirksame Insulinanaloge subkutan und bei kritisch kranken Patient*innen oder Auftreten intraoperativer Komplikationen intravenös verabreicht werden. Insbesondere bei kritisch kranken Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder

Typ 3, welche sich großen Operationen unterziehen, soll die intravenöse Insulintherapie kontinuierlich erfolgen. (65)

Therapieschema	Vortag	Tag der Operation
Kurzwirksame Insuline	Übliche Dosis	Pausierung
NPH-Insulin	Übliche Dosis morgens 75% der Dosis abends	Morgendosis pausieren 50% der Morgendosis, falls Nüchternblutglukose > 120mg/dl
Mischinsulin	Übliche Dosis morgens 75% der Dosis abends	Morgendosis pausieren 50% der Verzögerungskomponente der Morgendosis als NPH- Insulin, falls Nüchternblutglukose > 120mg/dl
Langwirksame Insuline	Übliche Dosis morgens 75% der Dosis abends	75% der Morgendosis

Tabelle 21 - Empfehlungen hinsichtlich Insulintherapie adaptiert nach Alscher et al. (65)

3.4.2 Präoperativer Umgang mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Die ÖDG, ADA, ADS-ANZCA und DDG empfehlen orale Antidiabetika generell am Tag der Operation zu pausieren, wobei bei einzelnen Klassen eine frühzeitigere Pausierung empfohlen wird. (67, 72, 89, 106, 107)

Bezüglich Metformin empfehlen die ÖDG, ADA, ADS-ANZCA, DDG, Galway et al., Dhatariya et al. und Alscher et al., aufgrund des Risikos einer Laktatazidose, ein Pausieren am Tag der Operation. (62, 65, 67, 71, 72, 89, 106)

CPOC und Barker et al. empfehlen die Einnahme am Tag der Operation, wobei laut CPOC bei dreizeitiger Gabe die Mittagsdosis ausgelassen werden soll.

Bei Einsatz von Kontrastmittel und einer eGFR < 60ml/min/1,73m² soll laut CPOC am Tag der Operation pausiert werden, Barker et al. empfehlen dies schon bei Vorhandensein von nur einer dieser beiden Bedingungen. (59, 61)

Bei Vorhandensein einer Nierenfunktionseinschränkung mit Gefahr der Akkumulation soll laut ÖDG die Einnahme 24 – 48 Stunden vor dem Eingriff pausiert werden. (106)

Laut deutscher Fachmeinung kann Metformin 48 Stunden vor, muss aber spätestens am Tag der Operation abgesetzt werden. (89)

Barker et al. empfehlen eine Pausierung der Einnahme, falls eine kontinuierliche intravenöse Insulintherapie etabliert wurde, bis zur Wiederaufnahme einer normalen Nahrungszufuhr. (59)

Alscher et al. empfehlen zusätzlich ein Pausieren am Vortag bei Vorhandensein einer eGFR < 45ml/min/1,73m², Einsatz von intravenösem Kontrastmittel, reduzierter postoperativer Nahrungsaufnahme, großen Operationen mit extensiven Volumenverschiebungen oder erwartet hohem Blutverlust. (65)

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Präoperatives Absetzen	Tag der Operation
Kietaibl et al. (2023) ⁽¹⁰⁶⁾	Bis 48 Stunden vorher	Pausieren
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	-	Pausieren
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	-	Pausieren
Dreyer et al. (2016) ⁽⁸⁹⁾	Bis 48 Stunden vorher	Pausieren
Galway et al. (2021) ⁽⁶²⁾	Normale Gabe	Pausieren
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	Normale Gabe	Pausieren
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	Bis 24 Stunden vorher	Pausieren
CPOC (2021) ⁽⁶¹⁾	Normale Gabe	Normale Gabe
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	Normale Gabe	Normale Gabe

Tabelle 22 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Metformin

Bezüglich SGLT2-Hemmern empfiehlt die ÖDG, aufgrund des Risikos einer euglykämischen DKA, auch bei kurzdauernden Operationen in Regionalanästhesie zumindest ein präoperatives Absetzen von 48 Stunden. Bei Eingriffen mit einer Dauer über

2 Stunden, erwartbarer postoperativer Nahrungskarenz, größeren Operationen in Allgemeinnarkose (insb. Herzchirurgie) oder perioperativer Reduktion der Insulindosis empfehlen sie ein präoperatives Absetzen von optimalerweise 72 Stunden. (106)

Die ADA empfiehlt das Absetzen 72 – 96 Stunden präoperativ, ADS-ANZCA 48 Stunden präoperativ bzw. im Rahmen eines tageschirurgischen Eingriffes am Operationstag, CPOC am Tag vor und am Tag der Operation bzw. im Rahmen bariatrischer Eingriffe oder bei Patient*innen mit Darmvorbereitung eventuell auch früher, Barker et al. das Pausieren am Operationstag, Galway et al. 72 Stunden präoperativ bzw. bei Verwendung von Ertuglozin 96 Stunden präoperativ, Dhatariya et al. 1 Woche präoperativ und Alscher et al. 24 Stunden präoperativ bzw. bis zu 48 Stunden präoperativ bei Nüchternheitsphasen über 24 Stunden, Pankreas-Chirurgie oder amnestisch erhebbarer Pankreaserkrankungen. (59, 61, 62, 65, 67, 71, 72)

Zusätzlich empfehlen Barker et al. eine Pausierung der Einnahme, falls eine kontinuierliche intravenöse Insulintherapie etabliert wurde, bis zur Wiederaufnahme einer normalen Nahrungszufuhr. (59)

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Präoperatives Absetzen	Tag der Operation
Kietaibl et al. (2023) ⁽¹⁰⁶⁾	48 - 72 Stunden vorher	Pausieren
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	72 – 96 Stunden vorher	Pausieren
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	Bis 48 Stunden vorher	Pausieren
Galway et al. (2021) ⁽⁶²⁾	72 bzw. 96 Stunden vorher	Pausieren
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	1 Woche vorher	-
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	24 – 48 Stunden vorher	Pausieren
CPOC (2021) ⁽⁶¹⁾	24 Stunden vorher	Pausieren
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	Normale Gabe	Pausieren

Tabelle 23 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich SGLT2-Hemmer

Bezüglich DPP-4-Hemmer ist laut ÖDG ein perioperatives Fortführen möglicherweise denkbar, wegen mangelnder Evidenz wird aber die Pausierung am Operationstag empfohlen. (106) Auch von ADA, ADS-ANZCA, DDG, Dhatariya et al. wird eine Pausierung der Einnahme am Operationstag empfohlen. (67, 71, 72, 89)

CPOC sowie Barker et al. und Alscher et al. empfehlen die perioperative Fortführung der Einnahme, wobei Barker et al. eine Pausierung der Einnahme, falls eine kontinuierliche intravenöse Insulintherapie etabliert wurde, bis zur Wiederaufnahme einer normalen Nahrungszufuhr empfiehlt. (59, 61, 65)

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Präoperatives Absetzen	Tag der Operation
Kietaibl et al. (2023) ⁽¹⁰⁶⁾	-	Pausieren
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	-	Pausieren
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	-	Pausieren
Dreyer et al. (2016) ⁽⁸⁹⁾	-	Pausieren
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	-	Pausieren
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	Normale Gabe	Normale Gabe
CPOC (2021) ⁽⁶¹⁾	Normale Gabe	Normale Gabe
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	Normale Gabe	Normale Gabe

Tabelle 24 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich DPP-4-Hemmer

Bezüglich GLP-1-Rezeptor-Agonisten ist laut ÖDG ein perioperatives Fortführen, insofern keine PONV (PostOperative Nausea and Vomiting) Anamnese vorhanden ist, denkbar, wobei mangels ausreichender Datenlage eine interdisziplinäre Absprache zwischen Anästhesie und Diabetologie notwendig ist. (106)

CPOC sowie Barker et al. empfehlen die perioperative Fortführung der Einnahme. (59, 61)
Eine Pausierung am Operationstag wird von ADA, ADS-ANZCA, DDG, Galway et al., Dhatariya et al. und Alscher et al. empfohlen. (62, 65, 67, 71, 72, 89)

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Präoperatives Absetzen	Tag der Operation
Kietaibl et al. (2023) ⁽¹⁰⁶⁾	-	Individuell
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	-	Pausieren
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	-	Pausieren
Dreyer et al. (2016) ⁽⁸⁹⁾	-	Pausieren
Galway et al. (2021) ⁽⁶²⁾	Normale Gabe	Pausieren
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	-	Pausieren
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	Normale Gabe	Pausieren
CPOC (2021) ⁽⁶¹⁾	Normale Gabe	Normale Gabe
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	Normale Gabe	Normale Gabe

Tabelle 25 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Bezüglich Pioglitazon wird eine Pausierung am Operationstag von ÖDG, ADA, ADS-ANZCA, DDG, Galway et al. und Dhatariya et al. empfohlen. (62, 67, 71, 72, 89, 106) CPOC sowie Barker et al. empfehlen die perioperative Fortführung der Einnahme, wobei Barker et al. eine Pausierung der Einnahme, falls eine kontinuierliche intravenöse Insulintherapie etabliert wurde, bis zur Wiederaufnahme einer normalen Nahrungszufuhr empfiehlt. (59, 61)

Alscher et al. empfehlen bei kleinen Operationen eine Fortführung und bei großen Operationen eine Pausierung der Einnahme am Operationstag. (65)

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Präoperatives Absetzen	Tag der Operation
Kietaibl et al. (2023) ⁽¹⁰⁶⁾	-	Pausieren
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	-	Pausieren
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	-	Pausieren
Dreyer et al. (2016) ⁽⁸⁹⁾	-	Pausieren
Galway et al. (2021) ⁽⁶²⁾	-	Pausieren
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	-	Pausieren
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	Normale Gabe	Normale Gabe bei kleiner Operation Pausierung bei großer Operation
CPOC (2021) ⁽⁶¹⁾	Normale Gabe	Normale Gabe
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	Normale Gabe	Normale Gabe

Tabelle 26 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Pioglitazon

Bezüglich der Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffe und Glinide) wird, aufgrund der Gefahr von Hypoglykämien, von ÖDG, ADA, ADS-ANZCA, DDG, Dhatariya et al. und Alscher et al. eine Pausierung der Einnahme am Operationstag empfohlen. (65, 67, 71, 72, 89, 106)

Alscher et al. empfehlen weiters, dass Sulfonylharnstoffe und Glinide am Vortag der Operation nur verordnet werden, wenn Nahrung eingenommen wird. (65)

Galway et al. empfehlen eine Pausierung von Sulfonylharnstoffen am Operationstag. (62)

Laut CPOC und Barker et al. soll bei Operationen am Vormittag die Morgendosis von Gliniden, falls nicht gegessen wird, und Sulfonylharnstoffen ausgelassen werden. Bei Operationen am Nachmittag und Nahrungsaufnahme kann die Morgendosis von Gliniden verabreicht werden. Bei Operationen am Nachmittag sollen Sulfonylharnstoffe am Operationstag nicht verabreicht werden. (59, 61)

Zusätzlich empfehlen Barker et al. eine Pausierung von Sulfonylharnstoffen und Gliniden, falls eine kontinuierliche intravenöse Insulintherapie etabliert wurde, bis zur Wiederaufnahme einer normalen Ernährung. (59)

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Präoperatives Absetzen	Tag der Operation
Kietaibl et al. (2023) ⁽¹⁰⁶⁾	-	Pausieren
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	-	Pausieren
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	-	Pausieren
Dreyer et al. (2016) ⁽⁸⁹⁾	-	Pausieren
Galway et al. (2021) ⁽⁶²⁾	-	Pausieren
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	-	Pausieren
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	Gabe nur bei Nahrungszufuhr	Pausieren
CPOC (2021) ⁽⁶¹⁾	Normale Gabe	Morgendosis bei Operationen am Vormittag pausieren Pausierung bei Operationen am Nachmittag
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	Normale Gabe	Morgendosis bei Operationen am Vormittag pausieren Pausierung bei Operationen am Nachmittag

Tabelle 27 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Sulfonylharnstoffen

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Präoperatives Absetzen	Tag der Operation
Kietaibl et al. (2023) ⁽¹⁰⁶⁾	-	Pausieren
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	-	Pausieren
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	-	Pausieren
Dreyer et al. (2016) ⁽⁸⁹⁾	-	Pausieren
Galway et al. (2021) ⁽⁶²⁾	-	-
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	-	Pausieren
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	Gabe nur bei Nahrungszufuhr	Pausieren
CPOC (2021) ⁽⁶¹⁾	Normale Gabe	Morgendosis bei fehlender Nahrungsaufnahme und Operationen am Vormittag pausieren Morgendosis bei Nahrungsaufnahme und Operationen am Nachmittag geben
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	Normale Gabe	Morgendosis bei fehlender Nahrungsaufnahme und Operationen am Vormittag pausieren Morgendosis bei Nahrungsaufnahme und Operationen am Nachmittag geben

Tabelle 28 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Gliniden

Bezüglich Acarbose empfehlen CPOC sowie Barker et al. bei Operationen am Vormittag und keiner Nahrungsaufnahme das Auslassen der Morgendosis und bei Operationen am Nachmittag, falls gegessen wird, das Verabreichen der Morgendosis. (59, 61)

Zusätzlich empfehlen Barker et al. eine Pausierung, falls eine kontinuierliche intravenöse Insulintherapie etabliert wurde, bis zur Wiederaufnahme einer normalen Ernährung. (59)
 ÖDG, ADA, ADS-ANZCA, Dreyer et al., Dhatariya et al. und Alscher et al. empfehlen eine Pausierung am Operationstag. (65)

Autor*innen bzw. Herausgeber und Publikationsjahr	Präoperatives Absetzen	Tag der Operation
Kietaibl et al. (2023) ⁽¹⁰⁶⁾	-	Pausieren
ElSayed et al. (2023) ⁽⁶⁷⁾	-	Pausieren
ADS-ANZCA (2022) ⁽⁷²⁾	-	Pausieren
Dreyer et al. (2016) ⁽⁸⁹⁾	-	Pausieren
Dhatariya et al. (2012) ⁽⁷¹⁾	-	Pausieren
Alscher et al. (2021) ⁽⁶⁵⁾	Normale Gabe	Pausieren
CPOC (2021) ⁽⁶¹⁾	Normale Gabe	Morgendosis bei Operation am Vormittag pausieren Morgendosis bei Operation am Nachmittag geben
Barker et al. (2015) ⁽⁵⁹⁾	Normale Gabe	Morgendosis bei Operation am Vormittag pausieren Morgendosis bei Operation am Nachmittag geben

Tabelle 29 - Allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Acarbose

4 Diskussion

Der prä- und perioperative Umgang mit Patient*innen mit Diabetes mellitus zeigt sich als durchaus komplexes Geschehen, welches die Zusammenarbeit von Patient*innen und Personal des Gesundheitssystems auf mehreren Ebenen bedarf.

Da Menschen mit Diabetes mellitus eine höhere Prävalenz an Komorbiditäten zeigen, ist bereits bei der präoperativen Evaluierung ist auf etwaige Diabetes mellitus assoziierte Komorbiditäten zu achten und dementsprechend ein, für den individuellen Patient*in, Plan zu erstellen. (58, 61)

Besonders häufig wurde bereits der Zusammenhang zwischen präoperativem HbA1c-Wert und postoperativem Outcome untersucht, wobei die Guidelines vor allem bei erhöhten HbA1c-Werten das Aufschieben elektiver Operationen empfehlen, um die glykämische Kontrolle zu verbessern. Dabei kann man zwischen den Guidelines erkennen, dass je rezenter der Guideline veröffentlicht wurde, desto niedriger die Grenze für den Aufschub der Operation gesetzt wird. (1, 59, 62, 71)

Viele Studien untermauern diese Ansicht insofern, da sie einen Zusammenhang zwischen höheren präoperativen HbA1c-Werten und schlechterem postoperativem Outcome und in diesem Zuge auch höhere Kosten für das Gesundheitswesen finden konnten. (59, 66, 74, 77-79, 81-84, 86, 87)

Da bereits Grenzen bezüglich der HbA1c-Werte beschrieben worden sind, könnte man sich in weiterer Zukunft auch darauf konzentrieren, zu eruieren, inwiefern diese Grenzen einen Unterschied im Outcome bringen und welchen Benefit strikte versus weniger strikte Grenzen bringen und somit das im Zusammenhang mit strikteren Grenzen bestehende Hypoglykämie-Risiko und der höhere Aufwand bezüglich Therapie zu verringern.

Auch perioperative Glukosewerte sind ausführlich untersucht und werden in den Leitlinien mithilfe von Grenzwerten beschrieben, dabei werden grundsätzlich untere Grenzwerte von 80 mg/dl und obere Grenzwerte von 180 mg/dl empfohlen. (1, 58, 59, 61, 65, 67, 71, 72, 89, 90)

In Abhängigkeit der Dringlichkeit der Operation, wird von verschiedenen Quellen, vor allem bei elektiven Eingriffen ein Aufschieben empfohlen, wenn die Hyperglykämien

bestimmte Werte überschreiten bzw. Hyperglykämie-assoziierte Zustände auftreten. (62, 65, 91, 93-95)

Studien untermauern diese Grenzwerte insofern, als dass in Zusammenhang mit erhöhten präoperativen Glukosewerten eine erhöhte Rate an Komplikationen, aber bei zu strikter glykämischer Kontrolle eine erhöhte Rate an Hypoglykämien bei ansonst nicht besserem klinischen Outcome gefunden werden konnte. (1, 2, 6, 62, 74, 97-100, 103, 104)

Genauer zu eruieren wäre hier vor Allem, ob sich innerhalb dieser allgemein gesetzten Grenzen Bereiche finden, welche einen größeren Benefit bringen können und somit die Grenzen eventuell noch besser eingengt werden können, ohne, dass dabei für die Patient*innen nachteilige Effekte entstehen.

Bei vorbestehender Insulintherapie sind in Abhängigkeit des bestehendem Therapieregimes und der geplanten Operation je nach Guideline unterschiedliche Adaptionen zu treffen. Vor Allem bei präoperativ niedrigen Glukosewerten wird eine Dosisreduktion des langwirksamen Insulins empfohlen, um keine Hypoglykämien zu verursachen. (59, 61, 62, 65, 67, 71, 72, 89, 105, 106)

Bezüglich oraler Antidiabetika und GLP-1-Rezeptor-Agonisten wird von den meisten eine Pausierung zumindest am Tag der Operation empfohlen, je nach Substanzklasse wird teils auch eine frühzeitigere Pausierung empfohlen. Die Empfehlung einer frühzeitigeren Pausierung gilt besonders für SGLT2-Hemmer, aufgrund des Risikos einer euglykämischen DKA, und weniger auch für Metformin, aufgrund des Risikos einer Laktatazidose. (59, 61, 62, 65, 67, 71, 72, 89, 106)

Da die Empfehlungen des präoperativen Absetzen vor Allem bei SGLT2-Hemmern sehr unterschiedlich sind und diese immer mehr in der Therapie des Diabetes mellitus Einzug finden (108), besteht hier Bedarf diese Empfehlung genauer zu eruieren und einzugrenzen.

Unmittelbar perioperativ wird die Kontrolle der Glukosewerte mittels Insulin als Therapie der Wahl angesehen, dabei ist die Verabreichungsform vom Setting, in dem sich die Patient*innen befinden, abhängig. (105, 106)

Neuere perioperative therapeutische Optionen wie der Einsatz von Bedside-Pankreas-Systemen in Kombination mit künstlicher Intelligenz sind bereits in Erforschung und konnten bereits eine Reduktion postoperativer Infektionen bei stabiler glykämischer Kontrolle aufzeigen und somit eventuell die Zukunft der perioperativen glykämischen

Kontrolle weisen. (109-111)

Daher bedarf es weiterer Studien in Bezug auf diese Art von Systemen, um den potenziellen Benefit für Patient*innen und Personal des Gesundheitswesens zu eruieren. Systeme dieser Art könnten auch den innerklinischen Umgang mit Patient*innen mit Diabetes mellitus erleichtern, insofern sie eine – solange die Systeme einfach und funktionell sind und damit erfahrenes Personal vorhanden ist – leichtere Adaption der bestehenden Insulintherapie ermöglichen könnten, da dabei die Patient*innen weniger in die Umstellung eingebunden werden müssen, als wenn sie z.B. präoperativ auf ein Basis-Bolus-Schema eingelernt werden müssen.

Abschließend kann gesagt werden, dass es für eine stabile glykämische Kontrolle im prä- und perioperativen Kontext und damit auch ein besseres Outcome für Patient*innen und Gesundheitswesen klarer Leitlinien bedarf, welche den prä- und perioperativen Umgang mit Diabetes mellitus mit klaren Zielen, welche natürlich individuell angepasst werden müssen, beschreiben und somit für Ärzt*innen einen Anhaltspunkt bieten, inwiefern mit Patient*innen und deren Therapie umgegangen werden muss. Damit auch Patient*innen die Ziele verstehen und dementsprechend umsetzen können, bedarf es einer guten Arzt-Patient*innen-Kommunikation, welche schon im Rahmen der präoperativen Evaluierung initiiert werden kann. Ergänzend soll auch erwähnt werden, dass ein – unabhängig vom perioperativen Kontext – gut eingestellter Diabetes mellitus mit einem dementsprechend guten Outcome assoziiert sein sollte und somit der Grundstein für ein situationsgemäßes Outcome schon im allgemeinen Therapieverlauf gelegt wird.

Literaturverzeichnis

1. Australian Diabetes Society. Perioperative diabetes management guidelines: ADS; 2012 [cited 2022 6 June]. Available from: <https://diabetessociety.com.au/documents/PerioperativeDiabetesManagementGuidelinesFINALCleanJuly2012.pdf>.
2. Jacober SJ, Sowers JR. An update on perioperative management of diabetes. *Arch Intern Med*. 1999;159(20):2405-11.
3. Morricone L, Ranucci M, Denti S, Cazzaniga A, Isgro G, Enrini R, et al. Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetol*. 1999;36(1-2):77-84.
4. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
5. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):6-15.
6. Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. Introduction to diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:1-11.
7. Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
8. Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Muller-Wieland D, Muller UA, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022.
9. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stockl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, et al. [Gestational diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):91-102.
10. Cleary EM, Thung SF, Buschur EO. Gestational Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
11. Kaser S, Winhofer-Stockl Y, Kazemi-Shirazi L, Hofer SE, Brath H, Sourij H, et al. [Other specific types of diabetes and exocrine pancreatic insufficiency (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):16-26.
12. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q*. 2004;27(2):113-25.
13. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
14. Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, Staiger H, Bamberg M, Haring HU, et al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(2):123-9.
15. Vasavada A, Taub LFM. Diabetes Mellitus Screening. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
16. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3086167.

17. Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: rd, Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, et al., editors. Diabetes in America. Bethesda (MD)2018.
18. Gosmanov AR, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43.
20. Sampani E, Sarafidis P, Papagianni A. Euglycaemic diabetic ketoacidosis as a complication of SGLT-2 inhibitors: epidemiology, pathophysiology, and treatment. Expert Opin Drug Saf. 2020;19(6):673-82.
21. Plewa MC, Bryant M, King-Thiele R. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
22. Emmelheinz M, Roden M, Müssig K. SGLT2-Hemmer als Ursache für die Entstehung einer Ketoazidose. Diabetologie und Stoffwechsel. 2019;14(06):439-42.
23. Milanesi A, Weinreb JE. Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
24. Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Coma. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
25. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S83-S96.
26. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
27. Desimone ME, Weinstock RS. Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
28. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Phys Ther. 2008;88(11):1254-64.
29. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol. 2020;16(7):377-90.
30. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. Int J Mol Sci. 2016;17(6).
31. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi C, Kofler M, Sturm W, Kohler G. [Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):141-50.
32. Molina CS, Faulk JB. Lower Extremity Amputation. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
33. Eyth E, Naik R. Hemoglobin A1C. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
34. Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. Aust J Gen Pract. 2021;50(9):628-32.
35. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, Fasching P, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):27-38.
36. Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, et al. [Diagnosis and insulin therapy of type 1 diabetes mellitus (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):77-84.
37. Thota S, Akbar A. Insulin. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.

38. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: The HypoAna trial. *Diabetes Metab.* 2016;42(4):249-55.
39. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):553-61.
40. Islam N, Khanna NR, Zito PM. Insulin Lispro. *StatPearls. Treasure Island (FL)2022.*
41. Warren M, Bode B, Cho JI, Liu R, Tobian J, Hardy T, et al. Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1552-61.
42. Wilson LM, Castle JR. Recent Advances in Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(12):929-36.
43. Wong EY, Kroon L. Ultra-Rapid-Acting Insulins: How Fast Is Really Needed? *Clin Diabetes.* 2021;39(4):415-23.
44. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S125-S43.
45. Poon K, King AB. Glargine and detemir: Safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogs. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:213-23.
46. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care.* 2003;26(3):590-6.
47. Kasina S, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. *StatPearls. Treasure Island (FL)2022.*
48. Schutz-Fuhrmann I, Stadler M, Zlamal-Fortunat S, Rami-Merhar B, Frohlich-Reiterer E, Hofer SE, et al. [Insulin pump therapy in children, adolescents and adults, guidelines (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):47-53.
49. Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1. *StatPearls. Treasure Island (FL)2022.*
50. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2021;64(12):2609-52.
51. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17).
52. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S113-S24.

53. Lechleitner M, Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, et al. [Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):39-46.
54. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S208-S31.
55. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S195-S207.
56. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(S 01):S73-S92.
57. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S244-S53.
58. Fasching P, Huber J, Clodi M, Abrahamian H, Ludvik B. [Position statement: surgery and diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):212-7.
59. Membership of the Working P, Barker P, Creasey PE, Dhatariya K, Levy N, Lipp A, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* 2015;70(12):1427-40.
60. Butt A, Srivastava V, Sinclair M, Shotton H. Highs and lows: perioperative management of surgical patients with diabetes mellitus. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(10):560-1.
61. Centre for Perioperative Care. Perioperative care of people with diabetes undergoing surgery: CPOC; 2021, March 8 [updated 19 December 2022; cited 2023 10 January]. Available from: <https://cpoc.org.uk/sites/cpoc/files/documents/2022-12/CPOC-Diabetes-Guideline-Updated2022.pdf>.
62. Galway U, Chahar P, Schmidt MT, Araujo-Duran JA, Shivakumar J, Turan A, et al. Perioperative challenges in management of diabetic patients undergoing non-cardiac surgery. *World J Diabetes.* 2021;12(8):1255-66.
63. Levesque CM. Perioperative care of patients with diabetes. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013;25(1):21-9.
64. Meneghini LF. Perioperative management of diabetes: translating evidence into practice. *Cleve Clin J Med.* 2009;76 Suppl 4:S53-9.
65. Alscher F, Friesenhahn-Ochs B, Huppe T. [Diabetes mellitus in Anaesthesia - Optimal Blood Sugar Control in the Perioperative Phase]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2021;56(2):125-34.
66. Akiboye F, Rayman G. Management of Hyperglycemia and Diabetes in Orthopedic Surgery. *Curr Diab Rep.* 2017;17(2):13.
67. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S267-S78.
68. Bock M, Johansson T, Fritsch G, Flamm M, Hansbauer B, Mann E, et al. The impact of preoperative testing for blood glucose concentration and haemoglobin A1c on mortality, changes in management and complications in

- noncardiac elective surgery: a systematic review. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(3):152-9.
69. Fletcher E, Askari A, Yang Y, Adegbola S, Al-Obudi Y, Bernstein D, et al. Diabetes in day case general and vascular surgery: A multicentre regional audit. *Int J Clin Pract.* 2020;74(4):e13472.
70. Greenberg JA, Zwiep TM, Sadek J, Malcolm JC, Mullen KA, McIsaac DI, et al. Clinical practice guideline: evidence, recommendations and algorithm for the preoperative optimization of anemia, hyperglycemia and smoking. *Can J Surg.* 2021;64(5):E491-E509.
71. Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, Watson B, Cousins D, Flanagan D, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(4):420-33.
72. Australian Diabetes Society. ADS-ANZCA Perioperative Diabetes and Hyperglycemia Guidelines (Adults): ADS-ANZCA; 2022 [cited 2023 17 January]. Available from: <http://diabetessociety.com.au/downloads/20221113%20ADS%20ANZCA%20Perioperative%20Guideline%20Final%20Nov%202022.pdf>.
73. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, Ichai C, Leguerrier AM, Nicolescu-Catargi B, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Preoperative period. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37 Suppl 1:S9-S19.
74. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan GO, Dunson DB. Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care.* 2018;41(4):782-8.
75. Jehan F, Khan M, Sakran JV, Khreiss M, O'Keeffe T, Chi A, et al. Perioperative glycemic control and postoperative complications in patients undergoing emergency general surgery: What is the role of Plasma Hemoglobin A1c? *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(1):112-7.
76. Rollins KE, Varadhan KK, Dhatariya K, Lobo DN. Systematic review of the impact of HbA1c on outcomes following surgery in patients with diabetes mellitus. *Clin Nutr.* 2016;35(2):308-16.
77. Wong JKL, Ke Y, Ong YJ, Li H, Wong TH, Abdullah HR. The impact of preoperative glycated hemoglobin (HbA1c) on postoperative complications after elective major abdominal surgery: a meta-analysis. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):47-60.
78. Yong PH, Weinberg L, Torkamani N, Churilov L, Robbins RJ, Ma R, et al. The Presence of Diabetes and Higher HbA(1c) Are Independently Associated With Adverse Outcomes After Surgery. *Diabetes Care.* 2018;41(6):1172-9.
79. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, Chamarthi B, Garg R. Preoperative A1C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care.* 2014;37(3):611-6.
80. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg.* 2006;141(4):375-80; discussion 80.
81. Gabriel RA, Hylton DJ, Burton BN, U HS, Waterman RS. The association of preoperative haemoglobin A1c with 30-day postoperative surgical site infection following non-cardiac surgery. *J Perioper Pract.* 2019;30(10):320-5.
82. Wang J, Luo X, Jin X, Lv M, Li X, Dou J, et al. Effects of Preoperative HbA1c Levels on the Postoperative Outcomes of Coronary Artery Disease Surgical Treatment in Patients with Diabetes Mellitus and Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2020;2020:3547491.

83. Zheng J, Cheng J, Wang T, Zhang Q, Xiao X. Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1537213.
84. Medhi M, Marshall MC, Jr., Burke HB, Hasan R, Nayak D, Reed G, et al. HbA1c predicts length of stay in patients admitted for coronary artery bypass surgery. *Heart Dis*. 2001;3(2):77-9.
85. Almogati JG, Ahmed EO. Glycated Hemoglobin as a Predictor of the Length of Hospital Stay in Patients Following Coronary Bypass Graft Surgery in the Saudi Population. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019;34(1):28-32.
86. Alserius T, Anderson RE, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T. Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(6):392-8.
87. Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Kerendi F, Song HK, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(3):631-40.
88. Bardia A, Khabbaz K, Mueller A, Mathur P, Novack V, Talmor D, et al. The Association Between Preoperative Hemoglobin A1C and Postoperative Glycemic Variability on 30-Day Major Adverse Outcomes Following Isolated Cardiac Valvular Surgery. *Anesth Analg*. 2017;124(1):16-22.
89. Dreyer M, Gallwitz B, Kellerer M, Hamann A, Marx N, Meier J, et al. Positionspapier der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus. *Diabetol Stoffwechsel*. 2016;11.
90. Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am*. 2015;95(2):337-54.
91. Sreedharan R, Abdelmalak B. Diabetes Mellitus: Preoperative Concerns and Evaluation. *Anesthesiol Clin*. 2018;36(4):581-97.
92. Mader JK, Brix J, Aberer F, Vonbank A, Resl M, Pieber TR, et al. [Hospital diabetes management (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):200-11.
93. Simha V, Shah P. Perioperative Glucose Control in Patients With Diabetes Undergoing Elective Surgery. *JAMA*. 2019;321(4):399-400.
94. Duggan E, Chen Y. Glycemic Management in the Operating Room: Screening, Monitoring, Oral Hypoglycemics, and Insulin Therapy. *Curr Diab Rep*. 2019;19(11):134.
95. Joshi GP, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1378-87.
96. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, et al. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(1):88-99.
97. Buchleitner AM, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Sola I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):CD007315.
98. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg*. 2013;257(1):8-14.
99. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HH, Dunkelgrun M, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative

- mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(1):137-42.
100. Chrastil J, Anderson MB, Stevens V, Anand R, Peters CL, Pelt CE. Is Hemoglobin A1c or Perioperative Hyperglycemia Predictive of Periprosthetic Joint Infection or Death Following Primary Total Joint Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2015;30(7):1197-202.
101. Maradit Kremers H, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin A1C and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30(3):439-43.
102. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg.* 2015;261(1):97-103.
103. Sathya B, Davis R, Taveira T, Whitlatch H, Wu WC. Intensity of perioperative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;102(1):8-15.
104. Chiang HY, Lin KR, Hsiao YL, Huang HC, Chang SN, Hung CH, et al. Association Between Preoperative Blood Glucose Level and Hospital Length of Stay for Patients Undergoing Appendectomy or Laparoscopic Cholecystectomy. *Diabetes Care.* 2021;44(1):107-15.
105. Mader JK, Brix JM, Aberer F, Vonbank A, Resl M, Hochfellner DA, et al. [Hospital diabetes management (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 1):242-55.
106. Kietaihl AT, Huber J, Clodi M, Abrahamian H, Ludvik B, Fasching P. [Position statement: surgery and diabetes mellitus (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 1):256-71.
107. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S267-S78.
108. Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, Patorno E. Trends in First-Line Glucose-Lowering Drug Use in Adults With Type 2 Diabetes in Light of Emerging Evidence for SGLT-2i and GLP-1RA. *Diabetes Care.* 2021;44(8):1774-82.
109. Hanazaki K, Tanioka N, Munekage M, Uemura S, Maeda H. Closed-loop artificial endocrine pancreas from Japan. *Artif Organs.* 2021;45(9):958-67.
110. Yoshimoto T, Ikemoto T, Morine Y, Imura S, Saito Y, Yamada S, et al. Impact of using a perioperative artificial endocrine pancreas in pancreatic resection. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;4(5):591-6.
111. Akabori H, Tani M, Kitamura N, Maehira H, Imashuku Y, Tsujita Y, et al. Perioperative tight glycemic control using artificial pancreas decreases infectious complications via suppression of inflammatory cytokines in patients who underwent pancreaticoduodenectomy: A prospective, non-randomized clinical trial. *Am J Surg.* 2020;220(2):365-71.