

**Diplomarbeit**

**Kontinuierliche Glukosemessung bei herzchirurgischen  
Patient\*innen mit Typ-2-Diabetes**

eingereicht von

**Alexander Lackner**

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

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. MBA Harald Sourij

Senior Scientist Dr. scient. med. BSc MSc Norbert Tripolt

Graz, am 27.07.2025

## **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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 27.07.2025

Alexander Lackner eh.

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere möchte ich meinen Dank den Mitarbeiter\*innen der Studieneinheit für interdisziplinäre metabolische Medizin ausdrücken, hier vor allem Herrn Peter Pfershy, Herrn Harald Kojzar, Herrn Faisal Aziz, Herrn Dr. Norberbt Tripolt und meinem Mentor Professor Dr. Harald Sourij für seine freundliche Unterstützung und sein detailliertes Feedback über den ganzen Prozess hinweg. Besonderen Dank möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden aussprechen, hier vor allem Frau Mag. Bottaro Stefanie und Herrn Dipl. Ing Alexander Bottaro.

## Zusammenfassung in Deutsch

**Einleitung:** Kontinuierliche Glukosemessgeräte bieten viele potenzielle Vorteile durch ihre automatische Messung der Gewebeglukose bei Patient\*innen mit Diabetes. Die dadurch erhobenen Daten könnten ein wesentliches Werkzeug bei der Beurteilung der Glukoseeinstellung von Patient\*innen darstellen, um - vor allem im chirurgischen Setting - Therapien zu optimieren und die OP-Planung zu verbessern. Zurzeit ist noch kein CGM-Gerät für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen, da die Datenlage weiterhin unzureichend ist.

**Methoden:** In dieser prospektiven Kohortenstudie erhielten Patient\*innen mit Typ-2-Diabetes, die für eine Herzoperation (CABG und/oder Herzklappenersatz) stationär aufgenommen wurden, für die Dauer des Aufenthalts ein CGM-System der Marke Freestyle Libre. Der angestrebte Blutzuckerzielbereich lag zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl. Die glykämische Kontrolle von 102 Patient\*innen wurde in der prä- und postoperativen Phase miteinander verglichen. Zusätzlich wurden die postoperativen Glukosewerte, die mittels blutiger Kapillarblutmessung erhoben wurden, mit den automatischen CGM-Messwerten hinsichtlich ihrer Genauigkeit verglichen. Dabei wurden insgesamt 1.076 Datenpaare miteinander verglichen.

**Ergebnisse:** Im postoperativen Setting kam es zu einer Verbesserung der TiR 70–180 mg/dl (von 76,2 % auf 82,3 %;  $p=0,01$ ), begleitet von einer Reduktion der Zeit unter dem Zielbereich (TbR < 70 mg/dl; von 3 % auf 0,9 %;  $p=0,156$ ), einer Reduktion der Zeit über dem Zielbereich (TaR > 180 mg/dl; von 20,9 % auf 16,8 %;  $p=0,172$ ) und einer deutlichen Reduktion im Bereich gravierender Hyperglykämien (TaR > 250 mg/dl; von 5,6 % auf 2,1 %;  $p=0,001$ ).

Die durchschnittliche Abweichung der CGM-Daten von den Point-of-Care-Messungen lag bei  $-20,5$  mg/dl (95 %-Konfidenzintervall:  $-21,6$  bis  $-19,4$ ). Die mittlere absolute Differenz (MARD) betrug  $22,5$  mg/dl, während der mittlere relative Fehler (MAE) bei  $14,1$  % lag. Der Lin'sche Konkordanzkorrelationskoeffizient (CCC) lag bei  $0,78$  (95 %-KI:  $0,77 - 0,81$ ;  $p < 0,001$ ). Das Clarke Error Grid zeigte, dass der Großteil der CGM-Messungen in den Zonen A und B lag.

**Diskussion:** Mit einer mittleren Abweichung der CGM-Daten von 22,5 mg/dl und einem mittleren relativen Fehler von 14.1 % wurde eine gute Übereinstimmung mit den kapillären Blutglukosewerten beobachtet, insbesondere im Vergleich zu früheren Studien. Die verbesserte glykämische Kontrolle ist möglicherweise auf eine verringerte Nahrungszufuhr im postoperativen Setting zurückzuführen, die ansonsten zu Glukospitzen geführt hätten. Eine weitere Erklärung könnte in der vermutlich erhöhten Frequenz von POC-Messungen liegen, die wiederum zu häufigeren Therapieanpassungen geführt haben könnte.

## Abstract in English

**Introduction:** Continuous glucose monitoring (CGM) devices offer numerous potential advantages through the automatic measurement of interstitial glucose in patients with diabetes. The data obtained could serve as a valuable tool for assessing glycaemic control, particularly in surgical settings, to optimize therapy and improve surgical planning. Currently, no CGM device is approved for use in hospitals due to insufficient supporting data.

**Methods:** In this prospective cohort study, patients with type 2 diabetes who were admitted for cardiac surgery (CABG and/or valve replacement) received a Freestyle Libre CGM system for the duration of their hospital stay. The target blood glucose range was set between 140 mg/dl and 180 mg/dl. Glycaemic control was compared between the preoperative and postoperative phases in 102 patients. Additionally, postoperative glucose values obtained via capillary blood sampling were compared to those measured by CGM to assess accuracy. A total of 1,076 data pairs were analysed.

**Results:** In the postoperative setting, Time in Range (TiR) 70–180 mg/dl improved from 76.2 % to 82.3 % ( $p = 0.01$ ), accompanied by a reduction in Time below Range (TbR < 70 mg/dl; from 3 % to 0.9 %;  $p = 0.156$ ) and Time above Range (TaR > 180 mg/dl; from 20.9 % to 16.8 %;  $p = 0.172$ ). Severe hyperglycaemia (TaR > 250 mg/dl) was significantly reduced (from 5.6 % to 2.1 %;  $p = 0.001$ ).

The mean deviation of CGM values from point-of-care (POC) measurements was  $-20.5$  mg/dl (95 % CI:  $-21.6$  to  $-19.4$ ). The mean absolute relative difference (MARD) was 22.5 mg/dl, and the mean absolute error (MAE) was 14.1 %. Lin's concordance correlation coefficient (CCC) was 0.78 (95 % CI: 0.77–0.81;  $p < 0.001$ ). The Clarke Error Grid analysis showed that the majority of CGM readings fell within zones A and B.

**Discussion:** With a mean deviation of 22.5 mg/dl and a mean relative error of 14.1 %, CGM data showed good agreement with capillary blood glucose measurements, particularly in comparison to previous studies.

The improved glycaemic control may be attributed to reduced nutritional intake in the postoperative setting, which would otherwise lead to glucose spikes. Another possible explanation is the presumably higher frequency of POC measurements, which may have resulted in more frequent therapy adjustments.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis .....	3
Einleitung.....	4
1 Hinführung zum Thema.....	4
1.1 Diabetes Mellitus.....	7
1.1.1 Akute und chronische Folgen von Diabetes Mellitus.....	8
1.1.2 Diabetes Formen.....	10
1.2 Diabetes und Koronare Herzkrankheit (KHK).....	11
1.3 Hyperglykämien im klinischen Setting .....	13
1.4 Glukosemanagement im Krankenhaus .....	14
1.5 Continuous Glucose Measurement.....	15
2 Der „perfekte“ Glukosebereich?.....	19
2.1 Van den Berghe Studie .....	19
2.2 NICE SUGAR - Trial .....	22
2.3 Vergleich .....	24
2.4 Empfehlungen der ADA und der ÖDG .....	24
3 Die CGM-Studie.....	26
3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen.....	26
3.2 Studienkontakte .....	28
3.3 Blutzucker Target .....	29
3.4 Endpunkte.....	30
3.5 Statistische Methoden.....	32
4 Ergebnisse.....	33
4.1 Baseline Charakteristiken .....	33
4.2 CGM-Ergebnisse .....	35
4.3 CGM vs. POCT .....	37
5 Diskussion .....	40
5.1 Fazit der Ergebnisse.....	40
5.2 Vorteile und Limitationen .....	42
5.3 Weiterführende Gedanken.....	43
Literaturverzeichnis .....	45

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

**T1D** - Typ 1 Diabetes

**T2D** - Typ 2 Diabetes

**CABG** - Coronary Artery Bypass Grafting (Koronararterien-Bypass-Operation)

**ADA** - American Diabetes Association

**CGM** - Continuous Glucose Monitoring (Kontinuierliche Glukosemessung)

**oGTT** - Oraler Glukose Toleranztest

**DKA** - diabetische Ketoazidose

**HHS** - hyperglykämische Hyperosmolarität

**KHK** - Koronare Herzkrankheit

**pAVK** - periphere arterielle Verschlusskrankheit

**LADA** - latent autoimmune diabetes in adults

**AP** - Angina Pectoris

**MRT** - Magnetresonanztomographie

**CT** - Computertomographie

**PCI** - Perkutane Koronarangiographie

**ÖGD** - Österreichische Gesellschaft für Diabetes

**POC** - Point of Care

**SMBG** - Selbst Messung des Blut Glukosewerts

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Medtronic Guardian 4 [64].....	16
Abbildung 2 Medtronic Simplera [65] .....	16
Abbildung 3 Freestyle Libre 3 Sensor [62] .....	17
Abbildung 4 Dexcom G6 Gerät [63] .....	18
Abbildung 5 Zusammenfassung der Studiendetails .....	28
Abbildung 6 Bland Altman Plot: Vergleich CGM-Werte mit POCT-Messungen postoperativ .....	37
Abbildung 7 Clark Error Grid: CGM vs POCT-Messungen postoperativ .....	39

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Diagnosekriterien Diabetes Mellitus .....	8
Tabelle 2 Basisdaten.....	33
Tabelle 3 CGM - Daten. ....	35

# Einleitung

## 1 Hinführung zum Thema

Eine groß angelegte Beobachtungsstudie konnte 2004 zeigen, dass Patient\*innen mit Typ-2-Diabetes (T2D) ein erhöhtes Risiko für Koronarangiopathien aufweisen, also für Erkrankungen der Herzkranzgefäße. Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass ca. zwei Drittel der Patient\*innen, die hinsichtlich einer koronaren Gefäßerkrankung mittels einer koronaren Angiographie (Herzkatheter) untersucht wurden, einen gestörten Glukosestoffwechsel aufwiesen. Dies umfasste Menschen mit bekanntem T2D (35,2 %), jene mit bis dahin nicht diagnostiziertem T2D (8,7 %) und Menschen mit Prädiabetes (18,3 %). [1] [2] Patient\*innen mit Diabetes Mellitus oder Prädiabetes haben ein signifikant erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen (= *Makroangiopathie*, z.B. koronare Herzkrankheit, pAVK, zentralarterielle Verschlusskrankheit) oder Komplikationen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Amputationen). Prädiabetes bezeichnet hierbei Patient\*innen mit gestörtem Glukosestoffwechsel und einem HbA1c zwischen 5,7 % und 6,5 % [3, 4]

Bei fortgeschrittener Artherosklerose der Herzkranzgefäße stellt die koronararterielle Bypassoperation eine mögliche und häufig genutzte Therapieoption dar. Bei dieser Operation sind intraoperative Hyperglykämien typisch und dies nicht nur bei Patient\*innen mit bekanntem Diabetes Mellitus, sondern auch bei der Hälfte der Patient\*innen ohne vorher bekannte Glukosestoffwechselstörung. [5] [6] Mehrere Studien konnten durch ihre Ergebnisse nahelegen, dass intraoperative Hyperglykämien bei Patient\*innen nach koronararteriellen Bypassoperationen mit einem erhöhten Vorkommen von Komplikationen assoziiert sind. Diese Komplikationen umfassten Wundinfektionen, akutes Nierenversagen, intraoperatives Versterben und verlängerte Krankenhausaufenthalte. [7–10] Laut der ADA (American Diabetes Association) ist eine Hyperglykämie im Krankenhaussetting definiert als ein Blutglukosewert über 140 mg/dl. [11]

Die Ergebnisse legen nahe, dass präoperative Hyperglykämie, gemessen am HbA1c mit einem erhöhten Risiko für perioperative Komplikationen assoziiert ist. [12] Der HbA1c ist jedoch leider kein optimaler Wert, der zur Planung des Operationszeitpunktes genutzt werden kann, da er die glykämische Exposition der letzten 8-10 Wochen angibt, daraus kann keine Auskunft über die rezente glykämische Kontrolle extrahiert werden. [13] Würde man eine Verbesserung der Glukosetherapie anstreben, um den HbA1c auf ein

normales Niveau zu bringen, würde dies zu einem Aufschub der Operation von mindestens 2-3 Monate führen. [14]

Die ADA definiert zwar eine Hyperglykämie im stationären Setting mit einem Blutglukosewert über 140 mg/dl, die NICE-SUGAR trial Studie hat aber gezeigt, dass therapeutisch ein Blutzuckerbereich von 140-180 mg/dl bei hospitalisierten und bei postoperativen Patient\*innen angestrebt werden sollte. [11, 15]. Die Studie legt nahe, dass sowohl Abweichungen des Blutzuckers nach oben, im Sinne einer Hyperglykämie als auch Abweichungen nach unten, also Hypoglykämien mit erhöhten Komplikationsraten assoziiert sind. Hypoglykämien traten bei einer strengeren Blutzuckereinstellung (80-110 mg/dl) 10-mal häufiger auf und waren mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. [16]

Fast alle der bisher gemachten Studien nutzten zur Blutzuckermessung blutige Kapillarglukosemessungen, die aber aufgrund limitierter personeller Ressourcen meist nur in unregelmäßigen und relativ langen Abständen voneinander im Routinebetrieb durchgeführt werden können. Die Verwendung einer kontinuierlichen Gewebeglukosemessung mit sogenannten CGM-Geräten (Continuous Glucose Monitoring) könnte zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle ohne vermehrte Hypoglykämien führen. [17] Hierbei wird mit Hilfe eines Sensors der Glukosewert im subkutanen Gewebe alle 5 Minuten gemessen. Dies ermöglicht die Früherkennung von Trends sowohl in Richtung Hypo- als auch in Richtung Hyperglykämie mit dem Komfort, dass nicht immer manuell gemessen werden muss.

Noch gibt es zu wenige Daten prä- intra- und postoperativ von Glukosemessungen mittels CGM-Geräten bei Patient\*innen die sich einer Operation unterziehen. Patient\*innen sollten unbedingt einen HbA1c von unter 8 % um das Risiko für postoperative Komplikationen möglichst gering zu halten.[18, 19] Idealerweise könnte man Patient\*innen mit einem HbA1c  $\geq$  8 % präoperativ für 2-3 Tage mit kontinuierlichen Messungen überwachen, um mit Hilfe der gemessenen Werte abzuschätzen, wie gut der Blutzucker dieser Person eingestellt ist. Wenn sich hier keine signifikanten Glukoseentgleisungen zeigen, könnte dies zu einer besseren Einschätzung des Gesundheitszustandes der\*des Patient\*in führen und man müsste für die OP-Planung nicht erst abwarten, bis sich der HbA1c verbessert, was bis zu 2 - 3 Monate dauern kann.[14]

Darüber hinaus können häufigere Gewebeglukosewerte, gemessen mit CGM-Geräten, dabei helfen, präoperative Hypoglykämien, insbesondere bei Menschen, die mit Insulin behandelt werden, frühzeitig zu erkennen und entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen. [20]

Das Hauptziel der in dieser Diplomarbeit behandelten CGM-Studie ist es, Daten mittels CGM-Geräten bei herzchirurgischen Patient\*innen zu erheben, die sich einer Bypass- oder einer Klappenersatzoperation unterziehen. Diese Daten, besonders die Zeit innerhalb des Zielbereichs (140-180mg/dl) und Zeiten darüber sowie Zeiten darunter, werden mit dem Vorkommen von Wundinfektionen, akutem Nierenversagen, der Notwendigkeit einer intensivstationären Betreuung, verlängerten Krankenhausaufenthalten, kardiovaskulären Ereignissen und dem Versterben in Bezug gesetzt.

Des Weiteren werden die mittels CGM-Geräten gemessenen Glukosdaten mit den kapillären Blutzuckermessungen verglichen, um einen Einblick über die Genauigkeit der kontinuierlichen Gewebemessungen im Vergleich zu den blutigen Messungen zu erlangen.

## 1.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsames pathologisches Merkmal die Hyperglykämie ist (eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels). [13] Für die Diagnose gibt es zwei verschiedene diagnostische Tools: einerseits die Messung des HbA1c Spiegels im Blut und andererseits die Messung des Blutzuckers sowohl nüchtern - als Zufallsmessung - oder auch im Zuge eines „oralen Glukosetoleranz Tests“. (oGTT) [4] Beim oGTT müssen Patient\*innen nüchtern eine Zuckerlösung mit 75 g Glukose trinken und nach 2 Stunden wird der Blutzuckerwert aus dem venösem Plasma gemessen. [21]

Die ADA definiert als Diagnosekriterien für Diabetes einen bestätigten Nüchternblutzuckerwert von über 125 mg/dl - nüchtern bedeutet hier, keine kalorienhaltige Nahrungsaufnahme in den letzten 8 Stunden. Auch ein 2 Stunden oGTT-Wert von über 200mg/dl bestätigt die Diagnose Diabetes Mellitus. [22] Bei einem Nüchternblutzucker zwischen 100mg/dl und 125 mg/dl spricht man von Prädiabetes, unter 100mg/dl gilt der Wert als normal. Bei Blutglukosewerten zwischen 140mg/dl und 199mg/dl nach dem 2 – Stunden oGTT gilt ebenso die Diagnose Prädiabetes, 2h-Werte unter 140mg/dl gelten als nicht pathologisch. [4] Darüber hinaus gilt ein an einem zufälligen Zeitpunkt gemessener Blutglukosewert über 200mg/dl als pathologisch und kann bei Vorliegen von klassischen Hyperglykämie Symptomen als diagnostisches Kriterium herangezogen werden. [23] Bei einem HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol) gilt die Diagnose Diabetes Mellitus als gesichert. [24] Bei Werten zwischen 5,7% bis 6,4% (39 - 47 mmol/mol) spricht man von Prädiabetes, Werte unter 5,7% gelten als normal. [22]

Tabelle 1 fasst nochmal alle diagnostischen Kriterien zusammen.

	Manifester Diabetes mellitus	Erhöhtes Diabetes-Risiko (Prädiabetes)
<b>Gelegenheitsglukose („Random-Glucose“)</b>	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) + klassische Symptome	
<b>Nüchtern-Glukose (venöses Plasma)</b>	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	100 bis 125 mg/dl (5,6 - <7,0 mmol/l)
<b>2-h-Glukose nach 75 g OGTT (venöses Plasma)</b>	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	140 bis 199 mg/dl (7,8 - <11,1 mmol/l)
<b>HbA1c</b>	≥ 6,5 % (48 mmol/mol)	5,7 % bis 6,4 % (39 - 49 mmol/mol)

Tabelle 1 Diagnosekriterien Diabetes Mellitus

### 1.1.1 Akute und chronische Folgen von Diabetes Mellitus

Erhöhte Blutzuckerwerte führen zu den klassischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Leistungsabfall, Sehstörungen und nicht anders erklärbarem Gewichtsverlust. [4] Besonders hohe Glukosewerte zählen als Notfälle und können zu komatösen Zuständen führen, entweder durch Ketoazidose (DKA) oder durch nicht ketoazidotisch bedingte hyperglykämische Hyperosmolarität (HHS). [25, 26]

Zur diabetischen Ketoazidose kommt es hauptsächlich bei T1D durch absoluten Insulinmangel. [27] Die Glukose gelangt nicht ausreichend in ihre Zielzellen und verweilt im Blut. Der Energiemangel der Zellen führt zur Ausschüttung von Stresshormonen wie Adrenalin und Kortisol, deren Aufgabe es ist, Energie für den Körper bereitzustellen. Dies passiert jedoch, indem mehr Glukose bereitgestellt wird, durch gesteigerte Gluconeogenese in der Leber und vermehrter Lipolyse. [13, 28, 29]

Durch den Insulinmangel fehlt ebenso die Hemmung der Lipolyse, was zu einem vermehrten Abbau von Lipiden führt. Die hohe Anzahl an freien Fettsäuren fördert deren Umbau in der Leber zu Ketonkörpern. [13, 28, 29]

Es kommt also zu einem weiteren Anstieg der Blutglukose (bei DKA meist über 250mg/dl) ohne dass die Glukose verwertet werden kann. Die Hyperglykämie führt dazu, dass vermehrt Glukose über den Urin ausgeschieden wird. Diese zieht durch ihr hohes osmotisches Potential Wasser und Elektrolyte mit sich, die ebenfalls ausgeschieden werden. [13, 28, 29] Ultimativ kommt es also zu einem Elektrolyt- und Wasserverlust, sowie zum Anstieg von pH senkenden Ketonkörpern, die zu einer Azidose führen.

Die Azidose ( $\text{pH} < 7,3$ ), Hyperosmolarität, Elektrolytverschiebung und der Flüssigkeitsverlust können zu Bewusstseinsstörungen, zur Lethargie und bis zu Koma führen. [13, 27–29]

Die HHS tritt hauptsächlich bei T2D auf und ist gekennzeichnet durch sehr hohe Blutzuckerwerte (über 600 mg/dl) und nur geringgradiger Azidose. [29, 30] Auslöser sind oft Infekte, ein Schlaganfall, Herzinfarkt oder Medikamente. Es ist noch genügend Insulin vorhanden, um die oben beschriebene Lipolyse und die damit verbundene Ketonkörperproduktion zu verhindern, aber nicht genügend Insulin (oft gepaart mit ausgeprägter Insulinresistenz), um ausreichend Glukose aus dem Blutstrom in die Zellen zu bringen. [26, 31]

Die Folge sind Glukosewerte teilweise weit über 600 mg/dl, was durch das osmolare Potenzial der Glukose zu einem Verlust von Flüssigkeit und Elektrolyten führt. [13, 25, 29, 30] Im Blut steigt durch die hohen Glukosewerte die Osmolarität. Das Gehirn reagiert darauf besonders empfindlich, es kommt zu zerebraler Dehydratation was zu Verwirrtheit, Somnolenz und letztlich zum Koma führen kann. [13, 25, 26, 30]

Chronische Hyperglykämie resultiert in Langzeitschäden sowohl der großen Blutgefäße (makrovaskuläre Komplikationen wie Arteriosklerose die zu KHK, Myokardinfarkt, Insult pAVK führen können) als auch der kleinen Gefäßstromgebiete (mikrovaskuläre Komplikationen, wie Nephropathien, Retinopathien und Neuropathien). [4, 13, 29, 32, 33]

### 1.1.2 Diabetes Formen

Laut der American Diabetes Association kann Diabetes Mellitus in 4 Kategorien unterteilt werden: Typ 1, Typ 2, Gestationsdiabetes und andere Diabetes Formen. [22] Auf die letzten beiden Formen wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Typ-1-Diabetes (T1D) betrifft ca. 5 - 10% aller Patient\*innen mit Diabetes. Pathophysiologisch kommt es - meist immunvermittelt - zu einer Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Hierbei scheint es eine bedeutende genetische Komponente zu geben, die gemeinsam mit exogenen Faktoren wie etwa Virusinfektionen zu dem Autoimmunprozess führen. [13, 22]

Wann dieser Autoimmunprozess stattfindet, kann nicht vorausgesagt werden, bei vielen Patient\*innen mit T1D kommt es bereits im Kindesalter zur Degeneration der  $\beta$ -Zellen, bei anderen erst in fortgeschrittenerem Alter. Die Manifestation der Erkrankung im Erwachsenenalter wird auch als LADA (latent autoimmune diabetes in adults) bezeichnet. [13, 22]

90-95 % aller Menschen mit Diabetes leiden an Typ-2-Diabetes (T2D). Typisch für diese Erkrankung ist eine vorliegende Insulinresistenz der Zielzellen. Trotz erhöhter Insulinproduktion in den Betazellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas kommt es zu einem relativen Insulinmangel. Dadurch kann der Blutzucker nicht adäquat in die Zielzellen aufgenommen werden und verbleibt in höherer Konzentration im Blut, was schließlich zur Hyperglykämie führt. [13, 22]

Für T2D gibt es mehrere modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren: Genetik (spielt eine große Rolle), zunehmendes Alter, Bewegungsmangel, das Vorliegen eines Prädiabetes und Übergewicht, insbesondere in Form von viszeralem also stammnahem Fett. [13, 22]

T2D bleibt oft über Jahre unbemerkt, da sich die chronische Hyperglykämie nur langsam entwickelt. Symptome wie Polyurie und Polydipsie treten bei T2D häufig erst im Spätstadium auf. Daher erfolgt die Diagnose häufig erst bei fortgeschrittener Hyperglykämie. [13, 22]

## 1.2 Diabetes und Koronare Herzkrankheit (KHK)

Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit (KHK) treten sehr häufig gemeinsam auf. Aufgrund des häufigen gemeinsamen Vorkommens sollten Patient\*innen mit neu diagnostizierter KHK auf Diabetes mellitus gescreent werden. Umgekehrt sollte bei Patientinnen mit T2D regelmäßig die Herzgesundheit durch internistische Untersuchungen überprüft werden. [34]

Die bei KHK vorkommende Arteriosklerose betrifft die Koronargefäße und findet in der Gefäßintima statt.[35, 36] Zu den auslösenden Faktoren scheinen Endothelläsionen zu zählen, die zum Beispiel durch mechanische Belastung bei arteriellem Hypertonus verursacht werden.[37] Daraufhin lagern sich an den Mikroläsionen Thrombozyten an, und Mediatorsubstanzen werden freigesetzt. Diese veranlassen die Einwanderung und Proliferation glatter Muskelzellen und Makrophagen in die Gefäßintima. [13, 28] Durch die Aufnahme von oxidiertem Low-Density-Lipoprotein (LDL) entstehen aus Makrophagen sogenannte Schaumzellen.[38]Diese reichern sich in großer Zahl innerhalb der arteriosklerotischen Intimaläsion an. Im weiteren Verlauf führt dies zu einer fibrotischen Umwandlung des Gewebes, begleitet von fettigen Degenerationen und Nekrosen. Dadurch entstehen sogenannte Plaques, die verkalken oder ulzerieren können. Aufgrund der verringerten Elastizität der Gefäßwand in diesem Bereich kommt es häufig zu Rissen. [13, 28, 38]

Bei einer Ruptur der Plaque-Deckplatte werden Plaquebestandteile freigesetzt, die die Thrombozytenaggregation im vorbeiströmenden Blut aktivieren und so zu einer lokalen Thrombusbildung führen. [13, 28]Dadurch verringert sich das Gefäßlumen weiter und es können Episoden von akuter Ischämie entstehen, die als akutes Koronarsyndrom (ACS) bezeichnet werden. Ein ACS ist nicht zwingend symptomatisch. Die Symptome reichen von gelegentlichen Brustschmerzen über Dauerschmerzen bis hin zu Herzversagen und Herzstillstand. [13, 28, 39]

Von einer koronaren Herzkrankheit spricht man, wenn die Einengung des Lumens mindestens 50 % beträgt oder wenn es zu klinischen Symptomen kommt.[13, 36] Das Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf kann zu Angina-pectoris-(AP)-Beschwerden wie thorakalem Schmerz, Leistungsabfall und Dyspnoe führen.[13, 36]

Aber nicht alle Patient\*innen mit einer Lumeneinengung haben auch AP-Symptomatik. Der Schweregrad der KHK wird unter anderem durch die CCS-Kriterien (Canadian Cardiovascular Society) in Stufen eingeteilt – je nachdem, in welchem Grad der Belastung die Symptome auftreten. [36, 40]

Die Diagnostik stützt sich auf das Tool der Vortestwahrscheinlichkeit, das das Vorkommen von Symptomen mit dem Alter und dem Geschlecht in Verbindung setzt und dementsprechend einen Prozentwert ergibt. [41]

Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 % und 85 % gilt die Empfehlung einer nichtinvasiven bildgebenden Diagnostik. Darunter fallen Stressechokardiographie, Myokardperfluationsdiagnostik (SPECT und PET), Stress-Perfluations-MRT und die CT-Angiographie. Die CT-Angiographie wird insbesondere bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von bis zu 50 % empfohlen. [42]

Bei einer nachgewiesenen Eingefäßerkrankung soll gemeinsam mit dem\*der Patienten\*Patientin entschieden werden, ob nur eine medikamentöse Therapie oder eine invasive Therapie angestrebt werden soll. Bei einem Nachweis einer Mehrgefäßerkrankung soll dem\*der Patienten\*Patientin unter Zusammenschau der individuellen Situation und des Gesundheitszustandes jedenfalls die invasive Therapie angeboten werden. [36] Die Auswahl, ob eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine Bypassoperation (CABG) durchgeführt werden soll, muss ebenso mit dem\*der Patienten\*Patientin und einem Herzteam gemeinsam entschieden werden - unter Berücksichtigung des Gesundheitszustandes, des Koronarienbefundes und der Komorbiditäten. In mehreren Studien konnte jedoch in Bezug auf die Langzeitmortalität ein Vorteil der CABG beobachtet werden, zum Beispiel in der „Stent or Surgery - SOS“ Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren (Mortalität 6,8% vs. 10,9%; HR 1,66 (95% KI 1,08; 2,55);  $p = 0,022$ ). [36, 43]

Für Patient\*innen mit Mehrgefäßerkrankung und Diabetes Mellitus gilt die Empfehlung einer CABG unter anderem aufgrund der Erkenntnisse einer im Lancet publizierten Meta-Analyse, die eine geringere Mortalität bei Patient\*innen mit Diabetes nach CABG im Vergleich zu PCI beobachtet hat. (278/2 215 vs. 185/2 171; AR 15,7% vs. 10,7%, HR 1,44 (95% KI 1,20; 1,74);  $p = 0,0001$ ) [36, 44]

### 1.3 Hyperglykämien im klinischen Setting

Unabhängig davon, ob bei hospitalisierten Patient\*innen ein bekannter Diabetes mellitus vorliegt oder nicht, kommen Hyperglykämien (Glukosewert über 140 mg/dl) im Krankenhaus mit einer geschätzten Prävalenz von 20-40 % vor. Bei intensivpflichtigen Patient\*innen liegt die Prävalenz einer Hyperglykämie sogar bei bis zu 70 %. [45, 46]

Hyperglykämien sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, sowohl auf der Normalstation als auch auf der Intensivstation. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen der Rate an Hyperglykämien und dem Vorkommen von Infektionen (z. B. Pneumonien) [47] oder Operationskomplikationen [48] beschrieben. Eine höhere Anzahl an Hyperglykämien und ein hoher mittlerer Glukosewert über den gesamten Krankenhausaufenthalt scheinen mit einer erhöhten Rate an Komplikationen zu korrelieren. [49–51]

Nicht nur Hyperglykämien während des gesamten Krankenhausaufenthaltes scheinen das Outcome der Patient\*innen zu verschlechtern, sondern auch Hyperglykämien kurz vor, während und kurz nach operativen Eingriffen zeigten einen besonders negativen Effekt. [52] Darüber hinaus waren perioperative Hyperglykämien in einer Studie auch äußerst häufig: zu 20-40 % bei allgemeinchirurgischen und zu 80-90 % bei kardiochirurgischen Eingriffen. [18]

Mehrere Studien beobachteten, dass bei intraoperativen Hyperglykämien das Risiko für Wundinfektionen, akutes Nierenversagen, intraoperative Mortalität und verlängerte Krankenhausaufenthalte signifikant anstieg. [7–10]

## 1.4 Glukosemanagement im Krankenhaus

Die ADA (American Diabetes Association) empfiehlt für hospitalisierte Patient\*innen einen Glukosebereich von 140-180 mg/dl. [53] Die Vor- und Nachteile dieses Zielbereichs sowie die Frage nach einem optimalen Glukosebereich wird im Kapitel 2 erläutert. Im stationären Setting kann die glykämische Kontrolle durch diätologische Maßnahmen und die Fortführung der bereits zu Hause verwendeten antidiabetischen Therapie - wie z. B. mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, oder SGLT2-Hemmern - erreicht werden, sofern die Patient\*innen nicht kritisch krank sind und keine Kontraindikationen für diese pharmakologischen Substanzen gegeben sind. [52]

Die Österreichische Gesellschaft für Diabetes (ÖGD) empfiehlt bei nicht kritisch kranken Patient\*innen eine Anpassung der Medikation und eine Evaluierung der Ernährung bei Blutglukosewerten über 140 mg/dl. Bei persistierenden Blutglukosewerten über 180 mg/dl wird empfohlen, eine Insulintherapie einzuleiten. [52] Hypoglykämische Blutzuckerwerte unter 70 mg/dl sind zu dokumentieren, und es muss eine Adaptierung der Therapie erfolgen. [54]

Um diese Werte einzuhalten, sind im Krankenhaussetting häufig engmaschige Kontrollen notwendig. Die Blutglukose sollte vor jeder Mahlzeit gemessen werden; wenn die Patient\*in nichts isst, alle 4-6 Stunden. [55] Bei häufig abweichenden Werten sollte mindestens 7-mal täglich gemessen werden, und bei intravenöser Insulintherapie gilt die Empfehlung, alle 30–120 Minuten zu messen. [52]

Die Messungen geschehen im Krankenhaus fast immer mittels kapillarer Blutglukosemessung, sogenannter Point-Of-Care (POC) Messungen.

## 1.5 Continuous Glucose Measurement

Eine andere Möglichkeit, den Blutzuckerspiegel zu überwachen, bieten Continuous-Glucose-Measurement-(CGM)-Systeme. [52]. Im Gegensatz zur klassischen blutigen Blutzuckerkontrolle (SMBG), erlauben CGM-Systeme eine dynamische Erfassung des Glukoseverlaufs im interstitiellen Gewebe. Diese kontinuierliche Überwachung erlaubt eine genauere Beurteilung von Glukoseschwankungen, erleichtert Therapieanpassungen und verbessert die langfristige glykämische Kontrolle. [56]

CGM-Systeme bestehen in der Regel aus einem Sensor, der auf der Haut - meist im Bereich des Trizeps - angebracht wird, einem Transmitter und einem Empfänger oder einer Smartphone-App. [57] Der Sensor misst den Glukosespiegel mit einem Filamentfaden im Gewebe mittels elektrochemischer Reaktion (meist Glukoseoxidation). Die dabei erfassten Werte werden in kurzen Zeitintervallen (meist alle 1 bis 5 Minuten) an das Empfangsgerät übertragen. Dabei kommt es zu einem sogenannten „Sensor-Lag“, d. h. einer zeitlichen Verzögerung von etwa 5 bis 15 Minuten zwischen dem Blut- und dem Gewebezuckerwert, bedingt durch die Zeit, die die Glukose bei der Diffusion vom Blut ins Gewebe benötigt. [58]

Man unterscheidet grundsätzlich zwei Systeme: Real-time-CGM (rtCGM) und intermittierend scannende CGM (isCGM). Während rtCGM kontinuierlich aktuelle Werte samt Trendanzeige und Alarmfunktion bei Hypo- oder Hyperglykämie liefert, erfordert isCGM das aktive Auslesen durch Scannen des Sensors. Mehrere Studien zeigen, dass rtCGM-Systeme signifikant bessere klinische Ergebnisse erzielen, insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der Hypoglykämierate und die Erhöhung der Zeit im Zielbereich (Time in Range, TiR). [59] Die klassischen isCGM-Systeme verlieren angesichts des klinischen Vorteils von rtCGM zunehmend an Relevanz und werden somit weitgehend vom Markt verdrängt.

Zudem sind viele Systeme werkseitig kalibriert („factory-calibrated“) und benötigen keine manuelle Kalibrierung anhand von blutig gemessenen Glukosewerten mehr, was die Benutzerfreundlichkeit erheblich verbessert. [60]

Eine geeignete Kenngröße, um die Effektivität von CGM-Geräten zu messen, ist die Time in Range (TiR) - also die Zeitspanne in der der\*die Patient\*Patientin mit den Glukosewerten im vorher definierten Zielbereich ist. Der Zielbereich liegt bei den meisten Studien zwischen 70 und 180 mg/dL.

Neben TiR bieten CGM-Systeme auch die wertvollen Parameter „Time above Range“ (TaR) und „Time below Range“ (TbR), die jeweils die Zeitspannen mit zu hohen bzw. zu niedrigen Glukosewerten aufzeichnen. Eine erhöhte TiR bedeutet eine verbesserte metabolische Kontrolle. Insbesondere durch den Wechsel von isCGM zu rtCGM konnte eine signifikante Steigerung der TiR sowie eine Reduktion der Hypoglykämie - Dauer erreicht werden kann. [61]

In peri- und postoperativen Settings hingegen fehlen noch ausreichend Daten, da Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt, Zeiten der Minderperfusion sowie die veränderte Mikrozirkulation während der Operation Einfluss auf das Messergebnis nehmen können. [62]

In Österreich sind die gängigsten Modelle das Freestyle-Libre-2 plus oder 3-System [62] (Abbildung 3), das Dexcom G6 [63] (Abbildung 4) und von Medtronic die Systeme Guardian 4 [64] (Abbildung 1) und Simplera [65] (Abbildung 2).



Abbildung 2 Medtronic Guardian 4 [64]



Abbildung 1 Medtronic Simplera [65]



Abbildung 3 Freestyle Libre 3 Sensor [62]

In einer Studie wurden die mit dem Freestyle-Libre-1-System (erste Generation) erhobene Messungen mit arteriell gemessenen Glukosewerten bei Patient\*innen während Herzoperationen verglichen. Die CGM-Messungen wiesen im Mittel einen um 30,5 % geringeren Glukosewert auf als die manuellen Messungen über das arterielle Blut. [62] Eine neuere Studie untersuchte die Genauigkeit des Freestyle Libre 1 Messgeräts bei Patient\*innen nach herzchirurgischen Eingriffen auf der Intensivstation. Dabei zeigte sich, dass die CGM-Daten im Vergleich zu venösen und arteriellen Referenzwerten eine mittlere Abweichung (MARD) von 18,2 % bzw. 21,5 % aufwiesen. Die systematischen Abweichungen betragen im Mittel +31,87 mg/dl gegenüber venösem Blut und +41,45 mg/dl gegenüber arteriellem Blut.[64]

Studien mit intraoperativer Anwendung von CGM-Geräten sind noch recht rar; jedoch im postoperativen Setting konnten bereits äußerst positive Vergleiche gezogen werden. Postoperative Überwachung mit dem Dexcom-G6-Sensor von nicht intensivpflichtigen Patient\*innen zeigte einen mittleren Unterschied der Messergebnisse von 14,8 % ± 13,5 % im Vergleich zu den kapillären Point-of-Care-Messungen. [65]

Bei intensivpflichtigen Patient\*innen nach einer Bypassoperation zeigte das Dexcom G6 Gerät ebenfalls gute Ergebnisse. Die Übereinstimmung der blutig gemessenen Werte mit den automatischen Messungen war durchschnittlich hoch, mit einem Konkordanzkorrelationskoeffizienten von 0,85 (95 % KI: 0.84-0.86). [66] Eine andere Studie zeigte bei Patient\*innen nach Bypassoperationen eine mittlere absolute relative Abweichung (MARD) der Dexcom G6 Pro-Messungen von etwa 21 % im Vergleich zu klinischen Referenzwerten.

Dennoch befanden sich nahezu 100 % der Werte im Clarke- bzw. Consensus Error Grid innerhalb der Zonen A und B, was bedeutet, dass sie entweder zu korrekten oder klinisch akzeptablen Therapieentscheidungen geführt hätten. [67]

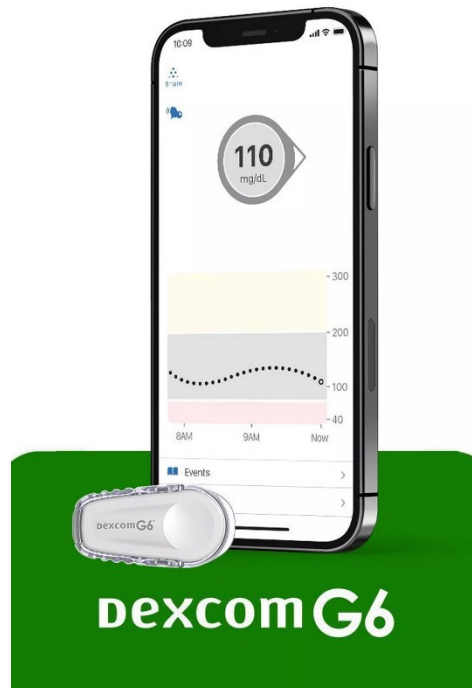


Abbildung 4 Dexcom G6 Gerät [63]

Auch andere Studien konnten ähnliche Resultate mit CGM-Systemen verschiedener Hersteller erzielen. [20, 68] Trotz der erwähnten Messschwierigkeiten konnten CGM-Systeme Episoden von Hypoglykämie signifikant besser erkennen als Point-of-Care-Messungen; vor allem nächtliche und prolongierte Hypoglykämien konnten besser detektiert werden. [20]

Aktuell ist jedoch keines der Systeme für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen. Falls Patient\*innen zu Hause ein CGM-System verwenden und dieses mitbringen, gibt es leider keine direkte Einbindung des Patient\*innensystems in das krankenhauseigene Überwachungssystem. Das bedeutet, dass ein eventuell kritischer Glukosewert oder ein Glukosetrend zwar vom System entdeckt wird, dieser Alarm aber nur im Zimmer der Patient\*innen ausgelöst wird und somit nicht an das betreuende Team weitergeleitet werden kann. [52]

## 2 Der „perfekte“ Glukosebereich?

Die ADA (American Diabetes Association) und die ÖDG (Österreichische Diabetesgesellschaft) empfehlen wie bereits erwähnt, bei hospitalisierten Patient\*innen einen Start der Insulintherapie bei Glukosewerten über 180 mg/dl. Der Zielbereich, der anschließend eingehalten werden soll, liegt zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl. [52, 53]

Dabei stützten sich die Empfehlungen auf die Erkenntnisse zweier Studien, einerseits die Van den Berghe Studie [15] und andererseits die darauffolgende „NICE-SUGAR“ Studie. [16] Im Folgenden werden der Aufbau und die wesentlichsten Erkenntnisse beider Studien beschrieben und miteinander verglichen.

### 2.1 Van den Berghe Studie

Die **Van den Berghe** Studie mit dem Titel „INTENSIVE INSULIN THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS“ erhob Daten von 1548 Patient\*innen, die in der Zeit vom Februar 2000 bis zum Jänner 2001 an der chirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Leuven in Belgien behandelt wurden und dort mechanisch beatmet werden mussten.[15]Die Studienpopulation enthielt zu zwei Drittel Patient\*innen nach einer Herzoperation (Bypass-OP, Herzklappen-OP oder kombinierte Operationen mit Bypass und Herzklappenersatz) und zu einem Drittel Patient\*innen nach anderen chirurgischen Eingriffen. Bei der Aufnahme der Patient\*innen wurde eine Messung der Blutglukose aus dem Vollblut durchgeführt, und 75% der Patient\*innen hatten einen Nüchternglukosewert über 110 mg/dl, was einem Prädiabetes entspricht[22] und 12 % davon waren sogar über einem Wert von 200 mg/dl. 13% hatten einen bekannten T2D und ca. ein Drittel dieser Personen hatte eine laufende Insulin-Therapie.

Die Studienpopulation wurde in zwei Gruppen randomisiert, eine Gruppe mit **konventioneller** Insulintherapie und eine Gruppe mit **intensivierter** Insulintherapie. Die Gruppen waren in allen relevanten demografischen und klinischen Parametern zu Studienbeginn vergleichbar.

Bei den Patient\*innen in der **konventionellen** Gruppe wurde eine Insulintherapie mittels Insulinpumpe gestartet, wenn der Glukosewert erstmalig über 215mg/dl stieg, daraufhin wurde der Glukosewert mittels Insulintherapie zwischen 180mg/dl und 200mg/dl gehalten.

In der Gruppe mit **intensivierter** Therapie startete die Insulininfusion bei einem Glukosewert über 110 mg/dl, und der Glukosezielbereich lag zwischen 80 mg/dl und 110 mg/dl. In dieser Gruppe wurde nach Verlassen der Intensivstation ein konventioneller Zielbereich von 180mg/dl - 200mg/dl festgelegt.

Die Glukosemessungen erfolgten alle 1 bis 4 Stunden mittels Analyse aus dem arteriellen Blut, und daraufhin wurde die Insulindosierung angepasst.

Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurden die Patient\*innen parenteral mit intravenöser Glukoselösung ernährt; eine enterale Ernährung wurde so früh wie möglich angestrebt.

Der primäre Endpunkt wurde definiert als Versterben an jeglicher Ursache während des Aufenthalts auf der Intensivstation.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Ableben im Krankenhaus außerhalb der Intensivstation, die Anzahl der Tage auf der Intensivstation sowie die Notwendigkeit einer verlängerten intensivmedizinischen Behandlung (mehr als 14 Tage) oder einer Wiederaufnahme; der Bedarf an Beatmungsunterstützung, Nierenersatztherapie oder inotroper bzw. vasopressorischer Unterstützung; die Entwicklung einer Polyneuropathie bei kritisch Kranken; Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, Leukozytenzahl und Körpertemperatur); Blutstrominfektionen und die Verwendung von Antibiotika über mehr als 10 Tage; Transfusionsbedarf sowie Hyperbilirubinämie.

In der **konventionellen** Gruppe mussten nur 39 % der Patient\*innen Insulin erhalten, um die Blutglukosewerte im Zielbereich zu halten. Der durchschnittliche Glukosewert der nicht insulintherapierten Patient\*innen betrug  $140 \pm 25$  mg/dl und  $173 \pm 33$  mg/dl bei den Patient\*innen mit Insulintherapie.

In der **intensivierten** Gruppe erhielten fast alle Patient\*innen Insulin, und ihr durchschnittlicher Glukosewert betrug  $103 \pm 19$  mg/dl.

Zu Hypoglykämien, also Glukosewerten von unter 40mg/dl, kam es bei 39 Patient\*innen der **intensivierten** Gruppe und bei 6 Patient\*innen der **konventionellen** Gruppe. [69]

In der **konventionellen** Gruppe verstarben 8 % der Patient\*innen noch auf der Intensivstation, und in der **intensivierten** Gruppe verstarben 4,6 % was einer adjustierten relativen Risikoreduktion von 32% entspricht (adjustiertes 95 %-Konfidenzintervall: 2 - 55 %;  $P < 0.04$ ). 20,2 % der Patient\*innen die länger als 5 Tage auf der Intensivstation waren, verstarben in der **konventionellen** Gruppe, und 10,6 % verstarben in der **intensivierten** Gruppe. Ein **intensivierter** Glukosezielwert verringerte signifikant die generelle Krankenhausmortalität ( $p = 0,01$ ).

Obwohl die Studie keine adjustierte relative Risikoreduktion angibt, lässt sich aus den Rohdaten eine unadjustierte relative Risikoreduktion von etwa 34,5% errechnen. Die größte Reduktion der Mortalität betraf den Bereich der Todesursache durch Multiorganversagen (33 vs. 8 Patient\*innen).

## 2.2 NICE SUGAR - Trial

Die-NICE-SUGAR-Studie (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation - Survival Using Glucose Algorithm Regulation*) mit dem Titel „Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients“ erhob Daten von 6104 Patient\*innen in 42 verschiedenen Krankenhäusern in Australien, Neuseeland und Nordamerika.[16] Die Studienpopulation bestand aus Patient\*innen, die für mindestens 3 Tage auf der Intensivstation aus internistischen, traumatischen und postoperativen Gründen behandelt wurden. Die Daten wurden zwischen Dezember 2004 und November 2008 erhoben.

Die Patient\*innen wurden randomisiert zu einer von zwei Gruppen: einer **konventionellen** Gruppe und einer **intensivierten** Gruppe. Der Blutzuckerspiegel der Patient\*innen in der **konventionellen** Gruppe wurde ab einem Glukosewert von 180 mg/dl mit Insulin behandelt, bis der Wert unter 144 mg/dl sank. In der **intensivierten** Gruppe wurde schon ab einem Wert von 108 mg/dl interveniert, und der Glukosezielbereich lag zwischen 81 mg/dl und 108 mg/dl.

Die Glukosewerte wurden, wenn möglich, mittels Analyse des arteriellen Blutes erhoben. Ansonsten wurden Point-of-Care-Messungen durchgeführt. Die Intervention mittels Insulingabe wurde für die Zeit des Intensivaufenthaltes durchgeführt. Falls die Patient\*innen innerhalb von 90 Tagen wieder auf einer Intensivstation betreut wurden, wurde das Interventionsschema mit den definierten Glukosezielwerten fortgeführt.

Die Patient\*innen wurden über einen Zeitraum von 90 Tagen beobachtet. Der primäre Endpunkt war das Versterben an jeglicher Ursache innerhalb dieses Zeitraums. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Überlebenszeit während der ersten 90 Tage, die ursachenspezifische Sterblichkeit sowie die Dauer der mechanischen Beatmung, der Nierenersatztherapie und der Aufenthalte auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Tertiäre Endpunkte umfassten die Sterblichkeit jeglicher Ursache innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung, den Sterbeort (Intensivstation, Krankenhausstation oder anderer Ort), das Auftreten eines neuen Organversagens, eine positive Blutkultur, den Erhalt einer Erythrozytentransfusion sowie das Volumen der Transfusion.

Nach Auswertung der Daten ergab sich eine mittlere Interventionszeit von 4,2 Tagen in der **intensivierten** Gruppe, wobei 97,2 % der Patient\*innen Insulin erhielten, um in dem vorgegebenen Glukosezielbereich zu bleiben, und 4,3 Tage Interventionszeit in der **konventionellen** Gruppe wobei 69 % der Patient\*innen Insulin erhielten.

Der mittlere Glukosewert der **intensivierten** Gruppe lag bei 107 mg/dl, und bei 142 mg/dl in der **konventionellen** Gruppe. Episoden von Hypoglykämie traten in der intensivierten Gruppe bei 6,8 % der Patient\*innen auf, und zu 0,5 % in der konventionellen Gruppe. Nach 90 Tagen verstarben in der konventionellen Gruppe 24,9 % der Patient\*innen, und 27,5 % in der **intensivierten** Gruppe. Die Hazard Ratio (HR) für die Mortalität lag bei 1,11 (95 %-KI, 1,01 bis 1,23;  $p = 0.03$ ).

Die Todesursachen waren in beiden Gruppen weitgehend ähnlich, lediglich im Hinblick auf kardiovaskuläre Ursachen verstarben mehr Patient\*innen in der **intensivierten** Gruppe (41,6 % vs. 35,8 %).

Die meisten Todesfälle traten noch auf der Intensivstation auf. In allen anderen sekundären und tertiären Endpunkten traten nahezu keine Unterschiede auf, weder in der Länge des Intensivaufenthaltes noch in der Anzahl der Tage, an denen mechanische Beatmung notwendig war. Die Grunderkenntnis der NICE-SUGAR-Studie ist, dass intensivpflichtige Patient\*innen, die mit einem intensivierten Glukoseregime behandelt werden, eine höhere Mortalität aufwiesen.

## 2.3 Vergleich

Die Van den Berghe Studie [15] zeigte, dass ein **intensiviertes** Glukoseregime mit einem Zielbereich von 80 mg/dl bis 110 mg/dl die Mortalität im Vergleich zu einem **konventionellen** Blutzuckerzielbereich von 180 mg/dl bis 215 mg/dl um 40% reduzieren konnte. Diese Erkenntnisse wurden bei Patient\*innen erhoben, die auf der Intensivstation nach einem chirurgischen Eingriff betreut wurden. Diese Studie zeigte also, dass eine strenge Blutzuckereinstellung einen deutlichen Benefit für die Überlebensrate darstellt.[15, 53]

Die *NICE-SUGAR-Studie* kam jedoch zu anderen Erkenntnissen. In dieser Studie ergab sich für kritisch kranke Patient\*innen, die einem intensivierten Glukoseregime von 80 mg/dl bis 110 mg/dl zugewiesen wurden, kein signifikanter Behandlungsvorteil gegenüber der Gruppe mit konventionellen Blutzuckerzielwerten von 140 mg/dl bis 180 mg/dl. Zudem zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität von 27,5 % gegenüber 25 %. [16, 53] Die intensivierte Gruppe hatte zudem ein um 10- bis 15-fach erhöhtes Risiko für Hypoglykämien.[16]

## 2.4 Empfehlungen der ADA und der ÖDG

Die ADA (American Diabetes Association) und die ÖDG (Österreichische Diabetesgesellschaft) haben aufgrund dieser Ergebnisse die Empfehlung verfasst, eine Insulintherapie bei persistierender Hyperglykämie von mehr als 180 mg/dl zu beginnen und einen Zielbereich von 140 mg/dl bis 180 mg/dl für die Mehrheit der kritisch kranken Patient\*innen anzustreben. [52, 53] Diese Empfehlung wurde auch auf hospitalisierte Patient\*innen ohne kritische Erkrankung ausgeweitet, obwohl es hierzu noch wenig randomisierte Studien gibt, die explizit Blutzuckerwerte bei nicht intensivpflichtigen Patient\*innen beleuchten. Strengere Zielwerte, etwa 110-140 mg/dl, können bei ausgewählten Patient\*innen in Betracht gezogen werden. Hier gibt die ADA als Beispiel intensivpflichtige Patient\*innen nach allgemein- oder herzchirurgischen Eingriffen an. Dieser Versuch einer strengeren Glukosekontrolle sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn diese Werte ohne ein signifikantes Risiko für Hypoglykämien erreicht werden können. [53]

Für das stationäre Management von Blutzuckerentgleisungen bei nicht kritisch kranken Patient\*innen wird ein Zielbereich von 100 mg/dl bis 180 mg/dl empfohlen, sowohl für Personen mit neu aufgetretener Hyperglykämie als auch für Patient\*innen mit bekanntem Diabetes. Glukosewerte über 250 mg/dl können bei terminal erkrankten Patient\*innen mit begrenzter Lebenserwartung akzeptabel sein. Diese Empfehlung stützt sich auf die Annahme, dass in diesen Fällen weniger aggressive Insulinregime zur Minimierung von Glukosurie, Dehydratation und Elektrolytstörungen führen. Weiters wird für die Entscheidung der Insulindosis empfohlen, mehrere Faktoren mit einzubeziehen, wie den Allgemeinzustand der\*des Patient\*in, Veränderungen der Blutzuckerverlaufskurve, den Krankheitsverlauf, den Ernährungsstatus und Medikamente, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen (z. B. Glukokortikoide).[53]

Die Österreichische Diabetes Gesellschaft empfiehlt in ihrer Leitlinie von 2023 für kritisch kranke Patient\*innen einen Blutglukosezielbereich von 140-180 mg/dl. Für ausgewählte Patient\*innen wird ein strengerer Bereich von 110-140 mg/dl empfohlen, wenn dies ohne signifikante Hypoglykämien erreichbar ist. [52] Jedoch wird empfohlen, die Blutzuckerzielwerte je nach Komorbiditäten, Begleitmedikation, Ernährungsstatus und Aufnahmegrund anzupassen.

Für nicht kritisch kranke Patient\*innen wird eine Evaluierung der Ernährung und der antidiabetischen Medikation ab Werten über 140 mg/dl empfohlen. Eine Insulintherapie soll ab Werten über 180 mg/dl gestartet werden, mit einem Zielbereich von 140 mg/dl – 180 mg/dl. [52]

### **3 Die CGM-Studie**

Die in dieser Diplomarbeit behandelte Studie ist eine prospektive Kohortenstudie, bei der Patient\*innen mit Typ 2 Diabetes, die für eine Herzoperation ins LKH Univ. Klinikum Graz stationär aufgenommen wurden, ein CGM-System zur Blutzuckermessung für die Dauer des Aufenthaltes bekamen und deren Blutzuckerzielbereich zwischen 140 mg/dl – 180 mg/dl lag. Die Patient\*innen wurden für 6 Monate nachbeobachtet, um einen Zusammenhang zwischen den CGM-basierten glykämischen Parametern und postoperativen Komplikationen herzustellen.

Die Daten für diese Studie wurden an der Abteilung für Herzchirurgie und der Intensivstation C und D der Universitätsklinik Graz erhoben und an der Kardiometabolischen Trials Unit weiterbearbeitet. Jegliche Follow-up-Kontakte nach dem stationären Aufenthalt mit Studienteilnehmer\*innen erfolgten ebenfalls auf der Kardiometabolischen Trials Unit.

#### **3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK 35-296 ex 22/23) und nach den Vorgaben der Helsinki Deklaration durchgeführt. Patientinnen und Patient\*innen mit bekanntem Diabetes Mellitus Typ 2, die sich im Universitätsklinikum Graz einer herzchirurgischen Operation unterzogen, wurden im Rahmen der stationären Aufnahme an der Abteilung für Herz-Thoraxchirurgie eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Die Eingriffe umfassten koronare Bypass-Operationen, sowie Herzklappenersatz.

Alle Patientinnen und Patient\*innen der Studie wurden ausführlich über die Risiken und den Nutzen aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Da die Studie darauf ausgelegt war, aussagekräftige Daten der kontinuierlich gemessenen Glukosewerte mit den postoperativen Komplikationen zu generieren, wurde zur Schätzung der erforderlichen Stichprobengröße die RABBIT-2-Studie zum Vergleich herangezogen. Diese verglich 2 verschiedene Insulin Regime bei 211 Patientinnen und Patient\*innen nach chirurgischen Eingriffen verschiedener Art, bei 16,6 % Patient\*innen kam es zu einer postoperativen Komplikation. (Wundinfektion, Lungenentzündung, Bakteriämie, Atemversagen, akutes Nierenversagen) Nach Entlassung der Patient\*innen gab es kein weiteres follow up. [37] Aufgrund des 6-monatigen Nachbeobachtungszeitraums war zu erwarten, dass die Ereignisrate etwas höher liegen würde. Es wurde eine ähnliche Komplikationsrate wie bei

der Studie von Umpierrez GE et al für Patient\*innen mit guter und schlechterer glykämischer Kontrolle angenommen. [37] (8,4 % in der Gruppe mit guter glykämischer Kontrolle und 25 % in der Gruppe mit weniger guter glykämischer Kontrolle). Um mit einer Wahrscheinlichkeit von  $80\% \pm 5\%$  einen echten Unterschied erkennen zu können, müssen mindestens 160 Teilnehmer in die Studie aufgenommen werden. Die Studie rekrutiert weiterhin noch Patient\*innen, es handelt sich im Rahmen der Diplomarbeit um eine Subgruppenanalyse, die die Genauigkeit des verwendeten CGM-Sensors mit den blutig gemessenen Glukosewerten untersucht.

Zu den Inklusionskriterien für die Patientinnen gehörten:

- Personen mit Typ-2-Diabetes, entweder unter diätetischer Kontrolle oder unter blutzuckersenkender Behandlung, einschließlich jeglicher oraler Antidiabetika oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten.
- Aufnahme ins Krankenhaus zur Durchführung einer Herzoperation (koronare Bypass-Operation oder Herzklappenersatz)
- Alter zwischen 50 und 80 Jahren (einschließlich beider Altersgrenzen)
- „written informed consent“

Die Exklusionskriterien waren definiert als:

- Typ-1-Diabetes
- Vorbestehende Insulinbehandlung
- Insulinpumpentherapie
- Glukokortikoid Behandlung
- Nierenversagen im Endstadium
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Jegliche psychische Erkrankung, die den Patient\*innen unfähig macht, eine informierte Einwilligung zu geben
- Teilnahme an einer anderen Studie, die die Abläufe dieser Studie beeinträchtigen könnte

### 3.2 Studienkontakte

In dieser prospektiven Kohortenstudie waren 3 Kontakte mit den Probanden geplant. Die ersten beiden fanden im Krankenhaus, bei der Aufnahme und bei der Entlassung. Der dritte Kontakt fand in der Studieneinheit für interdisziplinäre metabolische Medizin statt.

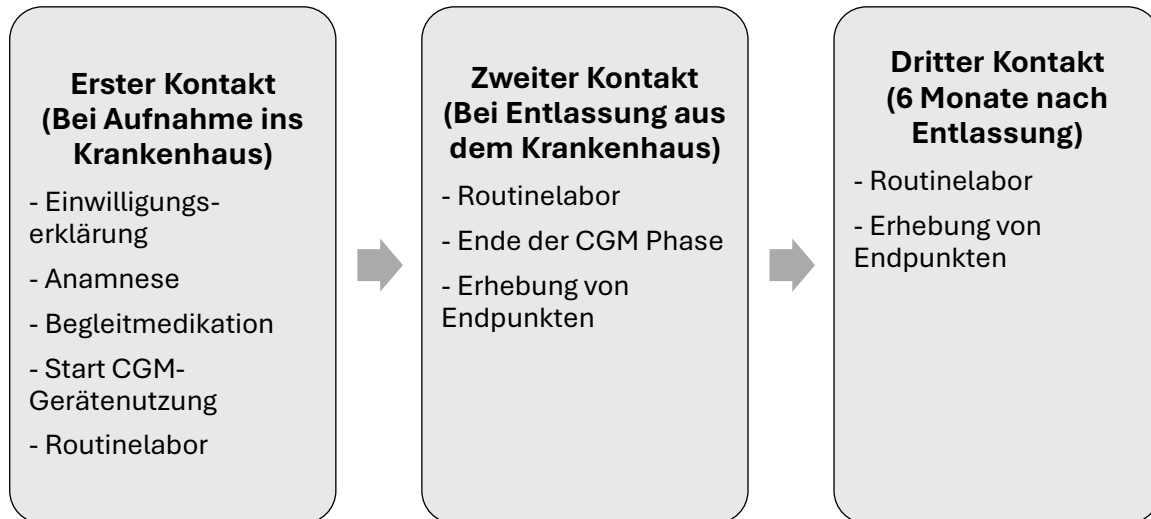


Abbildung 5 Zusammenfassung der Studiendetails

#### *Erster Kontakt:*

Beim ersten Studienkontakt wurden, nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und schriftlicher Einwilligung des Teilnehmers bzw. der Teilnehmerin, Daten zur medizinischen Vorgeschichte und laufenden Behandlung erhoben. Zudem wurden Routine Labordaten erfasst (einschließlich HbA1c, Erythrozytenzahl sowie Leber- und Nierenfunktionsparameter), ebenso wurden Proben für die Biobank entnommen (4 ml Vollblut, 6 ml Serum und 6 ml EDTA-Plasma).

Die Teilnehmenden erhielten für die Dauer ihres stationären Aufenthalts ein Abbott Freestyle Libre-Gerät. (Siehe *Abbildung 5*) Zu Beginn der Studie bekamen die Patient\*innen das Freestyle Libre 1-Gerät (erste Generation) und ab dem 28.10.2024 wurde auf das Freestyle-Libre 2-Gerät (zweite Generation) gewechselt. Insgesamt erhielten 80 Patient\*innen das Libre 1-Gerät und zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Diplomarbeit 22 Patient\*innen das Libre 2-Gerät.

Verlorene oder defekte Sensoren wurden während des Aufenthalts ersetzt. Zudem erhielt jede\*r Teilnehmende ein Mobiltelefon, um die CGM-Daten über die LibreLink-App auszulesen.

Während des stationären Aufenthalts wurden täglich mindestens drei Blutzuckermessungen in Form von Point of Care Messungen durchgeführt, davon eine nüchtern.

*Zweiter Kontakt:*

Vor der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde eine weitere Routineblutabnahme gemacht. Die CGM-Messung wurde beendet, sofern keine medizinische Indikation für eine fortgesetzte Nutzung bestand, die von der österreichischen Krankenversicherung gedeckt werden würde. Stattgefundene Endpunkte während des stationären Aufenthalts wurden dokumentiert.

*Dritter Kontakt:*

Sechs Monate nach der Entlassung wurden die Teilnehmenden zu einem kurzen Besuch in die Interdisziplinäre Studienambulanz für Stoffwechselmedizin für eine weitere Blutabnahme gebeten. Des Weiteren wurden stattgefundene Ereignisse erfasst, sowohl primäre als auch sekundären Endpunkte.

### **3.3 Blutzucker Target**

Gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien [29] wurde ein Blutzucker Zielbereich zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl angestrebt. Eine Insulintherapie wurde spätestens dann eingeleitet, wenn die Blutzuckerwerte 180 mg/dl überschritten. Die Therapieentscheidungen basierten auf den punktuellen (Point-of-Care) Blutzuckermessungen und nicht auf den CGM-Werten.

### 3.4 Endpunkte

Alle unerwünschten Ereignisse wurden im Rahmen des Follow-up-Zeitraums nach den geplanten kardiochirurgischen Eingriffen systematisch erfasst. Die Erhebung erfolgte auf Basis der klinischen Befunde, der Laborwerte und der dokumentierten Krankenhausverläufe. Dabei standen sowohl ein primärer als auch mehrere sekundäre Endpunkte im Fokus.

#### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Outcome-Parameter aus postoperativen Komplikationen. Dazu zählten:

- Wundinfektionen
- Pneumonie
- Wiederaufnahme auf die Intensivstation
- Akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI)
- Wiederaufnahmen ins Krankenhaus - auf die Normalstation

#### Definition der Einzelergebnisse:

- Wundinfektion:  
Eine Infektion, die im Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff steht und innerhalb von 30 Tagen postoperativ im Bereich der Operationsstelle auftritt.
- Akutes Nierenversagen (AKI):  
gemäß den KDIGO-Kriterien [70] definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien:
  1. Anstieg des Serum-Kreatinins (sCr) um  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 Stunden.
  2. Anstieg des sCr auf  $\geq 1,5$ -fachen des Ausgangswertes. (Messung bei Visite 1)
  3. Urinausscheidung  $< 0,5$  ml/kg/h über mindestens 6 Stunden.
- Wiederaufnahme auf die Intensivstation:  
Erneute Verlegung auf die Intensivstation nach bereits erfolgter Verlegung auf eine Normalstation, unabhängig vom Grund der Wiederaufnahme.

- Pneumonie:

Radiologischer Nachweis einer Pneumonie (Röntgen oder CT) in Kombination mit mindestens zwei der folgenden klinischen Kriterien:

- Körpertemperatur  $\geq 38,5$  °C
- Leukozytenzahl  $> 10.000/\mu\text{L}$  oder  $< 4.000/\mu\text{L}$
- Eitriges Sekret
- Nachgewiesene bakterielle oder virale Infektion
- Klinische Zeichen einer Pneumonie in der körperlichen Untersuchung

### **Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte umfassten:

- Zusammengesetzter Endpunkt postoperativer Komplikationen während des initialen Krankenhausaufenthalts (Indexaufenthalt)
- Wundinfektionen gemäß der CDC-Definition [71]
- Dauer des stationären Aufenthalts
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
- 180-Tage-Mortalität
- Auftreten akuter Nierenschädigungen
- Anzahl der Wiederaufnahmen nach Entlassung
- Krankenhausaufenthalte aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, revaskularisierende Eingriffe im klinischen Setting)
- Anzahl letaler Ereignisse
- Glykämische Parameter:
  - **TIR** (Time in Range)
  - **TTR** (Time to Reach target)
  - **TARI, TBR1, TAR2, TBR**
  - Durchschnittlicher Glukosewert
  - Glukosevariabilität

### 3.5 Statistische Methoden

In diesem Einblick der CGM-Studie wurde der Vergleich der Glukosmessung mittels CGM-Geräten und mittels blutiger Kapillarglukosemessung beleuchtet. Die Daten wurden durch mich aus dem Libre Online Tool zusammengesucht und den einzelnen Studienteilnehmer\*innen zugeordnet. Ebenso erhob ich die genau definierten Zeiten prä-, intra- und postoperativ anhand der OP-Berichte: von der Aufnahme bis zu dem Zeitpunkt, der im OP-Bericht als „Schnitt-Zeit“ definiert ist, ist der präoperative Zeitraum, vom Schnitt bis zur „Naht-Zeit“ ist der intraoperative Zeitraum und von dort an bis zur Entlassung des\*der Patienten\*in ist der postoperative Zeitraum.

Die Statistische Auswertung erfolgte durch Faisal Aziz, PhD in dem Programm R Version 4.5.0 Zur Beurteilung der Messgenauigkeit und Übereinstimmung zwischen CGM-Werten und Referenzmessungen wurden mehrere Methoden verwendet: Mit der Bland-Altman-Analyse wurden systematische Abweichungen (Bias) und die Grenzen der Übereinstimmung zwischen den Messmethoden grafisch und quantitativ dargestellt. Die Deming-Regression diente der Ausgleichsberechnung bei Vorhandensein von Messfehlern in beiden Variablen, insbesondere zum Methodenvergleich. Die Clarke Error Grid Analyse klassifizierte Abweichungen in klinisch relevante Zonen (A–E) und bewertete dadurch die potenzielle Auswirkung auf die klinische Entscheidungsfindung. Zur quantitativen Beurteilung der Messabweichung wurden der mittlere absolute Fehler (MAE) sowie die mittlere absolute relative Abweichung (MARD) berechnet, zur Überprüfung der Übereinstimmung der Werte wurde der Lin'sche Konkordanzkoeffizient (CCC) errechnet und mittels t-Test wurde die statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Messmethoden erhoben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Baseline Charakteristiken

Beim Verfassen dieser Arbeit lagen die Daten von 102 Teilnehmenden (N = 102) vor. Tabelle 2 zeigt einen Teil der erhobenen Basisdaten.

<b>Charakteristika</b>	<b>N = 102</b>
<i>Alter, Jahre</i>	67 ± 7
<i>Systolischer Blutdruck, mmHg</i>	135 ± 19
<i>Diastolischer Blutdruck, mmHg</i>	79 ± 10
<i>Männer</i>	83 (81%)
<i>Frauen</i>	19 (19%)
<i>Gewicht, kg</i>	89 ± 16
<i>Größe, cm</i>	174 ± 9
<i>BMI, kg/m<sup>2</sup></i>	29.5 ± 4.4
<i>Raucher</i>	66 (65%)
<i>Rauchjahre</i>	28 ± 16; 25 (15, 40)
<i>Zigaretten - pack-years</i>	37 ± 31; 28 (15, 55)
<i>koronare Bypass-OP</i>	69 (67%)
<i>Herzklappen OP(AKE/MKE/TKE)</i>	16 (16%)
<i>Kombinierte Herzklappen und Bypass Operation</i>	17 (17%)
<i>KHK Grad 1</i>	10 (11%)
<i>KHK Grad 2</i>	10 (11%)
<i>KHK Grad 3</i>	68 (77%)
<i>Hypertonie</i>	94 (92%)
<i>Hypercholesterinämie</i>	88 (86%)
<i>Metformin</i>	77 (75%)
<i>SGLT2 Inhibitoren</i>	60 (59%)

Tabelle 2 Basisdaten AKE - Aortenklappenersatz; MKE - Mitralklappenersatz; TKE - Trikuspidalklappenersatz

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer\*innen betrug  $67 \pm 7$  Jahre. Der mittlere systolische Blutdruck lag bei  $135 \pm 19$  mmHg, der diastolische bei  $79 \pm 10$  mmHg. Mit 83 Probanden (81 %) überwog der männliche Anteil deutlich gegenüber dem weiblichen Anteil mit 19 (19 %). Das durchschnittliche Körpergewicht betrug  $89 \pm 16$  kg bei einer Körpergröße von  $174 \pm 9$  cm, was einem mittleren BMI von  $29,5 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> entsprach. 66 Teilnehmende (65 %) waren aktuell Raucher, sie hatten im Mittel  $28 \pm 16$  Raucherjahre zurückgelegt (Median 25; IQR 15-40) und wiesen  $37 \pm 31$  Packungsjahre/Pack Years auf (Median 28; IQR 15-55). Eine Herzklappenoperation hatten 16 Personen (16 %) und 69 (67 %) unterzogen sich einer koronaren Bypass-Operation (CABG). Eine Operation, bei der eine Herzklappe ersetzt wurde und ein koronarer Bypass gesetzt wurde, hatten 17 (17 %). In Bezug auf Vorerkrankungen hatten 10 (11 %) eine koronare Herzerkrankung (KHK) Grad 1, 10 (11 %) Grad 2 und 68 (77 %) der Betroffenen Grad 3. Arterielle Hypertonie war bei 94 (92 %) dokumentiert und eine Hypercholesterinämie bei 88 (86 %) der Proband\*innen. Alle Proband\*innen hatten Typ 2 Diabetes (Einschlusskriterium) und 77 (75 %) davon hatten eine Therapie mit Metformin und 60 (59 %) eine mit SGLT2-Hemmern.

## 4.2 CGM-Ergebnisse

Tabelle 3 zeigt die gesammelten Glukose Daten, die mit dem Freestyle-Libre-Gerät von den ersten 102 Patient\*innen präoperativ und postoperativ gemessen wurden. Der präoperative Zeitraum beinhaltet alle gemessenen Werte, die von der Aufnahme bis zu dem Zeitpunkt, der im Operationsprotokoll als „Schnittzeit“ dokumentiert wurde. Der postoperative Zeitraum beinhaltet alle gemessenen Werte ab dem Zeitpunkt, der im Operationsprotokoll als „Nahtzeit“ dokumentiert wurde bis zur Entlassung der Patienten\*innen.

<b>CGM-Metrik</b>	<b>Präoperativ (Mean ± SD)</b>	<b>Postoperativ (Mean ± SD)</b>	<b>P-Wert</b>
Durchschnittlicher Glukosewert(mg/dl)	146.5 ± 38.0	142.6 ± 22.6	0.739
TiR 70-180 (%)	76.2 ± 22.5	82.3 ± 14.5	0.010
TbR <70 (%)	3.0 ± 11.3	0.9 ± 2.4	0.156
TaR >180 (%)	20.9 ± 22.2	16.8 ± 14.9	0.172
TaR >250 (%)	5.6 ± 11.5	2.1 ± 4.1	0.001
SD-Glukose (mg/dl)	38.4 ± 14.6	34.5 ± 11.0	0.001
CV-Glukose (%)	26.0 ± 6.6	24.0 ± 5.6	0.002
ADRR	19.7 ± 9.8	14.4 ± 6.3	<0.001
COGI	80.7 ± 15.7	86.3 ± 9.8	0.003
GRI	26.8 ± 25.6	17.4 ± 14.3	<0.001
IGC	1.8 ± 2.8	1.0 ± 0.7	0.001
M Wert	20.5 ± 22.8	14.9 ± 10.7	0.034
SDtz (mg/dl)	31.3 ± 13.7	18.1 ± 7.9	<0.001
SDwsh (mg/dl)	7.5 ± 2.1	4.9 ± 1.2	<0.001

Tabelle 3 CGM - Daten. TbR <70 - Time below Range: Anteil der Zeit mit Glukosewerten unter 70 mg/dl; TiR 70-180 - Time in Range: Anteil der Zeit mit Glukosewerten zwischen 70-180 mg/dl; TaR >180 / >250 - Time above Range: Anteil der Zeit mit Glukosewerten über 180 bzw. 250 mg/dl; SD - Standardabweichung; CV - Variationskoeffizient (SD/Mittelwert × 100); ADRR - Average Daily Risk Range (tägliches Risiko für Hypo-/Hyperglykämien); COGI - Continuous Overall Glucose Indicator (Gesamtindikator für Glukosekontrolle); GRI - Glycemic Risk Index (glykämischer Risikoindex); IGC - Index of Glycemic Control (Kontrollgüte der Glukose); M Wert - Maß für Abweichung vom Normbereich; SDtz - Glukose-Standardabweichung nach Tageszeit; SDwsh - Schwankung innerhalb gleicher Tageszeiten an verschiedenen Tagen (within same hour);

Der durchschnittliche Glukosewert der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) war in der prä- und postoperativen Phase sehr ähnlich, und es ergab sich keine signifikante Veränderung (**Mean glucose**: präoperativ  $146,5 \pm 38,0$  mg/dl vs. postoperativ  $142,6 \pm 22,6$  mg/dl;  $p = 0,739$ ). Dies deutet darauf hin, dass sich der mittlere Glukosespiegel vor und nach der Operation nicht wesentlich verändert hat.

Deutlichere Unterschiede zeigten sich jedoch in Bezug auf die Schwankungen der Glukosewerte. Die Standardabweichung der Glukosewerte (**SD glucose**) verringerte sich signifikant von der präoperativen zu postoperativen Phase (von  $38,4 \pm 14,6$  auf  $34,5 \pm 11,0$  mg/dl;  $p = 0,001$ ), ebenso wie der Variationskoeffizient (**CV glucose**) ( $p = 0,002$ ).

Auch die Risikobewertungen verbesserten sich postoperativ: Die Average Daily Risk Range (**ADRR**), ein Maß für das tägliche Risiko hypo- oder hyperglykämischer Entgleisungen, sank signifikant ( $p < 0,001$ ). Ebenso reduzierten sich sowohl der Glukose Risk Index (**GRI**) als auch der Index of Glycemic Control (**IGC**) signifikant ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,001$ ), während sich der Continuity of Glucose Index (**COGI**), der für stabile Glukoseverläufe steht, signifikant verbesserte ( $p = 0,003$ ).

Im Hinblick auf die zeitliche Verteilung der Werte im Zielbereich war postoperativ ein signifikanter Anstieg der Time in Range (**TiR 70-180 mg/dl**; von  $76,2$  % auf  $82,3$  %;  $p = 0,01$ ) begleitet von einer Reduktion der Zeit unter dem Zielbereich (**TbR < 70mg/dl**; von  $3$  % auf  $0,9$  %  $p = 0,156$ ), der Zeit über dem Zielbereich (**TaR > 180mg/dl**; von  $20,9$  % auf  $16,8$  %;  $p = 0,172$ ) und einer deutlichen Reduktion im Bereich gravierender Hyperglykämien (**TaR > 250 mg/dl**; von  $5,6$  % auf  $2,1$  %;  $p = 0,001$ ).

Auch die zeitbezogene Glukosevariabilität nahm signifikant ab. So sank die Standardabweichung nach Tageszeit (**SDtz**), die die Schwankung der Glukosewerte zu bestimmten Uhrzeiten innerhalb eines Tages beschreibt, deutlich (von  $31,3 \pm 13,7$  auf  $18,1 \pm 7,9$  mg/dl;  $p < 0,001$ ). Dies weist auf einen gleichmäßigeren Glukoseverlauf über den Tag hin. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Abnahme der Standardabweichung innerhalb gleicher Uhrzeiten über die Woche hinweg (**SDwsh**) (von  $7,5 \pm 2,1$  auf  $4,9 \pm 1,2$  mg/dl;  $p < 0,001$ ). Ein niedriger SDwsh-Wert deutet auf eine verbesserte Stabilität der Glukosewerte zu denselben Tageszeiten an verschiedenen Wochentagen hin, was auf eine konsistentere glykämische Kontrolle im Wochenverlauf hindeutet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Glukosekontrolle nach der Operation deutlich besser war, obwohl sich der durchschnittliche Glukosewert nicht verändert hatte. Besonders die Reduktion der Glukosevariabilität und des Risikoprofils spricht für eine deutlich verbesserte glykämische Situation der untersuchten Patient\*innen im postoperativen Verlauf.

### 4.3 CGM vs. POCT

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden auch die blutig gemessenen Glukosedaten (POCT) mit den CGM-Daten verglichen, um die Genauigkeit und eine etwaige systematische Abweichung der CGM-basierten Glukosemessung von der blutigen Messung zu untersuchen. Aufgrund einer zu eingeschränkten Datenmenge im präoperativen Zeitraum wurden die Vergleiche der Datenpunkte auf den postoperativen Zeitraum beschränkt. Im postoperativen Zeitraum standen 1076 Datenpaare zur Verfügung

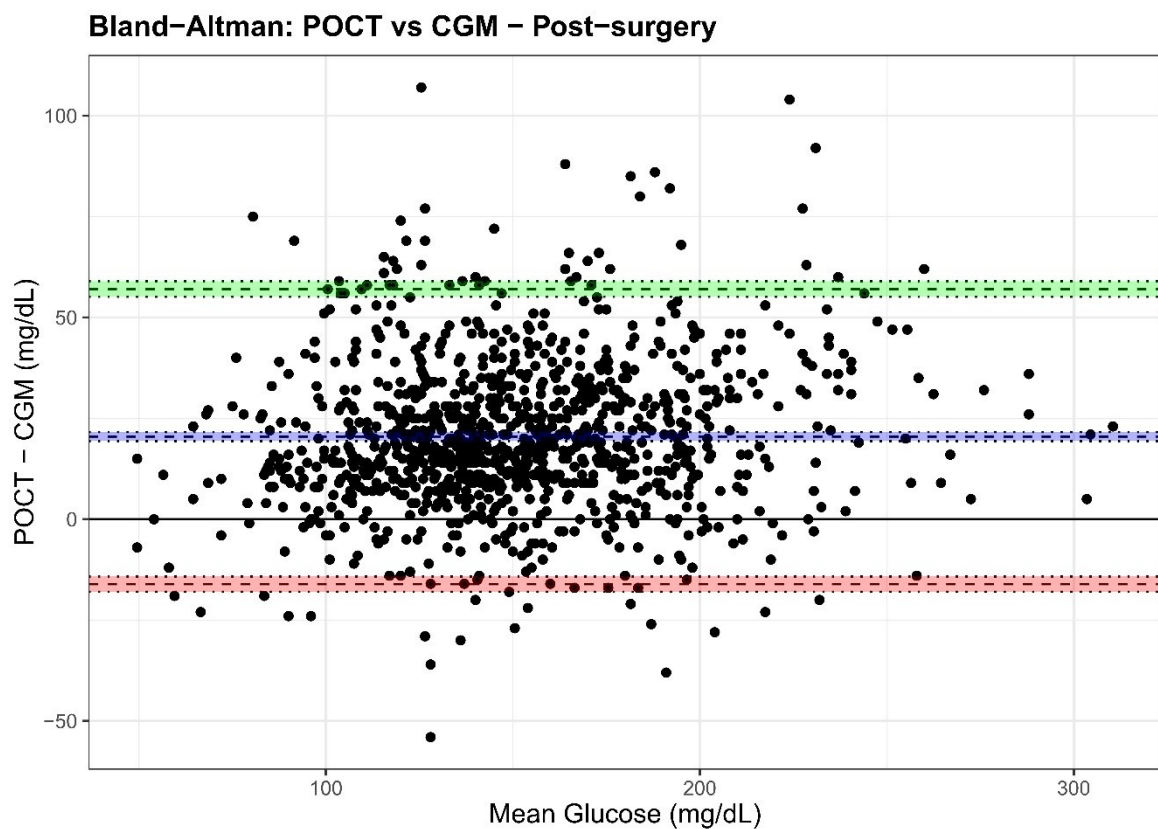


Abbildung 6 Bland Altman Plot: Vergleich CGM-Werte mit POCT-Messungen postoperativ

Abbildung 6 zeigt die Abweichung der kontinuierlichen Glukosemessungen (CGM) im Vergleich zu den blutigen POCT-Messungen im postoperativen Verlauf als Bland-Altman-Plot. Bei den 1076 Messwertpaaren liegt die durchschnittliche Abweichung der CGM-Daten bei  $-20,5$  mg/dL (95 %-Konfidenzintervall:  $-21,6$  bis  $-19,4$ ), was auf eine systematische Unterschätzung der Glukosewerte durch das CGM-System hinweist. Die Grenzen der Übereinstimmung reichen von  $-57,1$  mg/dL bis  $+16,1$  mg/dL.

Die mittlere absolute Differenz (MARD) beträgt  $22,5$  mg/dL, während der mittlere relative Fehler (MAE) bei  $14,1$  % liegt. Der Lin'sche Konkordanzkorrelationskoeffizient (CCC) von  $0,78$  (95 %-KI:  $0,77-0,81$ ) weist trotz systematischer Abweichung auf eine gute Übereinstimmung hin. Ein t-Test bestätigt die statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Messmethoden ( $p < 0,001$ ).

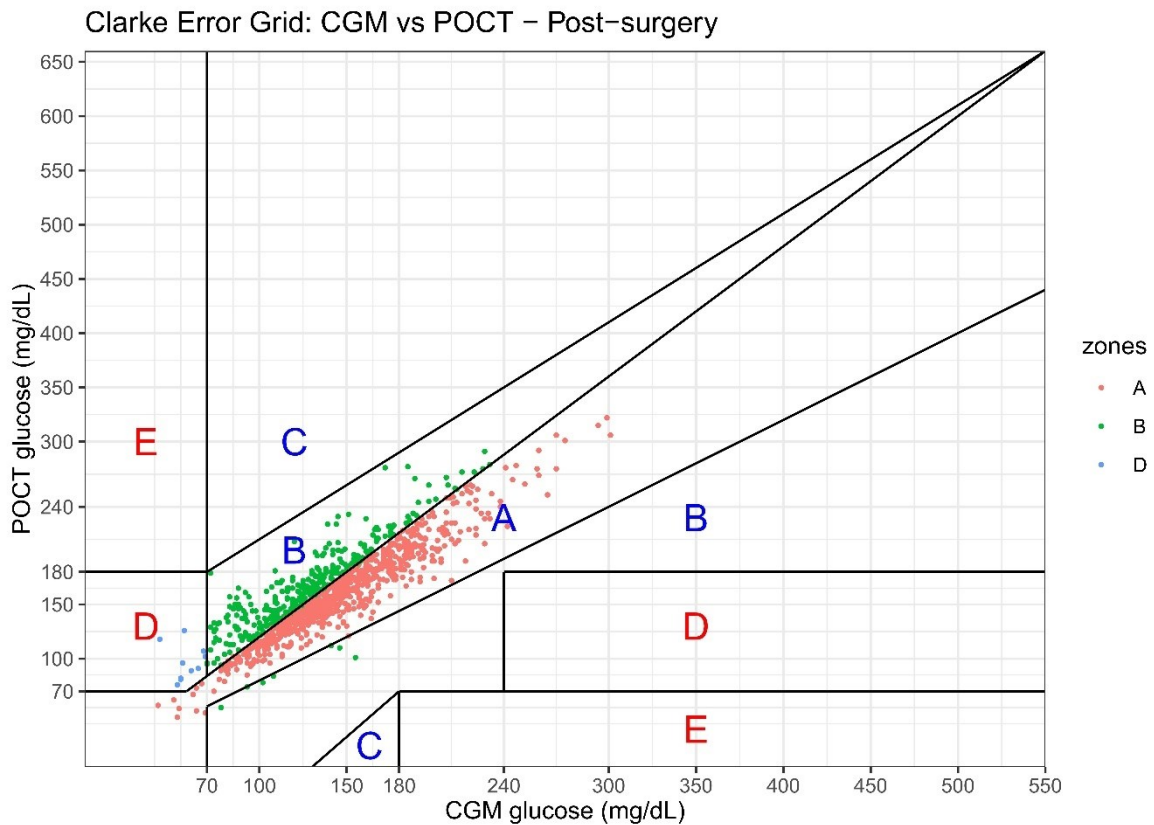


Abbildung 7 Clark Error Grid: CGM vs POCT-Messungen postoperativ

Im Clarke Error Grid (Abbildung 7) sieht man die klinische Relevanz der Abweichungen zwischen CGM- und POCT-Glukosewerten. Im vorliegenden Diagramm zeigt sich, dass der Großteil der CGM-Messungen in den Zonen A und B liegt. Dies bedeutet, dass die CGM-Systeme entweder klinisch äquivalente Werte lieferten (Zone A) oder geringfügige Abweichungen aufweisen, die keine oder nur minimale Auswirkungen auf therapeutische Entscheidungen hätten (Zone B). Die nahezu vollständige Abwesenheit von Punkten in den Zonen C, D oder E zeigt, dass schwerwiegende Fehlklassifikationen oder potenziell gefährliche Fehlentscheidungen durch CGM in diesem Kontext selten wären. Damit demonstriert das Clarke Error Grid eine insgesamt hohe klinische Verlässlichkeit der CGM-Messungen im Vergleich zu den POCT-Messungen im postoperativen Setting.

## 5 Diskussion

### 5.1 Fazit der Ergebnisse

Die in 4.2 gezeigten Ergebnisse der CGM-Daten haben eine deutliche Verbesserung der glykämischen Kontrolle im postoperativen Setting ergeben, erkennbar an der Erhöhung der TiR 70-180 mg/dl (von 76,2 % auf 82,3 %;  $p = 0,01$ ) begleitet von einer Reduktion der Zeit unter dem Zielbereich (TbR < 70 mg/dl; von 3 % auf 0,9 %;  $p = 0,156$ ), der Zeit über dem Zielbereich (TaR > 180 mg/dl; von 20,9 % auf 16,8 %;  $p = 0,172$ ) und einer deutlichen Reduktion im Bereich gravierender Hyperglykämien (TaR > 250 mg/dl; von 5,6 % auf 2,1 %;  $p = 0,001$ ). Dies könnte daran liegen, dass postoperativ die Patient\*innen meist auf der Intensivstation betreut wurden und hier wahrscheinlich häufigere POCT-Messungen stattfanden. Dadurch erhöhte sich vermutlich die Frequenz der Kontrollen, was zu häufigeren Therapieanpassungen führen würde. Hyper- und Hypoglykämien könnten dadurch frühzeitig abgefangen worden sein und auch die Einhaltung des Zielbereichs könnte dadurch häufiger überwacht worden sein. Ein weiterer Grund für die geringe Variabilität im postoperativen Zeitraum könnte die geringe Mahlzeitenzufuhr in dieser Zeit sein. Mehrere hochkalorische Mahlzeiten würden wahrscheinlich zu stärkeren Schwankungen führen.

Der Vergleich der postoperativen CGM-Daten mit den POCT-Werten von 102 Patient\*innen (1076 Datenpaare) nach herzchirurgischen Eingriffen ergab eine mittlere absolute Differenz von 22,5 mg/dl, während der mittlere relative Fehler bei 14,1 % lag. Im Schnitt lag die Messung um -20,5 mg/dl unter der POCT-Messung. Im Vergleich dazu wurden bei der in Kapitel 1.5 erwähnten Studie von Gu J ZhaoZ et al. [64] 86 Patient\*innen nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht und es gab einen Vergleich von 435 Datenpaaren. Zu unterscheiden ist auch noch, dass in der Studie von Gu J ZhaoZ et al. nur 26,7 % der Proband\*innen einen bekannten T2D hatten und dies bei unserer Studie ein Einschlusskriterium war. Der Glukosezielbereich war der gleiche mit 70 mg/dl bis 180 mg/dl. Die Abweichungen des Freestyle-Libre-Systems lagen bei 18,2 % gegenüber venösen Messungen und die mittlere Abweichung betrug +31,87 mg/dl. Bei unserem Vergleich war die Übereinstimmung der gemessenen Werte also höher mit einer mittleren relativen Fehler von 14,1 % jedoch lag die mittlere Abweichungen unseren Messungen unter der venösen Messung mit -20,5 mg/dl.

Daten des Dexcom-G6-Geräts lieferten bei der Studie von Sweeney AT, Pena S, Sandeep J, et al. [65] Ergebnisse mit einem mittleren Unterschied der Messergebnisse von  $14,8\% \pm 13,5\%$  im Vergleich zu den Fingerstichmessungen, also recht ähnlich wie bei unseren Ergebnissen des Freestyle-Libre-Geräts. Die Studie von Insler SR, Wakefield B, Debs A, et al [67] ergab eine mittlere Abweichung der Dexcom G6Pro-Messungen von etwa  $21\%$  wobei nahezu alle Werte in der Zone A und B des Clark Error Grids lagen. Es lässt sich also sagen, dass im Vergleich zu den erwähnten Studien eine gute Übereinstimmung zwischen den automatisch gemessenen CGM-Werten und den POCT-Werten besteht. Auf die große Genauigkeit weist auch der Clark Error Grid (Abbildung 5) hin, bei dem fast alle Werte im Bereich A und B liegen.

## 5.2 Vorteile und Limitationen

Der frühzeitige Blick auf die Datenlage der Studie *Continuous glucose monitoring in people with type 2 diabetes undergoing cardiac surgery - a cohort trial* zeigt, dass mit einer angestrebten Patient\*innenzahl von 160 eine vergleichsweise große Kohorte untersucht wird, im Vergleich zu anderen Arbeiten, die nur 29, 36 oder 86 Patient\*innen eingeschlossen hatten.[64, 66, 67] Zudem bietet der Follow-up-Zeitraum von sechs Monaten eine deutlich längere Beobachtungsdauer als viele bisherige Studien, die meist nur den unmittelbaren postoperativen Verlauf abbildeten. Dadurch könnten auch Erkenntnisse über die Langzeitfolgen von Blutzuckerentgleisungen sowie über den Effekt von prä-, intra- und postoperativen Hyper- und Hypoglykämien nach kardiochirurgischen Eingriffen gewonnen werden. Im Vergleich dazu waren bei den bisher erwähnten Studien die Studienpopulationen meist kleiner oder der Beobachtungszeitraum kürzer. [15, 16, 64, 66, 67]

Eine Limitation der Studie besteht darin, dass die vorgesehenen Zeitfenster zum Auslesen der CGM-Daten nicht immer eingehalten werden konnten – insbesondere im Zeitraum der Operationen. Dies führte vermehrt zu Lücken in der Aufzeichnung der Glukosewerte, da die Glukosedaten jeweils nur für einen Zeitraum von acht Stunden gespeichert werden konnten. Das führte dazu, dass häufig die intraoperativen Daten des Freestyle Libre Geräts fehlten. In der Aufschlüsselung (Tabelle 2) wurden deswegen nur die Glukosewerte des prä- und postoperativen Abschnitts analysiert. Es bleibt abzuwarten, ob im weiteren Verlauf ausreichend intraoperative Glukosedaten vorliegen werden, um belastbare Aussagen treffen zu können.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass für die Analyse der Genauigkeit der CGM-Daten aktuell zu wenige präoperative POCT-Messungen vorhanden waren, sodass für die Analyse die vollständige Rekrutierung der Kohorte abgewartet werden muss.

### 5.3 Weiterführende Gedanken

Messungen des Blutzuckers mithilfe von CGM-Systemen werden immer genauer und bieten einen hohen Grad an Patient\*innenzufriedenheit. [72] Mit der verbesserten Messgenauigkeit könnte bald der Punkt erreicht werden, wo automatisierte Messungen zusätzlich zu den blutigen Glukosemessungen ein wichtiges Instrument für die Blutzuckerkontrolle darstellen. Dies wäre vor allem im stationären und im postoperativen Setting eine immense Erleichterung. Hierbei wäre es jedoch von großem Vorteil, wenn die gemessenen Daten direkt an die elektronische Fieberkurve gesendet werden würden. Ein mögliches Szenario wäre ein Monitoring des Glukosespiegels hauptsächlich mit CGM sowie ergänzende kapilläre, blutige Messungen bei Unsicherheiten oder spezifischen Fragestellungen.

Abgesehen von der Patient\*innenzufriedenheit könnte der Einsatz von CGM-Systemen sicher auch die glykämische Kontrolle verbessern. Das Clarke-Error-Grid hat gezeigt, dass fast alle Werte im Bereich A oder B liegen und somit keine klinisch relevante Abweichung bei Therapieentscheidung liefern würden.

Diese Erkenntnis, in Kombination mit dem deutlichen Vorteil eines kontinuierlichen, zentralen Monitorings im stationären Setting mit Alarmfunktion bei signifikanten Abweichungen der Glukosekurve in hypo- bzw. hyperglykämische Bereiche, lässt erahnen, dass eine Einbindung der CGM-Systeme zu einer verbesserten glykämischen Einstellung führen würde.

Darüber hinaus könnten intraoperative Messungen, die im Verlauf dieser Studie noch erhoben werden, Aufschluss über das Glukoseverhalten in Situationen mit großen Volumenschwankungen und Medikamentengaben liefern, was für die sichere Verwendung dieser technischen Tools im intensivmedizinischen Bereich wichtig wäre.

Diese Studie trägt zur Datenbasis bei, um die Zulassung eines CGM-Systems für den klinischen Alltag in Zukunft zu ermöglichen.

CGM-Systeme mit Alarmfunktion führen voraussichtlich zu einer erhöhten Alarmfrequenz im Vergleich zu herkömmlichen blutigen Messungen, die beispielsweise nur dreimal täglich durchgeführt werden. Da kontinuierliche Glukosemessungen wahrscheinlich nahezu alle Glukosefluktuationen erfassen, bleiben kurzfristige Schwankungen seltener unentdeckt. Hier ist die Auswirkung auf die Ressourcen der Pflege noch unklar, wenn die Frequenz der blutigen Messungen zwar sinkt, die Anzahl der Alarme jedoch steigt.

Ein weiteres potenzielles Problem stellt die Einbindung der CGM-Systeme in das Krankenhaussystem dar. Die meisten CGM-Systeme nutzen eine Cloud-basierte Speicherung der Daten., dies ist im privaten Setting kein Problem, da die Nutzer\*innen der Verarbeitung und Speicherung ihrer Daten zustimmen. Im klinischen Setting ist dies aber wahrscheinlich nicht so einfach in Anbetracht der strengen Datenschutzvorschriften. Ein möglicher Weg der Datenübertragung vom Gerät über die Cloud bis zum Krankenhaus-IT-System wird in dieser Form wahrscheinlich nicht umsetzbar sein.

## Literaturverzeichnis

- [1] Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, *et al.* The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25(21): 1880–90  
[<https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>][PMID: 15522466]
- [2] Saely CH, Drexel H, Sourij H, *et al.* Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. *Atherosclerosis* 2008; 199(2): 317–22  
[<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.020>][PMID: 18187138]
- [3] Sourij H, Saely CH, Schmid F, *et al.* Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J* 2010; 31(13): 1583–90  
[<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq099>][PMID: 20436047]
- [4] Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 2023; 135(Suppl 1): 7–17.
- [5] McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1518–24  
[<https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1518>][PMID: 12716815]
- [6] Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 99(2): 319-24, table of contents [<https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000121769.62638.EB>][PMID: 15271698]
- [7] Xiong X, Chen D, Cai S, Qiu L, Shi J. Association of intraoperative hyperglycemia with postoperative composite infection after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A retrospective cohort study. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1060283  
[<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1060283>][PMID: 36712254]
- [8] Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, *et al.* Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 823–8 [PMID: 17229943]

- [9] Davis G, Fayfman M, Reyes-Umpierrez D, *et al.* Stress hyperglycemia in general surgery: Why should we care? *J Diabetes Complications* 2018; 32(3): 305–9 [https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.010][PMID: 29273446]
- [10] Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, *et al.* Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4): 1045–52 [https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00143-5][PMID: 10320249]
- [11] 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S244-S253 [https://doi.org/10.2337/dc22-S016][PMID: 34964884]
- [12] Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, *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 [https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.02.091][PMID: 18805264]
- [13] Keikawus Arasteh, Hanns-Wolf Baenkler, Christiane Bieber u.a. *Innere Medizin: 1060 Abbildungen. 3., überarb. Aufl.* Stuttgart: Thieme 2013.
- [14] Munk JK, Lind BS, Jørgensen HL. Change in HbA1c concentration as decision parameter for frequency of HbA1c measurement. *Scand J Clin Lab Invest* 2019; 79(5): 320–4 [https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1622032][PMID: 31140320]
- [15] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1359–67 [https://doi.org/10.1056/NEJMoa011300][PMID: 11794168]
- [16] Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283–97 [https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625][PMID: 19318384]
- [17] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, *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 [https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3][PMID: 34590174]
- [18] Kietaihl A-T, Huber J, Clodi M, Abrahamian H, Ludvik B, Fasching P. Positionspapier: Operation und Diabetes mellitus (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 2023; 135(Suppl 1): 256–71 [https://doi.org/10.1007/s00508-022-02121-z][PMID: 37101047]

- [19] Turgeon RD, Koshman SL, Youngson E, Pearson GJ. Association Between Hemoglobin A1c and Major Adverse Coronary Events in Patients with Diabetes Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Pharmacotherapy* 2020; 40(2): 116–24 [https://doi.org/10.1002/phar.2359]
- [20] Galindo RJ, Migdal AL, Davis GM, *et al.* Comparison of the FreeStyle Libre Pro Flash Continuous Glucose Monitoring (CGM) System and Point-of-Care Capillary Glucose Testing in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal-Bolus Insulin Regimen. *Diabetes Care* 2020; 43(11): 2730–5 [https://doi.org/10.2337/dc19-2073][PMID: 32641372]
- [21] Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Aust Fam Physician* 2012; 41(6): 391–3 [PMID: 22675678]
- [22] 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025; 48(Supplement\_1): S27-S49 [https://doi.org/10.2337/dc25-S002][PMID: 39651986]
- [23] Rhee MK, Ho Y-L, Raghavan S, *et al.* Random plasma glucose predicts the diagnosis of diabetes. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219964 [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219964][PMID: 31323063]
- [24] Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 477–91 [https://doi.org/10.2147/DMSO.S39093][PMID: 24348061]
- [25] Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(4): 222–32 [https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.15][PMID: 26893262]
- [26] Kaser S, Sourij H, Clodi M, Schneeweiß B, Laggner AN, Luger A. Therapie der akuten diabetischen Stoffwechsellntgleisungen bei Erwachsenen (Update 2023) : Hyperglykämisch-hyperosmolare und ketoazidotische Stoffwechsellntgleisung. *Wien Klin Wochenschr* 2023; 135(Suppl 1): 237–41.
- [27] Schade DS, Eaton RP. Pathogenesis of diabetic ketoacidosis: a reappraisal. *Diabetes Care* 1979; 2(3): 296–306 [https://doi.org/10.2337/diacare.2.3.296][PMID: 116831]
- [28] Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme 2009.

- [29] Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE, Fritsch M. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 2023; 135(Suppl 1): 106–14.
- [30] Sivakumar P, Moonishaa TM, George N. Study of glyceimic gap in hyperglycemic emergencies of type 2 diabetes mellitus. *Int J Res Med Sci* 2018; 6(4): 1151 [https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20181006]
- [31] Gouni-Berthold I, Krone W. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. *Med Klin (Munich)* 2006; 101 Suppl 1: 100–5 [PMID: 16802531]
- [32] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287(19): 2570–81 [https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2570][PMID: 12020339]
- [33] Reddy Mallimala P, Shah K, Mirchandani M, Sharma K. Determinants and Stratification of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus* 2023; 15(8): e44348 [https://doi.org/10.7759/cureus.44348][PMID: 37779807]
- [34] Clodi M, Saely CH, Hoppichler F, *et al.* Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 2023; 135(Suppl 1): 201–6.
- [35] Kumar S, Kumar VA, Kumar N, Baranwal RK, Kumar VR, Singh M. Coronary atherosclerosis -- a postmortem histopathological study. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113(4): 217–9 [https://doi.org/10.4149/bll\_2012\_050][PMID: 22502752]
- [36] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung, Version 7.0. 2024. register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004.
- [37] Ouyang Z, Zhong J, Shen J, Zeng Y. The cell origins of foam cell and lipid metabolism regulated by mechanical stress in atherosclerosis. *Front Physiol* 2023; 14: 1179828 [https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1179828][PMID: 37123258]
- [38] Gui Y, Zheng H, Cao RY. Foam Cells in Atherosclerosis: Novel Insights Into Its Origins, Consequences, and Molecular Mechanisms. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 845942 [https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.845942][PMID: 35498045]

- [39] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44(38): 3720–826 [https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191][PMID: 37622654]
- [40] Hemingway H, Fitzpatrick NK, Gnani S, *et al.* Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study. *Can J Cardiol* 2004; 20(3): 305–9 [PMID: 15054509]
- [41] Haase R, Schlattmann P, Gueret P, *et al.* Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2019; 365: 11945 [https://doi.org/10.1136/bmj.11945][PMID: 31189617]
- [42] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Computertomografie-Koronarangiografie mit oder ohne funktionelle Beurteilung zur Diagnose einer chronischen koronaren Herzkrankheit. Abschlussbericht. Projekt: D22-01. Version 1.1. 2023 (IQWiG-Berichte; 1570); 2025 [cited 2025 July 13] Available from: URL: <https://www.iqwig.de/projekte/d22-01.html>.
- [43] Booth J, Clayton T, Pepper J, *et al.* Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008; 118(4): 381–8 [https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739144][PMID: 18606919]
- [44] Head SJ, Milojevic M, Daemen J, *et al.* Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018; 391(10124): 939–48 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-9][PMID: 29478841]
- [45] Carpenter DL, Gregg SR, Xu K, Buchman TG, Coopersmith CM. Prevalence and Impact of Unknown Diabetes in the ICU. *Crit Care Med* 2015; 43(12): e541-50 [https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001353][PMID: 26465219]
- [46] Swanson CM, Potter DJ, Kongable GL, Cook CB. Update on inpatient glycemic control in hospitals in the United States. *Endocr Pract* 2011; 17(6): 853–61 [https://doi.org/10.4158/EP11042.OR][PMID: 21550947]
- [47] McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the

- hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 810–5  
[<https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.810>][PMID: 15793178]
- [48] Frisch A, Chandra P, Smiley D, *et al.* Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care* 2010; 33(8): 1783–8 [<https://doi.org/10.2337/dc10-0304>][PMID: 20435798]
- [49] Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37(12): 3001–9  
[<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b083f7>][PMID: 19661802]
- [50] Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(12): 1471–8 [<https://doi.org/10.4065/78.12.1471>][PMID: 14661676]
- [51] Bruno A, Gregori D, Caropreso A, Lazzarato F, Petrinco M, Pagano E. Normal glucose values are associated with a lower risk of mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2209–10 [<https://doi.org/10.2337/dc08-0672>][PMID: 18716050]
- [52] Mader JK, Brix JM, Aberer F, *et al.* Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 2023; 135(Suppl 1): 242–55  
[<https://doi.org/10.1007/s00508-023-02177-5>][PMID: 37101046]
- [53] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, *et al.* 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S267-S278  
[<https://doi.org/10.2337/dc23-S016>][PMID: 36507644]
- [54] Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 155–7 [<https://doi.org/10.2337/dc16-2215>][PMID: 27872155]
- [55] Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32(6): 1119–31  
[<https://doi.org/10.2337/dc09-9029>][PMID: 19429873]
- [56] Lukács A. Continuous glucose monitoring (CGM): technological advancement in diabetes management. *Egészségtudományi Közlemények* 2024; 14(2): 11–8  
[<https://doi.org/10.32967/etk.2024.024>]

- [57] Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(Suppl 2): S2-3-S2-13 [https://doi.org/10.1089/dia.2015.0417][PMID: 26784127]
- [58] Sun T, Liu J, Chen CJ. Calibration algorithms for continuous glucose monitoring systems based on interstitial fluid sensing. *Biosens Bioelectron* 2024; 260: 116450 [https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116450][PMID: 38843770]
- [59] Yamada E, Nakajima Y, Horiguchi K, Okada S, Yamada M. Assessment of factors associated with improved glycemic control after switching from intermittently scanned to real-time continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 1 diabetes. *Endocr J* 2023; 70(12): 1187–93 [https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ23-0125][PMID: 37766568]
- [60] Welsh JB, Zhang X, Puhr SA, *et al.* Performance of a Factory-Calibrated, Real-Time Continuous Glucose Monitoring System in Pediatric Participants With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13(2): 254–8 [https://doi.org/10.1177/1932296818798816][PMID: 30198331]
- [61] Nagl K, Bozic I, Berger G, *et al.* Time in Range in Children with Type 1 Diabetes before and during a Diabetes Camp—A Ceiling Effect? *Children* 2022; 9(12): 1951 [https://doi.org/10.3390/children9121951]
- [62] Schierenbeck F, Franco-Cereceda A, Liska J. Accuracy of 2 Different Continuous Glucose Monitoring Systems in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(1): 108–16 [https://doi.org/10.1177/1932296816651632][PMID: 27257168]
- [63] Dexcom. Dexcom G6 CGM System; 2025 [cited 2025 June 23] Available from: URL: <https://www.dexcom.com/de-DE/de-dexcom-g6-cgm-system>.
- [64] Gu J, Zhao Z, Li H, *et al.* Accuracy of Freestyle Libre continuous glucose monitoring system in critically ill patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2025; 20(1): 75.
- [65] Sweeney AT, Pena S, Sandeep J, *et al.* Use of a Continuous Glucose Monitoring System in High-Risk Hospitalized Noncritically Ill Patients With Diabetes After Cardiac Surgery and During Their Transition of Care From the Intensive Care Unit During COVID-19: A Pilot Study. *Endocr Pract* 2022; 28(6): 615–21 [https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.001][PMID: 35276324]

- [66] Torre T, Schlotterbeck H, Ferraro F, *et al.* Continuous Glucose Monitoring System After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Feasibility Study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2024; 32(4): 179–85 [PMID: 38504616]
- [67] Insler SR, Wakefield B, Debs A, *et al.* Continuous Glucose Monitoring Using the Dexcom G6 in Cardiac Surgery During the Postoperative Period. *Endocr Pract* 2024; 30(7): 610–5 [PMID: 38692488]
- [68] Davis GM, Spanakis EK, Migdal AL, *et al.* Accuracy of Dexcom G6 Continuous Glucose Monitoring in Non-Critically Ill Hospitalized Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(7): 1641–6 [https://doi.org/10.2337/dc20-2856][PMID: 34099515]
- [69] Shakir KM, Amin RM. Endocrine crises. Hypoglycemia. *Crit Care Clin* 1991; 7(1): 75–87 [PMID: 2007221]
- [70] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4): c179-84 [https://doi.org/10.1159/000339789][PMID: 22890468]
- [71] Centers for Disease Control and Prevention. Surgical Site Infection (SSI) Event. In: *NHSN Patient Safety Component Manual*. Atlanta: CDC; 2023.
- [72] Son H, Sohn SH, Kim HA, *et al.* Real-time continuous glucose monitoring improves postoperative glucose control in people with type 2 diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2025; 27(4): 1836–44 [PMID: 39776241]
- [73] Etheme.com. Medtronic Guardian 4 Sensor for MiniMed 780G (5 Pack); 2025 [cited 2025 July 14] Available from: URL: [https://www.diabeticwarehouse.org/products/medtronic-guardian-4-sensor-for-minimed-780g-5-pack?srsId=AfmBOoqeY4cKI\\_hX4lTRm2YKYG6pTPWU77MOGxU\\_AHYtaCoq-7SSaFc\\_](https://www.diabeticwarehouse.org/products/medtronic-guardian-4-sensor-for-minimed-780g-5-pack?srsId=AfmBOoqeY4cKI_hX4lTRm2YKYG6pTPWU77MOGxU_AHYtaCoq-7SSaFc_).
- [74] DIA.LOG. Simplera Sensor (Stand-alone CGM) | Ohne Rezept | 0000003893.1; 2025 [cited 2025 July 14] Available from: URL: <https://dia-log.com/simplera-sensor-stand-alone-cgm/0000003893.1>.
- [75] FreeStyle Libre 3 Sensor; 2025 [cited 2025 July 14] Available from: URL: <https://www.freestylelibre.de/produkte/freestyle-libre-3-sensor.html>.