

Übersichtsarbeit

Blutglukoseziele in der operativen Intensivmedizin

Management und Besonderheiten bei Menschen mit Diabetes

Johannes Roth*, Oliver Sommerfeld*, Andreas L. Birkenfeld, Christoph Sponholz, Ulrich A. Müller, Christian von Loeffelholz

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei 30–80 % der Patienten auf Intensivstationen kommt es perioperativ zu einer Hyperglykämie. Diese Stresshyperglykämie wird über inflammatorisch-endokrine sowie iatrogene Stimuli ausgelöst beziehungsweise unterhalten und bedarf regelmäßig therapeutischer Interventionen. Dabei bestehen Unsicherheiten, welche Blutglukoseziele für Patienten mit Diabetes mellitus anzustreben sind.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed und über GoogleScholar.

Ergebnisse: Intensivmedizinisch versorgte Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus profitieren nicht im selben Ausmaß von einer Blutglukose-senkung wie stoffwechselgesunde, werden aber gleichermaßen einem relevanten Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Ein Therapiekorridor zwischen 4,4–6,1 mmol/L (79–110 mg/dL) ist für Patienten mit Diabetes mellitus nicht zu rechtfertigen. Perioperativ besteht das wichtigste Therapieziel darin, Hypoglykämien in jedem Fall strikt zu vermeiden. Negativfolgen der Hyperglykämie sind unter anderem neurotoxische Effekte und die Begünstigung von Wundheilungsstörungen. Metaanalysen belegen, dass eine obere Blutglukosegrenze von 10 mmol/L (180 mg/dL) mit einem günstigeren Ergebnis für Patienten mit Diabetes mellitus verbunden ist als eine niedrigere Schwelle. Der von Fachgesellschaften für hospitalisierte Menschen mit Diabetes mellitus vorgeschlagene Zielbereich von 7,8–10 mmol/L (140–180 mg/dL) scheint der Gratwanderung, einerseits eine Hypoglykämie zu vermeiden und andererseits die klinischen Resultate zu optimieren, derzeit am ehesten gerecht zu werden. Mittel der Wahl zur Therapie in der Intensivmedizin ist die kontinuierliche intravenöse Insulingabe, deren Anwendung es erfordert, dezidierte Rahmenbedingungen einzuhalten.

Schlussfolgerung: In der Intensivmedizin ist eine optimale Blutglukosekontrolle für Patienten mit Diabetes mellitus darauf ausgerichtet, sowohl eine Hypoglykämie zu vermeiden als auch einen Zielbereich bis 10 mmol/L (180 mg/dL) zu erreichen. Die leitliniengerechte Steuerung der Ernährungstherapie ist hierbei eine unabdingbare Voraussetzung.

Zitierweise

Roth J, Sommerfeld O, Birkenfeld AL, Sponholz C, Müller UA, von Loeffelholz C:

Blood sugar targets in surgical intensive care—management and special considerations in patients with diabetes.

Dtsch Arztebl Int 2021; 118: 629–36. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0221

*Die Autoren teilen sich die Erstautorenschaft.

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena: Dr. med. Johannes Roth, Dr. med. Oliver Sommerfeld, PD Dr. med. habil. Christoph Sponholz, PD Dr. med. habil. Christian von Loeffelholz

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg: Prof. Dr. med. Andreas L. Birkenfeld
King's College London, Department of Diabetes, School of Life Course Science, London, UK:
Prof. Dr. med. Andreas L. Birkenfeld

Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen: Prof. Dr. med. Andreas L. Birkenfeld

Medizinische Klinik Innere Medizin IV, Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen: Prof. Dr. med. Andreas L. Birkenfeld

Praxis für Diabetologie und Endokrinologie, Dr. Kielstein Ambulante Medizinische Versorgung GmbH Erfurt, Jena: Prof. Dr. med. Ulrich A. Müller

cme plus +

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die Fragen zu diesem Beitrag finden Sie unter <http://daebl.de/R95>. Einsendeschluss ist der 23. 9. 2022.

Die Teilnahme ist möglich unter cme.aerzteblatt.de

U nabhängig von einem vorbestehenden Diabetes mellitus entwickeln Intensivpatienten regelhaft eine als Stresshyperglykämie bezeichnete Stoffwechsellage. Eine US-amerikanische Studie, die 12 559 305 Point-of-care-Messungen beinhaltete, berichtete von einer Prävalenz der Hyperglykämie (> 10 mmol/L [> 180 mg/dL]) bei 46 % der Intensivpatienten (1). Unter operativ versorgten Patienten liegt der Anteil noch höher: in der Herzchirurgie bis 80 % (2), in der Leber- und Pankreaschirurgie 30 beziehungsweise 60 % (3). Im nichtintensivmedizinischen Bereich sind circa 25 % der Patienten betroffen (4). Bei hospitalisierten Patienten mit Diabetes mellitus zeigte eine Traumaregisterstudie in > 30 % der Fälle eine Blutzuckerentgleisung (> 13,9 mmol/L [> 250 mg/dL]) (5). Eine schwedische Beobachtungsstudie (6) konnte eine chronische Dysglykämie (HbA_{1c}-Wert ≥ 6 % oder Diabetes) zum Aufnahmezeitpunkt bei 33 % von 943 Intensivstation(ITS)-pflichtigen Patienten nachweisen. Von

TABELLE 1

Übersicht der wichtigsten randomisierten kontrollierten Studien zur Blutglukoseeinstellung kritisch kranker Patienten*1

	Zahl der Studienteilnehmer*2	Interventionsgruppe*3	Kontrollgruppe*3	primäres Outcome	Ergebnis	Anmerkungen
monozentrische Studien						
van den Berghe et al. 2001 (11) Leuven I	765/783	4,4–6,1 (79–110)	11–11,1 (180–200)	ITS-Mortalität	Interventionsgruppe überlegen	nach kombinierter Auswertung beider Studien (e5): – für die Subgruppe der 407 Patienten mit vorbestehendem Diabetes war die Krankenhausmortalität für die erreichten mittleren Blutglukosezielbereiche nicht signifikant unterschiedlich (110–150 mg/dL – 21,2 %, > 150 mg/dL 21,6 %, < 110 mg/dL 26,2 %) – Inzidenz von Hypoglykämien nicht signifikant unterschiedlich gegenüber anderen Subgruppen
Van den Berghe et al. 2006 (21) Leuven II	595/605	4,4–6,1 (79–110)	11–11,1 (180–200)	ITS-Mortalität	kein Unterschied; Intervention für Gruppe der Langzeit-ITS-Patienten überlegen	
Arabi et al. 2008 (22)	266/257	4,4–6,1 (79–110)	10–11 (180–198)	ITS-Mortalität	kein Unterschied	
De La Rosa et al. 2008 (23)	254/250	4,4–6,1 (79–110)	10–11 (180–198)	28-Tage-Mortalität	kein Unterschied	
multizentrische Studien						
Brunkhorst et al. 2008 (24)	247/289	4,4–6,1 (79–110)	10–11 (180–198)	28-Tage-Mortalität und SOFA-Score	kein Unterschied	
Finfer et al. 2009 (20) NICE-SUGAR	3 054/3 050 bzw. 3 015/3 014 final eingeschlossene Teilnehmer	4,4–6,1 (79–110)	7,8–10 (141–180)	90-Tage-Mortalität	Kontrollgruppe überlegen	1 211 Patienten mit Diabetes (vorab als Subgruppe definiert) hinsichtlich Outcome und Nebenwirkungen der IIT ohne signifikante Unterschiede gegenüber Gesamtkollektiv
Preiser et al. 2009 (25)	542/536	4,4–6,1 (79–110)	7,8–10 (141–180)	ITS-Mortalität	kein Unterschied	
Kalfon et al. 2014 (26)	1 336/1 312	4,4–6,1 (79–110)	< 10 (< 180)	90-Tage-Mortalität	kein Unterschied	

*1 modifiziert nach Mesotten et al. 2015 (27); *2 Interventions-/Kontrollgruppe; *3 Blutglukosezielbereich (mmol/L bzw. mg/dL); IIT, intensivte Insulintherapie; ITS, Intensivstation; SOFA, „sequential organ failure assessment“

diesen 312 Patienten hatten 27 % einen Prädiabetes (HbA1c-Wert 6,0–6,4 %), 14 % einen HbA1c-Wert von mindestens 6,5 %, ohne dass ein Diabetes mellitus bekannt war, und 59 % hatten eine Diabetesanamnese. Bei einem Drittel der ITS-pflichtigen Patienten bestand damit eine Kombination aus chronischer Dys- und akuter Stresshyperglykämie. Für Patienten mit Diabetes mellitus sind gesteigerte Krankenhausmorbidity und -aufenthaltsdauer sowie eine erhöhte perioperative Mortalität belegt (7–9). Zusätzlich ist Diabetes mellitus als Prädiktor eines reduzierten Langzeitüberlebens nach Sepsis bekannt (10). In der belgischen Landmarkenstudie Leuven-I (11) konnte unter intensivierter Glukosesenkung (Insulin ab 6,1 mmol/L [110 mg/dL], Zielbereich 4,4–6,1 mmol/L [80–110 mg/dL], Tabelle 1) die ITS-Mortalität von 8 auf 4,6 % („number needed to treat“ [NNT] 30) reduziert werden (Kontrollgruppe: Insulintherapie ab Blutglukosewerten > 11,9 mmol/L [> 215 mg/dL], Zielbereich 10–11,1 mmol/L [180–200 mg/dL]). Ergänzend zeigten weitere Untersuchungen (12–14) einen U- beziehungsweise J-förmigen Kurvenverlauf für die Assoziation zwischen Mortalitätsrisiko und Blutglukose bei kritisch Kranken (Grafik 1). Für Patienten mit Diabetes mellitus ergab sich eine ähnliche,

aber flachere Kurve (15–17, Grafik 1). Konsequenterweise wurde der Ansatz der intensivierten Insulintherapie (IIT) in die Versorgung intensivpflichtiger Patienten übernommen (18, 19). Die multizentrische NICE-SUGAR-Studie (20), Leuven-II (21) und weitere monozentrische randomisierte kontrollierte Studien (RCT) konnten den mortalitätssenkenden Effekt der IIT aus Leuven-I nicht reproduzieren (Tabelle 1).

Unter IIT zeigte sich in NICE-SUGAR eine erhöhte 90-Tage-Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe (27,5 % versus 24,9 %; Odds Ratio [OR] 1,14; 95-%-Konfidenzintervall: [1,02; 1,28]; p = 0,02), vor allem durch häufigere kardiale Todesfälle in der Interventionsgruppe (41,6 % versus 35,8 %; p = 0,02). Ein unmittelbarer Zusammenhang mit dem deutlich erhöhten Aufkommen an Hypoglykämien im Interventionsarm (6,8 % versus 0,5 %; OR 14,7; [9,0; 25,9]) konnte nicht gesichert werden. Vor allem chirurgische Patienten waren von der Übersterblichkeit betroffen. Weitere Subgruppeneffekte wurden nicht beobachtet.

Die Widersprüchlichkeit der Studienergebnisse führte zu einer anhaltenden Diskussion hinsichtlich des optimalen Blutglukosezielbereichs für intensivpflichtige Patienten mit Diabetes mellitus. Unter Berücksichti-

gung vorhandener Evidenz und Leitlinien möchte diese Arbeit praxisnahe Empfehlungen zur Blutglukosekontrolle für kritisch Kranke, schwerpunktmäßig für Patienten mit Diabetes mellitus, geben.

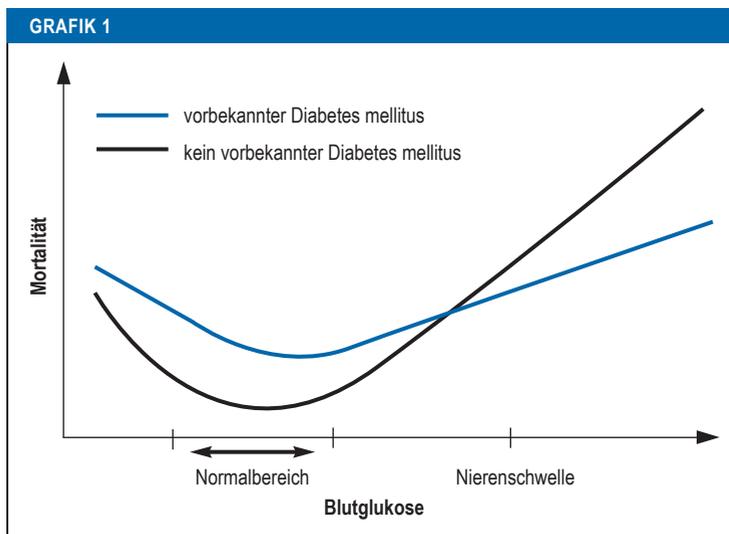
Methode

Eine selektive Literaturrecherche erfolgte in PubMed und über GoogleScholar mit dem Schwerpunkt auf folgenden (verschiedenen kombinierten) Begriffen: „Diabetes“, „Critical Care“, „Blood Glucose“, „Glucose Control“, „Glucose Monitoring“, „Glucose Management“, „Intensive Care Unit“, „ICU“, „Hypoglycemia“ und „Outcome“. Berücksichtigt wurden Primär- und Übersichtsarbeiten, die zwischen 2001 und Februar 2021 erschienen waren, und Leitlinien führender Fachgesellschaften (Deutsche Diabetes Gesellschaft [DDG], American Diabetes Association [ADA], Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin [DGEM], European Society for Clinical Nutrition and Metabolism [ESPEN] und American Society for Parenteral and Enteral Nutrition [ASPEN]).

Grundlagen und diagnostisches Vorgehen

Pathophysiologisch ist der metabolische Ausnahmezustand Stresshyperglykämie begründet durch von Cortisol, Glukagon und Somatropin vermittelte endokrine Effekte und eine Akute-Phase-Reaktion des angeborenen Immunsystems infolge einer größeren Operation oder einer kritischen Krankheit. Eine resultierende akute Insulinresistenz (28, 29) trifft bei Patienten mit Diabetes mellitus auf eine bereits im Vorfeld gestörte Glukoseregulation (Grafik 2). Bislang existiert keine allgemeingültige Definition der Stresshyperglykämie (4, 10, 30). Länger zurückliegende Betrachtungen sehen für die Diagnose bei Patienten ohne Diabetes mellitus Blutglukoseschwellenwerte von 6,9 mmol/L (124 mg/dL) bei Nüchternheit sowie 11,1 mmol/L (200 mg/dL) bei Gelegenheitsmessungen vor (31, 32). Rezente Konzepte gehen davon aus, dass eine Stresshyperglykämieratio (SHR, relative Hyperglykämie) ein Prädiktor für die Krankenhausmortalität ist. Sie berechnet sich aus dem bei Klinikaufnahme gemessenen Blutglukosewert bezogen auf einen (aus dem aktuellen HbA1c-Wert abgeleiteten) Durchschnittsglukosewert (5, 33). Das Nadir der ITS-Mortalität ergab sich für eine SHR von 0,8–1,0 für Patienten mit einem HbA1c-Wert > 6,5 % zum Aufnahmezeitpunkt. Eine höhere oder niedrigere SHR steigerte die ITS-Mortalität (34).

Für hospitalisierte Patienten mit Diabetes mellitus wird durch die ADA ein Schwellenwert von 7,8 mmol/L (140 mg/dL) als hyperglykäm definiert (30). Die DDG sieht Handlungsbedarf ab Blutglukosewerten > 10 mmol/L (> 180 mg/dL) und schlägt einen Zielbereich von 7,8–10 mmol/L (140–180 mg/dL) vor (9). Eine Risikostratifizierung durch HbA1c-Wert-Bestimmung bei Krankenhaus- beziehungsweise ITS-Aufnahme ist in jedem Fall zu empfehlen (4, 30, 35). Zum einen kann ein bisher nicht erkannter Diabetes mellitus diagnostiziert werden. Zum anderen bietet sich



Assoziation zwischen Mortalität und Blutglukose für kritisch kranke Patienten. Ohne vorbestehenden Diabetes mellitus zeigt die Kurve die niedrigste Mortalität im Bereich einer normalen Blutglukosekonzentration. Für Patienten mit Diabetes mellitus ist dieser Punkt in Richtung eines höheren Blutglukosewerts verschoben. In welchen Bereich genau, wird kontrovers diskutiert. Grafik modifiziert nach Gunst et al. 2019 (e36).

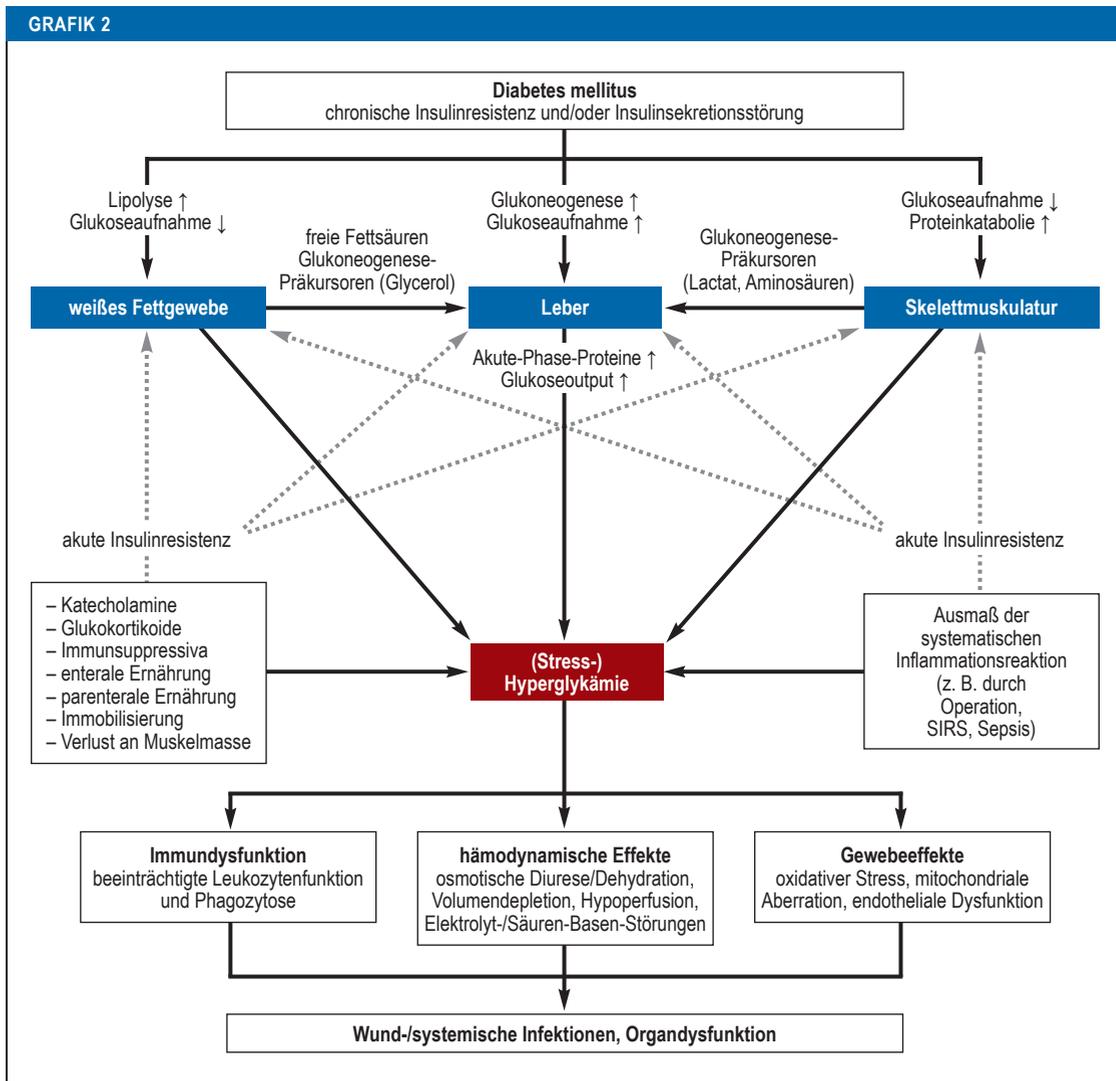
die Möglichkeit, die Intensität einer glukosesenkenden Therapie individuell abzustimmen. Ab einem HbA1c-Wert von 6,5 % kann von vorbestehendem Diabetes mellitus ausgegangen oder ein bisher unbekannter Diabetes mellitus diagnostiziert werden (35). Den regelmäßig evaluierten Praxisempfehlungen der DDG folgend sollten Einfluss- und Störfaktoren auf den HbA1c-Wert sorgfältig beachtet werden, um Fehldiagnosen zu vermeiden (36, 37).

Eine retrospektive Observationsstudie mit 3 084 kritisch Kranken zeigte eine Assoziation zwischen Glukosekontrolle vor Akutbehandlung (HbA1c-Wert < 6,5, 6,5–7,9, ≥ 8,0 %) und der Inzidenz schwerer Hypoglykämien (0,9, 2,5, 4,3 %; p < 0,001) auf (38). Diese waren wiederum mit einer erhöhten Krankenhausmortalität verbunden. Die Frage, ob ein individualisierter Ansatz das Outcome kritisch kranker Patienten verbessern kann, sollte nach Publikation der Ergebnisse einer bereits abgeschlossenen multizentrischen RCT (CONTROLLING, NCT02244073) beantwortet werden können.

Keine Therapie ohne Nebenwirkungen

Das Medikament der Wahl, um Stresshyperglykämien zu beeinflussen, ist Insulin. Dessen Anwendung ist allerdings – unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus besteht – mit der höchsten Rate an Hypoglykämien verbunden (39). Mindestens 10 % der dokumentierten Medikationsfehler sind mit der Gabe von Insulin assoziierte Hypoglykämien (9, 39).

Eine Metaanalyse, die den Zusammenhang zwischen Blutglukoseeinstellung, Mortalität und Hypoglykämie anhand der Ergebnisse aus 36 RCTs mit den Daten von 17 996 ITS-Patienten untersuchte (40), definierte Subgruppen nach Glykämiekontrolle:



Konzept der Stresshyperglykämie bei vorbestehendem Diabetes mellitus. Insulinresistenz und -mangel bewirken an den insulinabhängigen Organen eine verminderte Glukoseaufnahme, vermehrte Proteolyse und entkoppelte Lipolyse (periphere Insulinresistenz). Übermäßige Glukoseaufnahme in die Leber führt zur Lipogenesestimulation mit dem Risiko für die Entstehung einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD). Außerdem wird die Glukoneogenese enthemmt (zentrale Insulinresistenz). Perioperativ verstärken inflammatorischer Stress und iatrogene Interventionen die Insulinresistenz und in Folge die Hyperglykämie (Stresshyperglykämie), die ihrerseits potenziell klinische Endpunkte beeinflussen kann. Darstellung modifiziert nach (28, e37). SIRS, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

- „tight“ (4,4 bis < 6,1 mmol/L [79–110 mg/dL])
- „moderate“ (6,1 bis < 7,8 mmol/L [110–141 mg/dL])
- „mild“ (7,8–10 mmol/L [141–180 mg/dL])
- „very mild“ (10 bis < 12,2 mmol/L [180–220 mg/dL]).

Mit der „very mild“-Subgruppe als Referenz zeigte sich kein Therapieregime hinsichtlich der Gesamtmortalität einem anderen überlegen. Unabhängig von Behandlungsart (konservative versus chirurgische ITS), -dauer und Diabetesstatus blieb eine fünffache Erhöhung des Hypoglykämierisikos erhalten, wenn nach „tight“-Protokoll gegenüber „mild“ oder „very mild“ behandelt wurde.

Das bedeutendste Risiko unter IIT ergibt sich für intensivmedizinisch betreute Patienten mit Diabetes mel-

litus durch behandlungsassoziierte Hypoglykämien (e1). International akzeptiert ist die Einordnung von Werten zwischen 2,3–3,9 mmol/L (41–70 mg/dL) als leichte oder moderate und $\leq 2,2$ mmol/L (40 mg/dL) als schwere Hypoglykämie (e1). Ergänzend forderten ADA und die Endocrine Society 2013, dass für Patienten mit Diabetes mellitus alle Episoden abnormal niedriger Plasmaglukosewerte, die potenziell schädigend sind, als iatrogene Hypoglykämie gewertet werden (e1). Einheitliche Grenzwerte festzulegen, ist für Patienten mit Diabetes mellitus problematisch, da auch relative Hypoglykämien (≥ 30 % Absenkung gegenüber einem mittleren Glukosewert vor akuter Krankheitsphase) mit negativen Folgen verbunden sein können (e2, e3). Als akzeptiert gilt ein Grenzwert von

TABELLE 2

Ausgewählte Aspekte, die im Kontext der Blutglukosekontrolle kritisch kranker Patienten mit Diabetes mellitus beachtet werden sollten*

Modulierbare Faktoren	Konsequenzen
Ernährungstherapie (Orientierung an DGEM-Leitlinien [e16])	Synchronisierung von Ernährungs- und Insulintherapie (e17) – bei Insulinbedarf > 4 I.E./h Limitierung der Energiezufuhr erwägen, bei PEN selektiv die Glukosezufuhr senken – kein frühzeitiger Start einer PEN bei nicht mangelernährten Patienten, negative Effekte der PEN beachten (u. a. Lebersteatosiserisiko, e20)
Messintervalle	bei kontinuierlicher intravenöser Insulintherapie: Kontrollfrequenz alle 3–4 h (e16) – bei Stoffwechsellabilität oder hohem Insulinbedarf: Verkürzung des Messintervalls, ggf. auf alle 2 h – milde Hypoglykämien: Wertung als „red flags“ (30), daher Messintervalle adaptieren
Messverfahren	Standardisierungsgrad und Validität der Messsysteme beachten – Point-of-Care-Systeme im ITS-Setting bevorzugen – Blutgasanalytoren mit höherer Messgenauigkeit gegenüber tragbaren Messgeräten (e23) und paralleler Erfassung des Elektrolytstatus bevorzugen
protokollbasierter Ansatz	protokollbasiertes Vorgehen an Gegebenheit der eigenen ITS anpassen – Trainingsgrad und Rolle der Intensivpflegekräfte (u. a. Präsenz am Patienten, Krankenbeobachtung [Hypoglykämiesymptome], Ernährungssteuerung) besonders beachten
Gesamtbehandlungskontext (siehe auch <i>Tabelle 3</i>)	präoperative Risikovermeidung (Prämedikationsvisite): Diabetesdiagnose, Diabetestyp, Folgeerkrankungsstatus, HbA1c-Wert erfassen (e32) – spezielles Diabetes-Typ-1-Management: großzügige Indikation zur Konsultation eines Diabetologen, bei erwartetem Vasopressorbedarf: Pausieren der Insulinpumpentherapie; – intraoperatives Blutglukoseziel von 7,8–10 mmol/L (140–180 mg/dL) anstreben (30); – postoperativ: Hyperglykämien antizipieren (<i>Grafik 2</i>) und diese im Kontext des erfolgten Eingriffs (Leber-, Pankreaschirurgie!) und präoperativer Diabeteseinstellung und Medikation (bspw. Glukokortikoide zur PONV-Prophylaxe) interpretieren

* Eine umfangreichere Version dieser Tabelle liefert die eTabelle.
ITS, Intensivstation; PEN, parenterale Ernährung; PONV, „postoperative Nausea and vomiting“

≤ 3,9 mmol/L (≤ 70 mg/dL), der nach ADA einer Level-1-Hypoglykämie entspricht (30). Ab diesem Wert ist unabhängig von Symptomen auf weitere, oft stärker ausgeprägte Hypoglykämien besonders zu achten (e1).

In einer der genannten Studien an 126 US-amerikanischen Zentren wurde an 10,1 % der ITS-Patiententage mindestens eine Level-1-Hypoglykämie erfasst, bei Nicht-ITS-Patienten dagegen an 3,5 % der Patiententage (1). Bei Werten < 3,0 mmol/L (< 54 mg/dL) spricht die ADA von einer Level-2-Hypoglykämie (5,3 % der ITS-Patiententage nach [1]). Eine Level-3-Hypoglykämie wird definiert als „schweres Ereignis mit Anzeichen mentaler und/oder physischer Beeinträchtigung mit der Notwendigkeit der Hilfe durch andere“ (30). Blutglukosewerte < 2,2 mmol/L (40 mg/dL) wurden an 1,9 % der ITS-Patiententage erfasst (1). Patienten mit Diabetes mellitus mit schweren Unterzuckerungen haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (absolute Risikoerhöhung [ARI] für makrovaskuläre Majorereignisse: 1,3 %) und Mortalität (ARI für Tod jeglicher Ursache: 10,5 %) (e4). Anhand oben genannter Beispiele wird ersichtlich, warum es dringend notwendig ist, eine untere Blutglukoseschwelle zu definieren, die mittels Insulintherapie erreicht werden kann, jedoch nicht unterschritten werden sollte.

Einen unteren Blutglukosegrenzwert definieren

Setzte man die ADA-Definition der Level-1-Hypoglykämie als untere Behandlungsschwelle an, wäre das Risiko für Hypoglykämien unproportional hoch. Unter IIT

zeigte sich in NICE-SUGAR im Gesamtkollektiv eine erhöhte 90-Tage-Mortalität mit einer „number needed to harm (NNH)“ von 38, maßgeblich beeinflusst durch kardiale Ereignisse (20). Im Subgruppenvergleich zeigten die 1 211 Patienten mit Diabetes mellitus keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Nebenwirkungen (inklusive Hypoglykämien) und Outcome gegenüber jenen ohne Diabetes und anderen Subgruppen (*Tabelle 1*). Auch in einer kombinierten Analyse der 407 Patienten mit Diabetes aus den beiden Leuven-Studien fand sich keine erhöhte Hypoglykämierate gegenüber anderen Subgruppen ([e5], *Tabelle 1*). Die oben genannte Metaanalyse von Yamada et al. identifizierte den Blutglukosezielbereich von 7,8–10 mmol/L (141–180 mg/dL) als am ehesten geeignet, den Kompromiss zu erfüllen, einerseits die ITS-Mortalität zu senken und andererseits eine Hypoglykämie zu vermeiden (40). Eine weitere Metaanalyse, die Daten aus 15 RCTs berücksichtigte (13 Studien schlossen Patienten mit Diabetes mellitus ein, fünf davon exklusiv), untersuchte den Einfluss perioperativer Glukosezielbereiche auf Wundheilungsstörungen. Sie zeigte als Nebenbefund, dass das Hypoglykämierisiko (Definition hier: < 4,4 beziehungsweise < 2,2 mmol/L [< 79 beziehungsweise < 40 mg/dL]) in den Blutglukosezielbereichen < 6,1 mmol/L (< 110 mg/dL) und 6–8 mmol/L (108–144 mg/dL) gegenüber der konventionellen Blutglukoseeinstellung (< 12,2 mmol/L [< 220 mg/dL]) signifikant erhöht war (OR: 5,55; [2,58; 11,96]) (e6). Vier der 15 Studien berichteten jedoch keine Hypoglykämien. In den übrigen Studien unter-

TABELLE 3

Ausgewählte perioperative Risikokonstellationen*1 bei Patienten mit Diabetes mellitus

Risikofaktoren	Konsequenzen
unbekannte Diabeteserkrankung	drohender absoluter/relativer Insulinmangel, ketoazidotische/hyperosmolare Entgleisung → präoperative HbA1c- u. Blutglukosewertbestimmung, keine große Elektiv-OP, wenn HbA1c-Wert > 8,5 %
vorbestehende antidiabetische Therapie	Hypoglykämien (z. B. durch Insulin, Sulfonylharnstoffe), Ketoazidosen (durch SGLT2-Hemmer), Laktatazidosen (durch Metformin) → rechtzeitiges Pausieren, Blutglukosetagesprofil erheben, ggfs. Ersatz durch Insulin unter Berücksichtigung von Nüchternheit vor der OP (~ 6 h)
Unterscheidung von Typ-1-, Typ-2- und pankreoprivem Diabetes	drohender absoluter Insulinmangel, ketoazidotische/hyperosmolare Entgleisung → Patientenselbstmanagement (Pumpentherapie) vs. kontinuierliche intravenöse Insulintherapie (große Eingriffe, Katecholamine, Pumpennadel im OP-Gebiet)
intraoperative Blutglukoseentgleisung	Hypo-/Hyperglykämie → Blutglukosemonitoring, intravenöse Insulintherapie in begründeten Ausnahmefällen
kontinuierliche intravenöse Insulintherapie	Hypoglykämien → Blutglukosemonitoring, Einhaltung des Zielkorridors
Start (künstlicher) Ernährungstherapie	Hyperglykämien → intravenöse Insulintherapie, Ernährungssteuerung
nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD bis NASH mit Zirrhose)*2	postoperative Leberfunktionsstörungen bis zum akuten Leberversagen mit Einknicken der Glukoneogenese und Laktat-Clearance-Kapazität, Hypoglykämie → Blutglukosemonitoring, Ernährungssteuerung, Glukosegaben
hyperglykämische Reaktion auf (OP-)SIRS/Sepsis mit Immunsuppression	Wundheilungsstörungen, erhöhte Infektionsgefahr, septische Einschwemmung → Blutglukosemonitoring → intravenöse Insulintherapie, Ernährungssteuerung
Typ-1- und pankreoprivem Diabetes (Pankreaseingriffe)	→ Blutglukosemonitoring, intravenöse Insulintherapie, Einhaltung des Zielkorridors, endokrinologisches Konsil

*1 Risikokonstellationen: nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD); nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH);

*2 vor allem in Verbindung mit größeren (Leber-)Eingriffen/Schockleber/medikamenteninduzierter Leberschädigung/Blutstrominfektionen (z. B. Staphylococcus aureus), etc. SIRS, systemisches-inflammatorisches-Response-Syndrom

(Ergänzung ausgewählter perioperativer Risikokonstellationen siehe eTabelle)

schied sich das Risiko für das Auftreten schwerer, mit Hypoglykämie assozierbarer negativer Ereignisse (Tod [OR: 0,74; [0,45; 1,23]], Schlaganfall [OR 1,37; [0,26; 7,20]]) zwischen strikter und konventioneller Blutglukoseeinstellung nicht signifikant.

Aus den Daten dieser Studien als Kompromiss eine untere Zielblutglukoseschwelle von 6,1 mmol/L (110 mg/dL) für die perioperative Versorgung abzuleiten, ist aufgrund der Nähe zur Level-1-Hypoglykämie problematisch. Faktoren, die eine Insulinresistenz fördern und es erschweren, die Therapieziele zu erreichen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden (Grafik 2). Für alle Intensivpatienten empfiehlt ESPEN einen Blutglukosezielbereich von 6–8 mmol/L (108–144 mg/dL) (e7). Die DDG vertritt höhere Schwellenwerte: Bei Patienten, die nicht durch eine Hypoglykämie gefährdet sind, gelten Werte von 6,1–7,8 mmol/L (110–140 mg/dL) als tolerabel, als Ziel werden Werte von 7,8–10 mmol/L (140–180 mg/dL) definiert (9). Ähnlich positioniert sich die ADA (30). Den Bereich um 8–10 mmol/L (144–180 mg/dL) bestätigten sowohl NICE-SUGAR als auch Metaanalysen als solchen mit geringem Hypoglykämierisiko (20, 40). Damit erscheint es für die Praxis ableitbar, die intravenöse Insulingabe zu reduzieren beziehungsweise zu pausieren, sobald ein Blutglukosewert von 8 mmol/L (144 mg/dL) erreicht worden ist. Im Bereich von 6,1–8 mmol/L

(110–144 mg/dL) sollte vermehrt kontrolliert und bei Unterschreiten von 6,1 mmol/L (110 mg/dL) erwogen werden, Glukose zu verabreichen beziehungsweise mit einer Ernährungstherapie zu starten oder wieder zu beginnen. Der Bereich von ≤ 3,9 mmol/L (≤ 70 mg/dL) ist in jedem Fall zu vermeiden. Unterstützt wird diese Empfehlung von den Ergebnissen einer retrospektiven Beobachtungsstudie an 747 kritisch Kranken, die mindestens eine Episode mit einem Blutglukosewert < 3,9 mmol/L (< 70 mg/dL) hatten: Das Risiko für Krankenhausmortalität (OR 1,22, 95%-KI: [0,77; 1,93], p = 0,39) war unabhängig von den Ursachen für die Hypoglykämie (spontan [induziert durch schwerste Krankheit] oder iatrogen) und vom Diabetesstatus (e8).

Einen oberen Blutglukosegrenzwert definieren

Da durch striktere Glukosesenkung die Mortalität nicht generell gesenkt werden kann, gleichwohl aber Hypoglykämien als unabhängiger Risikofaktor bestehen bleiben (39), entfachte eine Debatte (e9, e10), die unter anderem dazu führte, dass zwei kleine Beobachtungsstudien (e11, e12) initiiert wurden. Sie untersuchten die Sicherheit des Blutglukosezielbereichs von 10–14 mmol/L (180–252 mg/dL) für ITS-pflichtige Patienten mit Diabetes mellitus. Da sich keine Hinweise auf eine Verschlechterung des klinischen Outcomes ergaben, folgte durch Luethi et al. eine größere pro-

spektive Kohortenstudie an 750 kritisch kranken Patienten mit Diabetes mellitus. Verglichen wurde eine konventionelle Phase (Insulin ab Blutglukosewerten > 10 mmol/L [> 180 mg/dL], Zielbereich: 6–10 mmol/L [108–180 mg/dL]) mit einer liberalen Phase (Insulin ab Blutglukosewerten > 14 mmol/L [252 mg/dL], Zielbereich 10–14 mmol/L [180–252 mg/dL]) (e13). In der Gesamtauswertung zeigten sich mit liberaler Handhabung nicht signifikant reduzierte Hypoglykämieereignisse (8,6 % versus 6,6 %, $p = 0,32$). Wurden nur Patienten mit einem HbA1c-Wert > 7 % in die Auswertung einbezogen, war der Effekt unter liberaler Blutzuckereinstellung stärker ausgeprägt (9,6 % versus 4,1 %, $p = 0,053$). Das übrige klinische Outcome unterschied sich nicht zwischen liberaler und konventioneller Blutzuckereinstellung (30-Tage-Mortalität: 11,1 % versus 14 %, $p = 0,25$; Beatmungstunden: 16 h versus 19 h, $p = 0,3$).

Als Argument gegen höhere Zielbereiche gilt der positive Effekt einer IIT auf die Reduktion perioperativer, falls septisch lebensbedrohlicher, Wundinfektionen (e14). Eine Metaanalyse, die Daten aus 15 RCTs vor diesem Hintergrund auswertete, verglich eine strikte ($< 6,1$ mmol/L [< 110 mg/dL]) und moderat-intensive Glukosesenkung (6,1–8,3 mmol/L [110–149 mg/dL]) bei insgesamt 1 442 Patienten mit einer konventionellen Glukosesenkung ($< 12,2$ mmol/L [< 220 mg/dL]) bei 1 394 Patienten (e6). An 12 der ausgewerteten Studien nahmen sowohl Patienten mit Diabetes mellitus mit als auch Patienten ohne diese Erkrankung teil und an vier Studien ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus; vier Studien untersuchten tiefe Wundinfektionen, zwei Studien sternale Wundinfektionen, alle anderen untersuchten Wundinfektionen jeder Art. Im Vergleich zur konventionellen Strategie reduzierte sich das Risiko für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen unter strikter (OR: 0,5; [0,35; 0,73]) und moderat-intensiver (OR: 0,27; [0,09; 0,78]) Kontrolle. In den vier Studien, die ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen hatten, zeigte sich im Vergleich von striktem und moderat-intensivem gegenüber konventionellem Protokoll zur Vermeidung von Wundinfektionen eine NNT zwischen 8 und 12. Die NNH lag zwischen 2 und 19 für zusätzlich induzierte Hypoglykämien im strikten Behandlungsprotokoll.

Garg et al. untersuchten den Effekt einer präoperativen Stoffwechseleoptimierung für diabetische Patienten mit dem Ziel eines Blutglukosewerts $< 11,1$ mmol/L (< 200 mg/dL) am Tag elektiver Chirurgie (e15). Über 24 Monate wurde abhängig vom Stoffwechselstatus (Kriterium unter anderem HbA1c-Wert > 8 %) im Mittel 7,5 Tage lang präoperativ ein Optimierungsprogramm bei 1 835 Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt. Ihr mittleres Alter betrug 64,3 Jahre, ihr mittlerer HbA1c-Wert 7,1 %. Die Kontrolle erfolgte anhand von 2 074 Patienten mit Diabetes mellitus, die zwei Jahre zuvor behandelt worden waren und deren epidemiologische Merkmale sich nicht signifikant von denen der Beobachtungsgruppe unterschieden. Reduziert wurden in der Gruppe mit Optimierungsprogramm:

- Nüchternglukosewert am Tag der Intervention (8,1 versus 7,7 mmol/L [146 versus 139 mg/dL], $p = 0,0028$)
- mittlerer Blutglukosewert (9,2 versus 8,8 mmol/L [166 versus 158 mg/dL], $p < 0,0001$)
- Hypoglykämierate (4,93 versus 2,48 %, $p = 0,004$)
- Krankenhausverweildauer (4,78 versus 4,62 Tage, $p = 0,02$)
- intravenöse Gabe von Antibiotika (23,7 versus 20,2 %, $p = 0,001$).

Krankenhausmortalität, perioperatives Nierenversagen, Schlaganfall- und Herzinfarkttraten im Krankenhaus sowie Krankenhauswiederaufnahmen unterschieden sich nicht signifikant.

Optimierung der Behandlungsbedingungen

Die Vielzahl und Komplexität der Studienergebnisse zeigen, dass eine optimierte Blutglukosekontrolle allein durch Beginn und Modifikation einer kontinuierlichen intravenösen Insulintherapie nicht zu erreichen ist. *Tabelle 2* liefert eine Übersicht zu weiteren wesentlichen Aspekten der Blutglukoseeinstellung kritisch kranker Patienten (ausführlichere Darstellung der Inhalte in der *eTabelle*). *Tabelle 3* veranschaulicht Aspekte des perioperativen Risikomanagements für Patienten mit Diabetesanamnese.

Fazit

Aktuell existiert keine Level-I-Evidenz, die eine Glukosesenkung unter einen Glukosezielbereich von 7,8–10 mmol/L (141–180 mg/dL) für kritisch kranke Patienten mit Diabetes mellitus rechtfertigen würde. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass ebenfalls hoch zu priorisieren ist, die Therapiezielbereiche zu individualisieren sowie relative und absolute Hypoglykämien zu vermeiden. Neben der Insulin- ist die Ernährungstherapie eine gleichberechtigte Säule der Stoffwechseleinstellung. Australische Beobachtungsstudien geben Hinweise darauf, dass eine liberale Stoffwechseleinstellung für ITS-Patienten mit Diabetes mellitus keine negativen Auswirkungen auf die kurzfristige Mortalität und Morbidität hat. Ob die intensivmedizinische Standardversorgung künftig auch Werte zwischen 10–14 mmol/L (180–252 mg/dL) für kritisch kranke Menschen mit Diabetes mellitus beinhalten wird, müssen weitere Studien zeigen (LUCID-Trial [e35]). Im Einklang mit den Leitlinien der federführenden Fachgesellschaften gilt bis dahin:

- Mit einer Insulintherapie ist erst ab 10 mmol/L (180 mg/dL) zu beginnen.
- Ein Zielbereich zwischen 7,8–10 mmol/L (140–180 mg/dL) ist anzustreben.
- Ein Blutglukosewert von 15 mmol/L (270 mg/dL) ist ebenso unerwünscht ist wie ein Wert von 3,8 mmol/L (68 mg/dL).

Mitwirkende (Collaborators) der Interdisciplinary Diabetes and Nutrition in Operative Intensive Care Medicine Competence Group:
Dr. med. Ansgar Raadts, Dr. med. Ingo Salzmann,
Dr. med. Katja Leichenberg, Dr. med. Isabella Westermann,
Prof. Dr. med. Michael Bauer.

Interessenkonflikt

Prof. Birkenfeld bekam Beraterhonorare von Boehringer Ingelheim, AstraZeneca und NovoNordisk. Er erhielt Kongressgebühren- und Reisekosten-erstattung von Boehringer Ingelheim und AstraZeneca. Für Vorträge wurde er honoriert von Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, NovoNordisk, Sanofi, Lilly. Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihm zuteil von Novartis.

Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 8. 1. 2021, revidierte Fassung angenommen: 20. 4. 2021

Literatur

1. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, et al.: Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med* 2009; 4: E7–14.
2. Honiden S, Inzucchi SE: Metabolic management during critical illness: glycemic control in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 859–69.
3. Shi Z, Tang S, Chen Y, et al.: Prevalence of stress hyperglycemia among hepatopancreatobiliary postoperative patients. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 799–803.
4. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al.: Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16–38.
5. Rau C-S, Wu S-C, Chen Y-C, et al.: Stress-induced hyperglycemia in diabetes: a cross-sectional analysis to explore the definition based on the trauma registry data. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1527.
6. Balintescu A, Palmgren I, Lipcsey M, et al.: Prevalence and impact of chronic dysglycemia in intensive care unit patients—a retrospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; 65: 82–91.
7. 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: 1783–8.
8. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al.: Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1665–1772.
9. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG): Positionspapier der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus. 2. revidierte Fassung. Berlin, Mai 2017.
10. Schmidt K, Gensichen J, Fleischmann-Struzek C, et al.: Long-term survival following sepsis—results of a single-center registry study with four year follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 775–82.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67.
12. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al.: Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078–86.
13. Bagshaw SM, Egi M, George C, et al.: Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit Care Med* 2009; 37: 463–70.
14. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, et al.: Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Crit Care* 2011; 15: R173.
15. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al.: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36: 2249–55.
16. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al.: Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610–9.
17. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, et al.: Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care* 2013; 17: R37.
18. Wittenberg MD, Gattas DJ, Ryan A, et al.: Introduction of intensive glycaemic control into a neurosurgical intensive care unit: a retrospective cohort study. *Crit Care Resusc* 2008; 10: 203–8.
19. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al.: Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004; 109: 1497–1502.
20. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al.: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–97.
21. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–61.

22. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al.: Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3190–7.
23. De La Rosa GDC, Donado JH, Restrepo AH, et al.: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008; 12: R120.
24. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al.: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–39.
25. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al.: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738–48.
26. Kalfon P, Girardeau B, Ichai C, et al.: Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014; 40: 171–81.
27. Mesotten D, Preiser JC, Kosiborod M: Glucose management in critically ill adults and children. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 9: 723–33.
28. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, et al.: Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Clin* 2017; 33: 245–58.
29. Hill A, Nesterova E, Lomivorotov V, et al.: Current evidence about nutrition support in cardiac surgery patients—what do we know? *Nutrients* 2018; 10: 597.
30. American Diabetes Association: Position statements 15. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43: 193–202.
31. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C: Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798–1807.
32. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, et al.: Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: a compromising factor for survival. *Am J Med Sci* 2008; 336: 467–71.
33. Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N, et al.: Relative hyperglycemia, a marker of critical illness: introducing the stress hyperglycemia ratio. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4490–7.
34. Lee TF, Drake SM, Roberts GW, et al.: Relative hyperglycemia is an independent determinant of in-hospital mortality in patients with critical illness. *Crit Care Med* 2020; 48: e115–e22.
35. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
36. Kerner W, Freckmann G, Müller U, et al.: Positionspapier der Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie der DGKL und der DDG. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2015; 10: 329–33.
37. Nauck M, Gerdes C, Petersmann A, et al.: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2020; 15 (S01): S9–S17.
38. Egi M, Krinsley JS, Maurer P, et al.: Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality. *Intensive Care Med* 2016; 42: 562–71.
39. Müller N, Lehmann T, Klöss A, et al.: Changes in incidence of severe hypoglycaemia in people with type 2 diabetes from 2006 to 2016: analysis based on health insurance data in Germany considering the antihyperglycaemic medication. *Diabet Med* 2020; 37: 1326–32.
40. Yamada T, Shojima N, Noma H, et al.: Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1–15.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. habil. Christian von Loeffelholz
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
 Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Am Klinikum 1, 07747 Jena
 christian.von_loeffelholz@med.uni-jena.de

Zitierweise

Roth J, Sommerfeld O, Birkenfeld AL, Sponholz C, Müller UA, von Loeffelholz C: Blood sugar targets in surgical intensive care—management and special considerations in patients with diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 629–36. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0221

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:

www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

eLiteratur, eTabelle:

www.aerzteblatt.de/m2021.0221 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Blutglukoseziele in der operativen Intensivmedizin

Management und Besonderheiten bei Menschen mit Diabetes

Johannes Roth*, Oliver Sommerfeld*, Andreas L. Birkenfeld, Christoph Sponholz, Ulrich A. Müller, Christian von Loeffelholz

Dtsch Arztebl Int 2021; 118: 629–36. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0221

eLiteratur

- e1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al.: Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1845–59.
- e2. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ: Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 2015; 10: 912–26.
- e3. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al.: Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009; 58: 360–6.
- e4. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.: ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410–8.
- e5. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al.: Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151–9.
- e6. de Vries FE, Gans SL, Solomkin JS, et al.: Meta-analysis of lower perioperative blood glucose target levels for reduction of surgical-site infection. *Br J Surg* 2017; 104: e95–e105.
- e7. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al.: ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38: 48–79.
- e8. Saliba L, Cook CH, Dungan KM, et al.: Medication-induced and spontaneous hypoglycemia carry the same risk for hospital mortality in critically ill patients. *J Crit Care* 2016; 36: 13–7.
- e9. Egi M: Acute glycemic control in diabetics. How sweet is optimal? Con: Just as sweet as in nondiabetic is better. *J Intensive Care* 2018; 6: 70.
- e10. Bellomo R: Acute glycemic control in diabetics. How sweet is optimal? Pro: Sweeter is better in diabetes. *J Intensive Care* 2018; 6: 71.
- e11. Kar P, Plummer MP, Bellomo R, et al.: Liberal glycemic control in critically ill patients with type 2 diabetes: an exploratory study. *Crit Care Med* 2016; 44: 1695–1703.
- e12. Di Muzio F, Presello B, Glassford NJ, et al.: Liberal versus conventional glucose targets in critically ill diabetic patients: an exploratory safety cohort assessment. *Crit Care Med* 2016; 44: 1683–91.
- e13. Luethi N, Cioccarl L, Biesenbach P, et al.: Liberal glucose control in ICU patients with diabetes: a before-and-after study. *Crit Care Med* 2018; 46: 935–42.
- e14. Martin ET, Kaye KS, Knott C, et al.: Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and metaanalysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 88–99.
- e15. Garg R, Schuman B, Bader A, et al.: Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery. *Ann Surg* 2018; 267: 858–62.
- e16. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, et al.: Clinical nutrition in critical care medicine—guideline of the German society for nutritional medicine (DGEM). *Clin Nutr ESPEN* 2019; 33: 220–75.
- e17. Hulkower RD, Pollack RM, Zonszein J: Understanding hypoglycemia in hospitalized patients. *Diabetes Manag* 2014; 2: 165–76.
- e18. Vuppalanchi R, Chalasani N: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306–17.
- e19. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al.: Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11–20.
- e20. Mundi MS, Nystrom EM, Hurley DL, et al.: Management of parenteral nutrition in hospitalized adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 535–49.
- e21. Hoppe S, von Loeffelholz C, Lock JF, et al.: Nonalcoholic steatohepatitis and liver steatosis modify partial hepatectomy recovery. *J Invest Surg* 2015; 28: 24–31.
- e22. Sommerfeld O, von Loeffelholz C, Diab M, et al.: Association between high dose catecholamine support and liver dysfunction following cardiac surgery. *J Card Surg* 2020; 35: 1228–36.
- e23. Inoue S, Egi M, Kotani J, et al.: Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 2013; 17: R48.
- e24. Eerdeken GJ, Rex S, Mesotten D: Accuracy of blood glucose measurement and blood glucose targets. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14: 553–9.
- e25. Krinsley JS, Chase JG, Gunst J, et al.: Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. *Crit Care* 2017; 21: 197.
- e26. Mathioudakis NN, Abusamaan MS, Shakarchi AF, et al.: Development and validation of a machine learning model to predict near-term risk of iatrogenic hypoglycemia in hospitalized patients. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2030913.
- e27. Boom DT, Sechterberger MK, Rijkenberg S, et al.: Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2014; 18: 453.
- e28. Rijkenberg S, van Steen SC, DeVries JH, et al.: Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose monitoring device in critically ill patients. *J Clin Monit Comput* 2018; 32: 953–64.
- e29. Freckmann G, Pleus S, Grady M, et al.: Measures of accuracy for continuous glucose monitoring and blood glucose monitoring devices. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 575–83.
- e30. Agarwal S, Mathew J, Davis GM, et al.: Continuous glucose monitoring in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Care* 2021; 44: 847–9.
- e31. Gunst J, Van den Berghe G: Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks. *Semin Dial* 2010; 23: 157–62.
- e32. Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin: Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017; 52: 446–62.
- e33. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al.: Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 233–43.
- e34. Simha V, Shah P: Perioperative glucose control in patients with diabetes undergoing elective surgery. *JAMA* 2019; 321: 399–400.
- e35. Poole AP, Finnis ME, Anstey J, et al.: Study protocol and statistical analysis plan for the liberal glucose control in critically ill patients with pre-existing type 2 diabetes (LUCID) trial. *Crit Care Resusc* 2020; 22: 133–41.
- e36. Gunst J, De Bruyn A, Van den Berghe G: Glucose control in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32: 156–62.
- e37. Umpierrez GE, Pasquel FJ: Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2017; 40: 509–17.

eTABELLE

Ergänzung ausgewählter perioperativer Risikokonstellationen bei Patienten mit Diabetes mellitus*

Risikofaktoren	Konsequenzen
Ernährungstherapie*	<ul style="list-style-type: none"> – Synchronisierung von Ernährungs- und Insulintherapie: Hypoglykämievermeidung (e17) – Insulinbedarf > 4 I.E./h (individuelle metabolische Intoleranz): <ul style="list-style-type: none"> a) keine unmittelbare Dosiserhöhung, Reduktion oder Pausieren der Energiezufuhr erwägen (e16) b) Insulindosis bis 6 I.E./h (maximal 144 I.E./Tag!) steigerbar, für Patienten mit Diabetes keine gesonderten Empfehlungen (e7) – prolongiert hyperglykämie Phasen: <ul style="list-style-type: none"> a) Glukosezufuhr senken bzw. auf 4 g/kg/24 h begrenzen (Expertenmeinung, Kontrast zu den US-amerikanischen Leitlinien) (e16) b) Möglichkeit für nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bei Patienten mit Diabetes mellitus beachten, da hier überhöhte Glukosezufuhr besonders nachteilig sein kann (e18, e19) – Einsatz parenteraler Ernährung (PEN) <ul style="list-style-type: none"> a) für Patienten mit Diabetes mellitus unter PEN sollte bei prolongierter Hyperglykämie die Glukosezufuhr konsequent reduziert werden b) Aufnahme einer zusätzlichen PEN bei nicht mangelernährten Patienten erst, wenn unter enteraler Ernährung aufgrund patientenbezogener Faktoren (Reflux, Darmparalyse) 60 % des täglichen Kalorienbedarf binnen 7 Tagen nicht erreicht wurden (e16) c) ungünstige Effekte auf Leberfunktion berücksichtigen, da bei hoher Kalorien- und Glukosezufuhr (mit konsekutiver Erhöhung der Insulindosis [„Insulinmast“]) per se bereits nach ein bis vier Wochen das Risiko einer Lebersteatose besteht (e20) d) bei vorbestehender NAFLD kann die Erholung der Leberfunktion nach größerer Leberchirurgie beeinträchtigt sein; Krankenhausverweildauer und Komplikationsrate scheinen bei elektiven kardiochirurgisch behandelten Patienten zuzunehmen (e21, e22)
Messintervalle	<ul style="list-style-type: none"> – Phasen des Stoffsstoffwechsels und der frühen artifiziellen Ernährung: Kontrollfrequenz mindestens alle 6–8 h (e16) – kontinuierliche intravenöse Insulintherapie: Kontrollfrequenz alle 3–4 h – Stoffwechsellabilität und/oder hoher Insulinbedarf: Verkürzung des Messintervalls, ggf. alle 2 h – Hypoglykämiegefahr aufgrund besonderer Krankheitschwere (Leberversagen mit Ausfall der Glukoneogenese oder adrener In-suffizienz): hochindividuelle Festlegung der Messintervalle – Hindernisse der Ernährungszufuhr (z. B.: Reflux, Erbrechen, Darmparalyse), Unterbrechungen der Ernährung und Blutglukosespiegel beeinflussende Medikation (z. B. Glukokortikoide): Verkürzung der üblichen Messintervalle (drohende hyper- oder hypoglykämie Entgleisungen) (30) – Episoden einer schweren Hypoglykämie geht in > 80 % bereits eine milde Hypoglykämie im aktuellen Behandlungsverlauf voraus („red flags“) (30) – Messintervalle adaptieren
Messverfahren	<ul style="list-style-type: none"> – Standardisierungsgrad und Validität der verwendeten Messsysteme beachten – Point-of-Care-Systeme in der Intensivmedizin bevorzugen (kürzere Wartezeit bis zum Ergebnis, Entfall von Probenaufbereitung und -transport) – Blutgasanalysatoren vs. tragbare Blutglukosemessgeräte <ul style="list-style-type: none"> a) BGA-Geräte mit höherer Messgenauigkeit, die bei Vasopressorbedarf, Ödemen und kontinuierlicher Insulintherapie erhalten bleibt (e23) b) BGA-Geräte zeigen protokollbasiert zusätzlich die Elektrolytkonstellation c) Messabweichungen (Über- und Unterschätzungen) fallen sowohl für BGA-Geräte als auch für tragbare Messgeräte im hypoglykämien Bereich höher aus (e23) – arterielles Blut ist gegenüber Kapillarblutproben zu bevorzugen, alternativ kann zentralvenöses Vollblut genutzt werden (e24) – kontinuierliche Glukosemesssysteme: <ul style="list-style-type: none"> a) grundsätzliche Systemanforderungen (e25): hohe Messgenauigkeit, die Möglichkeit zur Trendanalyse (Trendkompass), große Anwenderpraktikabilität sowie Zeit- und Kostenersparnis b) künftige Ziele: Hypoglykämie zu antizipieren bevor sie eintritt, hyperglykämie Phasen und Glukosevariabilität zu senken (e25, e26) c) Flash-Glukose-Messsysteme (subkutan platzierter Sensor): Anwendung im intensivmedizinischen Kontext außerhalb von Studien (noch) nicht zu empfehlen (e27, e28); Anmerkung: Anforderungen an die Messgenauigkeit müssen denen für Blutglukosemesssysteme entsprechen (e29); Real-World-Daten, die die Anwendung der Flash-Glukose-Messsysteme im Zuge der COVID-19-Pandemie beschreiben, liefern positive Signale hinsichtlich der Nutzbarkeit auch bei kritisch Kranken (e30).
protokollbasierter Ansatz	<ul style="list-style-type: none"> – protokollbasiertes Vorgehen: sollte an die Gegebenheiten der eigenen ITS angepasst werden – Rolle der Intensivpflegekräfte: <ul style="list-style-type: none"> a) Präsenz beim Patienten b) Krankenbeobachtung (Hypoglykämiesymptome) c) Überwachung der enteralen/parenteralen Energieaufnahme d) Erhebung der Messwerte mit Ableitung von Konsequenzen – fixierte Handlungsanweisungen („standard-operating-procedures“) zur perioperativen Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus sind grundsätzlich zu empfehlen (9, 30) – den Trainingsgrad beachten: Das spezialisierte Studienzentrum in Leuven schaffte es, 70 % der eingeschlossenen Patienten in einen gewünschten Blutglukosezielbereich einzustellen. In der multizentrischen NICE-SUGAR waren es deutlich unter 50 % (e31). Yamada et al. zeigten, dass von 72 Vergleichsgruppen aus 36 RCTs nur 50 % einen mittleren Glukosewert im Zielbereich erreichten (39).

Risikofaktoren	Konsequenzen
Gesamtbehandlungs-kontext (siehe <i>Tabelle 3</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – präoperative Risikovermeidung (Prämedikationsvisite) <ul style="list-style-type: none"> a) Diabetesdiagnose, Diabetestyp, Folgeerkrankungsstatus, HbA1c-Wert erfassen (e32) b) Diabetes-mellitus-Typ-1-Management: großzügige Indikation zur Konsultation eines Diabetologen, Expertise und spezielle Protokolle sollten vorhanden sein c) präoperativ auffällige HbA1c-Werte: Terminierung des Elektiveingriffs interdisziplinär besprechen, da HbA1c-Werte > 8,5 % mit schlechteren OP-Ergebnissen assoziiert sind (9) – Pumpentherapie bei größeren Eingriffen (zu erwartende Katecholamintherapie) aussetzen und auf intravenöses Insulin umstellen (Gewährung einer adäquaten Steuerbarkeit der Insulinpharmakokinetik bzw. -dynamik) (9) – intraoperatives Blutglukoseziel von 7,8–10 mmol/L (140–180 mg/dL) anstreben (30), weitere Glukoseabsenkung beispielsweise in der Kardiochirurgie mit erhöhter Mortalität und Schlaganfallinzidenz assoziiert (e33, e34) – unmittelbar postoperativ Hyperglykämiephasen antizipieren (siehe <i>Grafik 2</i>), Interpretation und Behandlung im Kontext von erfolgtem Eingriff (z. B. Leber- und Pankreaschirurgie, (siehe <i>Tabelle 3</i>), präoperativer Diabeteseinstellung (HbA1c-Wert), erhaltener Medikation (beispielsweise Glukokortikoide zur PONV-Prophylaxe)

* hinsichtlich des Einsatzes artifizierlicher Nahrung (inklusive Konzepten zum Auf- und Ausbau entlang des Kalorienbedarfs sowie den durch kritische Krankheit oder erfolgte Chirurgie gesetzten Grenzen) sollte sich an den DGEM-Leitlinien orientiert werden (e16).

DGEM, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin; ITS, Intensivstation; PONV, postoperative Nausea und Vomiting; RCT, randomisierte kontrollierte Studie

Fragen zu dem Beitrag aus Heft 38/2021:

Blutglukoseziele in der operativen Intensivmedizin

cme plus+

Einsendeschluss ist der 23. 9. 2022. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Welcher Grenzwertbereich wird von den Fachgesellschaften für hospitalisierte Menschen mit Diabetes mellitus empfohlen?

- a) 4,4–6,1 mmol/L
- b) 3,3–5,8 mmol/L
- c) 6,1–7,2 mmol/L
- d) 6,8–7,9 mmol/L
- e) 7,8–10 mmol/L

Frage Nr. 2

Wie sollte die Kontrollfrequenz bei einer kontinuierlichen intravenösen Insulintherapie in der Regel gewählt werden?

- a) alle halbe Stunde
- b) alle 1–2 Stunden
- c) alle 3–4 Stunden
- d) alle 5–6 Stunden
- e) alle 8–10 Stunden

Frage Nr. 3

Für welchen chirurgischen Bereich wird eine Stresshyperglykämie bei bis zu 80 % der Patienten berichtet?

- a) Herzchirurgie
- b) Pankreaschirurgie
- c) Leberchirurgie
- d) Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
- e) Traumatologie

Frage Nr. 4

Ab welchem Schwellenwert sieht die Deutsche Diabetes Gesellschaft Handlungsbedarf bei hospitalisierten Patienten mit Diabetes mellitus?

- a) > 7 mmol/L
- b) > 8 mmol/L
- c) > 9 mmol/L
- d) > 10 mmol/L
- e) > 11 mmol/L

Frage Nr. 5

Eine HbA1c-Wert-Bestimmung ist generell bei Krankenhaus- beziehungsweise ITS-Aufnahme zu empfehlen. Ab welchem Wert kann von einem vorbestehenden Diabetes mellitus ausgegangen beziehungsweise ein bisher unbekannter Diabetes mellitus diagnostiziert werden?

- a) $\geq 5,5$ %
- b) $\geq 6,5$ %
- c) $\geq 7,8$ %
- d) $\geq 8,5$ %
- e) $\geq 9,7$ %

Frage Nr. 6

In welchem Bereich der Blutglukosewerte spricht man von einer leichten/moderaten Hypoglykämie beziehungsweise einer schweren Hypoglykämie?

- a) 1,9–3,9 mmol/L bzw. $\leq 1,8$ mmol/L
- b) 2,9–3,9 mmol/L bzw. $\leq 2,8$ mmol/L
- c) 2,3–3,9 mmol/L bzw. $\leq 2,2$ mmol/L
- d) 3,9–6,1 mmol/L bzw. $\leq 3,8$ mmol/L
- e) 3,2–4,3 mmol/L bzw. $\leq 3,1$ mmol/L

Frage Nr. 7

Wofür steht die Abkürzung SIRS?

- a) sofortiges inflammatorisches Repressions-Syndrom
- b) systemisches insulinabhängiges Response-Syndrom
- c) systemisches insulinabhängiges Regulations-Syndrom
- d) sofortiges insulinabhängiges Response-Syndrom
- e) systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Frage Nr. 8

Was sollte bei einem Insulinbedarf > 4 I.E./h. in Erwägung gezogen werden?

- a) eine Erhöhung der Energiezufuhr
- b) ein Ausschleichen der Insulinapplikation
- c) eine Limitierung der Energiezufuhr
- d) ein Wechsel auf eine andere Insulinart
- e) ein Wechsel von Insulin auf Gliptine

Frage Nr. 9

Was geschieht metabolisch bei der Stresshyperglykämie in Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus?

- a) verminderte Glukoseaufnahme in die Leber
- b) verminderte Lipolyse an insulinabhängigen Organen
- c) verminderte Glukoneogenese in der Leber
- d) verminderte Glukoseaufnahme an insulinabhängigen Organen
- e) verminderte Proteinkatabolie in insulinabhängigen Organen

Frage Nr. 10

Ab welchem HbA1c-Wert sollten große Elektiv-Operationen verschoben werden?

- a) > 6,5 %
- b) > 7,2 %
- c) > 7,8 %
- d) > 8,1 %
- e) > 8,5 %