



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Perioperative hyperglycaemia and its treatment in patients with diabetes mellitus

Polderman, J.A.W.

Publication date

2018

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Polderman, J. A. W. (2018). *Perioperative hyperglycaemia and its treatment in patients with diabetes mellitus*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

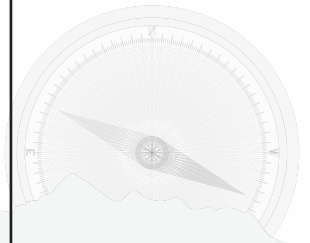
Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

**THESIS SUMMARY AND
FUTURE PERSPECTIVES**

12

Polderman JAW



This thesis aimed to give answers on the following questions:

- Should we monitor glucose in patients without DM to probably diagnose 'stress hyperglycaemia' in the perioperative period?
- Will these additional glucose measurements or implementation of a continuous glucose monitor result in optimised glycaemic control?
- How can we optimise the perioperative glycaemic management for the patient group at risk for hyperglycaemia – the patient with diabetes mellitus (DM)?

This thesis has two parts. In **PART 1** we focussed on 'stress or transient hyperglycaemia' in the perioperative period, mainly in patients without DM. In **PART 2** we focussed on different aspects of perioperative management of patients with DM. I will shortly discuss the main findings of each chapter, followed by the conclusions of this thesis and future recommendations.

In **Chapter 2** we prospectively studied the prevalence of 'stress hyperglycaemia' in a cohort of 909 patients undergoing ambulatory surgery. The surgical stress of procedures conducted in an ambulatory setting is minimal. This was reflected by a marginal increase in glucose by 0.2 mmol l^{-1} during surgery. Consequently, the prevalence of stress hyperglycaemia (glucose $\geq 7.8 \text{ mmol l}^{-1}$) in this patient population was only 8.8%. Risk factors for developing hyperglycaemia were advanced age, a higher BMI, a longer duration of surgery, DM and the intraoperative administration of dexamethasone. Thus, only a minority of the patients undergoing ambulatory surgery will develop transient hyperglycaemia, which in addition is in itself probably not clinically relevant as hyperglycaemia was not associated with postoperative complications.

In **Chapter 3** we assessed the prevalence of 'stress hyperglycaemia' in 150 women presenting for gynaecologic laparotomies in a prospective cohort study. These procedures are generally more extensive surgeries with significant surgical stress. Perioperative hyperglycaemia (glucose $>10 \text{ mmol l}^{-1}$) was found in 23% of patients without DM and in 89% of patients with DM. Also in this patient population, hyperglycaemia was not associated with postoperative complications. We did not observe a relation between glucose variability and postoperative complications. Overall, as no relation with postoperative complications was found, screening for hyperglycaemia in (non-diabetic) patients presenting for gynaecologic laparotomies does not seem to be justified.

As discussed in chapter 2, we identified dexamethasone as a risk factor for perioperative hyperglycaemia: a small increase in glucose after an intraoperative dose of dexamethasone was observed. Although the perioperative use of dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting is common practice, the potential adverse effects

of this practice have never been properly assessed. In **Chapter 4**, we performed a systematic Cochrane review and meta-analysis to investigate the effect of dexamethasone on postoperative systemic or wound infections, delayed wound healing and glycaemic control in surgical patients. We identified 32 randomised controlled trials, including 3734 patients, which studied one of the three above-mentioned outcomes. The use of dexamethasone (< 20 mg) during surgery was not associated with postoperative systemic or wound infections (good quality of evidence). Dexamethasone was found to increase postoperative glucose by 0.8 mmol l⁻¹ in patients without DM (moderate quality of evidence). Unfortunately, we found the quality of evidence regarding delayed wound healing to be low and more studies are needed to draw a definite conclusion for this specific outcome.

In **Chapter 5** we discussed the disease 'very-long-chain-acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD)' from a perioperative point of view. The major perioperative risk in patients with this disease is hypoglycaemia, opposed to hyperglycaemia. Thus, monitoring perioperative glucose values is of utmost importance in this disease, as prolonged periods of starvation will lead to hypoglycaemia and rhabdomyolyses, because these patients cannot address their fatty acids. This chapter presents a young woman with VLCADD undergoing a minor surgical procedure. The cornerstones of perioperative management of these patients is to minimise the fasting period, and always supply an adequate continuous glucose infusion, to prevent depletion of glucose storages. Glucose was monitored with a continuous glucose monitor inserted via a peripheral intravenous line. Anaesthesia and surgery were uneventful, and the patient fully recovered.

In summary, in the first part of the thesis we have identified several patient populations without DM which apparently do not require extra perioperative glucose measurements, as their hyperglycaemia is transient of nature and not associated with postoperative complications. However, certain rare diseases require perioperative glucose monitoring because of the increased risk for hypoglycaemia. A continuous glucose monitor might be of additional value in these patients. Lastly, it is a reassuring thought that the administration of dexamethasone to prevent nausea and vomiting is not associated with postoperative systemic or wound infections. However, it does result in a transient rise in glucose values and whether or not this influences wound healing is not yet clear. In the near future we can expect the results of the Perioperative ADministration of Dexamethasone and Infection Trial (PADDI), which is currently randomizing 8880 patients to 8 mg of dexamethasone or placebo with the objective to assess its effect on postoperative complications (1).

PART 2 of this thesis focusses on the perioperative treatment of patients with DM, and **Chapter 6** provides an overview of the available evidence on perioperative glucose management in patients with DM presenting for ambulatory surgery. Patients with diabetes have an increased risk of developing postoperative complications after ambulatory surgery. A complicating factor for the optimization of the glucose homeostasis in these patients is that patients undergoing ambulatory surgery usually spent a limited amount of time in the hospital. Therefore, the most benefit might be achieved from optimizing preoperative glucose regulation and a minimal disruption of daily DM treatment.

Glucose metabolism and insulin resistance differ between patients. Therefore, the treatment of DM with oral glucose lowering tablets and insulin is individualised, and one can encounter many different combinations and medication dosages. In order to optimise perioperative management, numerous protocols have been implemented in clinical practice. In **Chapter 7** we retrospectively assessed the compliance to our perioperative diabetes protocol, and investigated whether an automated reminder would improve compliance to this protocol. From our diabetes protocol we identified 11 critical steps of compliance. Protocol compliance was expressed as percentage of these 11 steps followed. Protocol compliance was scored during three different periods; one baseline assessment, one assessment after an update of the diabetes protocol and one assessment after implementation of an automated reminder. In total, 510 procedures were performed in patients with DM during these periods. The implementation of an automated reminder significantly improved protocol compliance from 74 to 87%. Surprisingly, this did not lead to an improvement of overall glucose control.

The results of chapter 7 also showed that perioperative glucose measurements are easily forgotten. A continuous glucose monitor might improve perioperative glycaemic control, as hyper- or hypoglycaemia can be treated promptly and alarms can indicate when an intervention is needed. In **Chapter 8** we randomised 36 patients undergoing major abdominal or cardiac surgery to either perioperative glucose regulation based on the values of a continuous glucose monitor or glucose regulation based on the values of point of care measurements (control group). All patients received a continuous glucose monitor, but the anesthesiologist was blinded to this monitor in the control group. The perioperative target range for plasma glucose was 4 to 10 mmol l⁻¹. Postoperative median plasma glucose did not significantly differ between the two groups (monitor-ON 8.5 mmol l⁻¹ (IQR 6.8 – 10.3) vs. monitor-OFF 9.3 mmol l⁻¹ (IQR 8.3 – 10.5), p=0.504). This study was done with the first continuous glucose monitor inserted via a peripheral intravenous line, not needing a more invasive measurement using a central venous line. In theory, this seemed to be an advantage, but practically it turned out to be a major disadvantage; although the accuracy of the continuous glucose monitor was still ac-

ceptable (MARD 7.8% (IQR 5.5 – 10.4)), sampling via a peripheral vein led to a high rate of technical failure of the sensor (24% of patients). Continuous glucose monitors are a promising development in the field of perioperative diabetes management. However, the currently available technique has no advantage over hourly point of care measurements when targeting for a plasma glucose value between 4 and 10 mmol l⁻¹.

In order to optimise perioperative glucose regulation with minimal disruption of the normal treatment schedule, in **Chapter 9** we studied if continuation of metformin on the day of surgery would lower perioperative glucose values. Currently, metformin is ceased on the day of surgery due to its association with lactic acidosis. We randomised 70 patients to either continuation of metformin (n=37) or cessation of metformin (n=33). Postoperative plasma glucose levels (8.2 ± 1.8 vs. 8.3 ± 2.3 mmol l⁻¹, p=0.95) and lactate levels were similar in both groups (1.2 vs. 1.0 mmol l⁻¹, p=0.18). Thus, continuation of metformin during surgery did not improve perioperative glycaemic control. However, in patients with DM presenting for minor elective surgery, no harm is to be expected either.

In **Chapter 10** we move on to the intraoperative management. During surgery, glucose is either regulated by a glucose-insulin-potassium infusion (GIK-infusion) or intravenous insulin boluses when needed. Glucagonlike peptide-1 (GLP-1) agonists have successfully been used in the day-to-day treatment of DM (2). These non-insulin injectables could be an interesting option for perioperative glycaemic control, as they have a low risk of inducing hypoglycaemia and a simple dosing regimen. We randomised 150 patients to either premedication with liraglutide (a GLP-1 agonist), a perioperative GIK-infusion, or an intravenous insulin bolus regimen. Target range for plasma glucose was 4 – 8 mmol l⁻¹. Postoperative glucose values were comparable between the GIK-group and the Bolus-group (7.5 mmol l⁻¹ (IQR 6.4 – 8.3) vs. 7.6 mmol l⁻¹ (IQR 6.4 – 8.9)). Patients treated with liraglutide had a slightly lower postoperative glucose value compared to the GIK-group and Bolus-group (6.6 mmol l⁻¹ (IQR 5.6 – 7.7), p=0.026 and p=0.006, respectively). Furthermore, the number of patients requiring a rescue bolus of insulin was reduced by almost 25% in patients treated with liraglutide. Unfortunately, 13% of the patients treated with liraglutide had complaints of nausea before surgery, compared to none in the other two groups. No differences in glycaemic control were seen between GIK-infusion and the intravenous bolus regimen. In conclusion, premedication with liraglutide improved glycaemic control and reduced insulin requirements and thus seems an interesting new treatment option for in-hospital glycaemic management. Whether this will result in a reduction of postoperative complications needs to be investigated.

In the previous chapters, different strategies to improve perioperative glycaemic control have been studied and discussed. Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is the result of an imbalance of the parasympathetic and sympathetic nervous system due to neuropathy. CAN is related to DM, but also hypertension and heart failure are known risk factors. The objective of **Chapter 11** was to prospectively assess the prevalence of CAN in a cohort of 82 patients, 55 with and 27 without DM, using a set of autonomic function tests modified from Ewing. We investigated whether CAN is related to changes of haemodynamic variables immediately after induction of anaesthesia. Surprisingly, we observed a similar prevalence of CAN in patients with and without DM (71% vs. 63%, $p=0.437$). Furthermore, CAN was not associated with post-induction or intraoperative hypotension. However, patients with CAN received a higher cumulative dose of noradrenalin in the postoperative period ($0.06 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (IQR 0.04 – 0.13) vs. 0.04 (IQR 0.02 – 0.05) $p=0.033$). To conclude, assessing CAN at the preoperative assessment clinic did not identify patients at risk for post-induction or intraoperative hypotension. Whether CAN is predictive for postoperative haemodynamic instability or postoperative complications remains an interesting open question.

The optimal perioperative glycaemic target range for patients with DM was not addressed in this thesis, but is an important aspect of glycaemic management. Currently, guidelines advocate aiming for plasma glucose $< 10 \text{ mmol l}^{-1}$ (3,4). A recent meta-analysis suggested to aim for plasma glucose $< 8.3 \text{ mmol l}^{-1}$, but the study populations and duration of treatment differed significantly between the included studies (5). Ideally, a large trial should be conducted to identify if aiming for a plasma glucose $< 8.0 \text{ mmol l}^{-1}$ compared to $< 10 \text{ mmol l}^{-1}$ reduces postoperative complications. When aiming for stricter targets, the risk and incidence of hypoglycaemia increases. Two possible treatment options for a risk reduction in perioperative hypoglycaemia were identified in this thesis: Using a continuous glucose monitor might help reduce this risk during surgery, but is probably not a feasible option postoperatively at the ward. Alternatively, a treatment strategy with liraglutide, or another GLP-1 agonist, could be chosen, as liraglutide stabilizes glucose values independent of insulin injections, thereby reducing the need for frequent glucose monitoring.

Did we succeed in identifying the optimal perioperative treatment for the patient with DM? Unfortunately not yet. However, we made a few steps into the right direction. Although preoperative continuation of metformin did not appear to improve perioperative glycaemic management, we found liraglutide to be a promising new option for diabetic in-patient management. Currently, a trial is investigating whether premedication with liraglutide reduces insulin requirements in patients undergoing cardiac surgery (6). Furthermore, to make a clinically relevant difference for the patients with DM, improving

perioperative glycaemic management only during the immediate perioperative period is probably too short. To establish an effect on postoperative outcomes, we likely need to extend the treatment period until patients are discharged from the hospital (7). Therefore, my suggestion would be to investigate whether continuing liraglutide post-operatively at the ward will further improve glycaemic control and lead to a reduction in hyperglycaemia-associated side effects. Furthermore, a national diabetes guideline should be developed, implemented and updated regularly according to the most recent literature, to be able to provide the most up-to-date care to all patients with DM undergoing surgery in the Netherlands.

References

1. www.paddi.org.au, accessed on 6 September 2017.
2. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013; 36: 2126-32
3. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract.* 2009; 15(4):353-69.
4. Dhatriya K, Levy N, Kilvert A, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(4):420-433.
5. 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.
6. www.trialregister.nl, NTR 6323. Accessed on 6 September 2017
7. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011; 34: 256-61

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift bestaat uit twee delen. In deel 1 focussen we met name op het voorkomen van tijdelijke verhoging van het bloedsuiker, genaamd stress hyperglycemie, in de perioperatieve periode. In deel twee richten we ons op verschillende aspecten van de behandeling van patienten met diabetes (suikerziekte) tijdens een operatie. Met dit proefschrift hopen we antwoord te kunnen geven op de volgende vragen:

- Moeten we tijdens en kort na de operatie de bloedsuikerwaarden monitoren van patienten zonder diabetes om 'stress hyperglycemie' te kunnen diagnosticeren?
- Leidt extra controle van bloedsuikerwaarden, door middel van extra labafnames of een continue glucose monitor, tot betere regulatie van de bloedsuikerwaarden?
- Hoe kunnen we de behandeling van patienten met diabetes in de perioperatieve periode optimaliseren?

Hieronder zal ik de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift kort bespreken, waarna ik tot een conclusie en aanbevelingen voor de toekomst kom.

In **Hoofdstuk 2** hebben we gekeken naar het voorkomen van 'stress hyperglycemie' in 909 patienten die een operatie in dagbehandeling ondergingen. De chirurgische stress die gepaard gaat met dit soort operaties is over het algemeen heel klein. Dit was ook goed te zien aan de reactie van het bloedsuiker: het bloedsuiker na de operatie was 0.2 mmol l^{-1} hoger dan voor de operatie. In maar 8.8% van de patienten kwam een te hoog bloedsuiker (glucose $\geq 7.8 \text{ mmol l}^{-1}$) voor. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een te hoog bloedsuiker waren: oudere leeftijd, hoger BMI, langere operatieduur, diabetes en het toedienen van dexamethason tijdens de operatie. Een te hoog bloedsuiker was in deze studie niet geassocieerd met complicaties na de operatie. Dus een tijdelijk te hoog bloedsuiker tijdens een operatie in dagbehandeling heeft waarschijnlijk geen invloed op het herstel na de operatie.

In **Hoofdstuk 3** hebben we stress hyperglycemie bij 150 vrouwen die een gynaecologische operatie ondergingen bestudeerd. Over het algemeen zijn deze operaties groter dan de operaties die in dagbehandeling worden uitgevoerd en verwacht men dus meer chirurgische stress. Wij vonden in 23% van de vrouwen zonder diabetes en in 89% van de vrouwen met diabetes een te hoog bloedsuiker (glucose $> 10 \text{ mmol l}^{-1}$) in de perioperatieve periode. Ook in deze patientenpopulatie zagen wij geen verband tussen een tijdelijk te hoog bloedsuiker en complicaties na de operatie. Ook al komt een te hoog bloedsuiker bij bijna een kwart van de patienten voor, extra bloedsuiker controles bij patienten die een gynaecologische operatie ondergaan lijkt geen meerwaarde te hebben in het voorkomen van postoperatieve complicaties.

In Hoofdstuk 2 wordt dexamethason geïdentificeerd als een risicofactor voor het ontwikkelen van perioperatieve hyperglycemie. Dexamethason wordt veel gebruikt ter preventie van postoperatieve misselijkheid en braken, maar of er ook nadelen kleven aan dit veelvuldig gebruik is nooit goed onderzocht. In **Hoofdstuk 4** wordt een meta-analyse beschreven, die het effect van dexamethason op postoperatieve infecties, wondgenezing en bloedsuikerwaarden in de chirurgische populatie onderzoekt. Door middel van een systematische beoordeling van de literatuur werden 32 gerandomiseerde onderzoeken, met in totaal 3734 patiënten, geïdentificeerd. Het gebruik van dexamethason (< 20 mg) tijdens chirurgie bleek niet geassocieerd met het ontstaan van postoperatieve infecties (op basis van kwalitatief goede studies). Gemiddeld genomen gaf dexamethason een verhoging van 0.8 mmol l^{-1} van de bloedsuikerwaarde in patiënten zonder diabetes (op basis van kwalitatief redelijke studies). Helaas konden wij weinig tot geen kwalitatief goede studies vinden over de invloed van dexamethason op vertraagde wondgenezing na chirurgie en kunnen hier dus geen uitspraak over doen.

In **Hoofdstuk 5** bespreken we de perioperatieve overwegingen bij de ziekte: very-long-chain-acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD). Vasten leidt bij patiënten met deze ziekte tot hypoglycemie (te lage bloedsuikerwaardes) en rhabdomyolyse (afbraak van de spieren), omdat zij hun reserves van vrije keten vetzuren niet kunnen gebruiken om glucose van te maken. Het grootste perioperatieve risico is dan ook het ontstaan van een ernstige hypoglycemie. In dit hoofdstuk beschrijven wij een casus van een jonge vrouw die een kleine operatie moet ondergaan. Belangrijk bij deze patiënten is om de periode van vasten zo kort mogelijk te houden en een constante toevoer van glucose te bewerkstelligen door middel van een continue glucose infuus. Haar bloedsuikerwaarden werden tijdens deze operatie gemonitord door middel van een continue glucose monitor. De anesthesie, de operatie en het postoperatieve beloop verliepen ongecompliceerd.

Samenvattend hebben we tot nu toe verschillende patientengroepen zonder diabetes besproken, die allen geen extra perioperatieve monitoring nodig hebben van hun bloedsuikerwaarden, aangezien hyperglycemie niet geassocieerd was met postoperatieve complicaties. Echter, er blijven altijd uitzonderingen op de regel bestaan, want bij sommige zeer zeldzame ziekten is extra monitoring van de bloedsuikerwaarden van levensbelang. Een continue glucose monitor zou uitkomst kunnen bieden bij deze patiënten. Tevens weten we nu dat we door een eenmalige gift van dexamethason tijdens de operatie patiënten niet blootstellen aan een verhoogd risico op postoperatieve infecties. Helaas weten we nog niet of de kleine stijging van de bloedsuikerwaarden de wondgenezing beïnvloed. Momenteel vindt in Australië de PADDI trial (Perioperative Administration of Dexamethasone and Infection Trial) plaats. Deze studie zal in 8880

patiënten kijken naar het effect van een eenmalige gift van 8 mg dexamethason op wondgenezing en postoperatieve complicaties (1), en ons daar dus meer duidelijkheid over geven.

Deel 2, Hoofdstuk 6 geeft een overzicht van het beschikbare bewijs over het perioperatieve management van patiënten met diabetes die een operatie in dagbehandeling moeten ondergaan. Patiënten met diabetes hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van postoperatieve complicaties na een operatie in dagbehandeling. Deze patiënten zijn vaak maar kort in het ziekenhuis aanwezig, wat een extra uitdaging vormt voor de anesthesist om de bloedsuikerwaarden zo goed mogelijk binnen de grenzen te houden. Het lijkt dus zo te zijn dat de meeste winst behaald kan worden bij preoperatieve optimalisatie van hun bloedsuikerwaarden en hun eigen behandelingschema op de dag van de operatie zo min mogelijk te verstoren.

De glucose huishouding en insuline resistentie in het lichaam verschillen van patiënt tot patiënt. De behandeling van diabetes met bloedsuiker verlagende tabletten of insuline kan dus per patiënt enorm verschillen. Om de regulatie van de bloedsuikerwaarden in de perioperatieve periode zo goed mogelijk te regelen zijn er protocollen ingesteld om hierbij te helpen. In **Hoofdstuk 7** wordt een retrospectief onderzoek beschreven, waarin we hebben gekeken naar de naleving van ons eigen diabetes protocol voor en na invoering van een update, en of een digitale reminder de naleving kon verbeteren. We hebben ons protocol verdeeld in 11 verschillende stappen, waar punten op gescoord konden worden. De naleving werd uitgedrukt in het percentage van deze 11 gevolgde stappen. Wij hebben in totaal 510 procedures gescoord. De implementatie van een digitale reminder zorgde voor een significante toename in naleving van het protocol van 74 naar 87%. Verrassend genoeg leidde dit niet tot een verbetering van de bloedsuikerwaarden, wat suggereerde dat ons protocol opnieuw toe was aan een update.

In hoofdstuk 7 kwam ook naar voren dat glucose metingen tijdens operaties makkelijk vergeten werden. Een continue glucose monitor zou hierbij uitkomst kunnen bieden. Theoretisch zouden een hypoglycemie of hyperglycemie eerder gedetecteerd en behandeld kunnen worden, dan wanneer je de bloedsuikerwaarden controleert via bijvoorbeeld vingerpikjes. In **Hoofdstuk 8** beschrijven we een gerandomiseerde studie met 36 patiënten die abdominale of cardiale chirurgie ondergaan. Deze patiënten werden gerandomiseerd tussen perioperatieve glucose regulatie (glucose tussen 4 en 10 mmol l⁻¹) op basis van een continue glucose monitor of glucose regulatie op basis van intermitterende labafnames (controle groep). Alle patiënten kregen een continue glucose monitor, maar deze was geblindeerd bij de patiënten in de controle groep. De postoperatieve bloedsuikerwaarde bleek niet verschillend tussen beide groepen

(monitor-AAN 8.5 mmol l^{-1} (IQR 6.8 – 10.3) vs. monitor-UIT 9.3 mmol l^{-1} (IQR 8.3 – 10.5), $p=0.504$). Deze studie is uitgevoerd met een continue glucose monitor die ingebracht werd via een perifere infuus, in plaats van via een centraal veneuze lijn. Omdat dit minder invasief is, was onze gedachte dat dit een voordeel zou zijn. Dit bleek echter niet zo te zijn: De accuratesse van de continue glucose monitor was weliswaar acceptabel (MARD 7.8% (IQR 5.5 – 10.4)), maar het opzuigen van kleine beetjes bloed via het perifere infuus ging samen met een hoog falingspercentage van de sensor (24% of patients). Een continue glucose monitor is een veelbelovende uitvinding op het gebied van perioperatief diabetes management, maar op dit moment is de techniek nog niet zo vergevorderd dat dit daadwerkelijk een voordeel biedt, vergeleken met intermitterende labafnames.

In **Hoofdstuk 9** wordt een gerandomiseerde studie met 70 patiënten beschreven. In deze studie werd onderzocht of je metformine (een oraal bloedsuikerverlagend middel) moet stoppen of doorgeven op de dag van de operatie. Tot voor kort werd metformine gestopt vanwege de kans op lactaatacidose. Postoperatieve bloedsuikerwaardes bleken gelijk in beide groepen: metformine ingenomen $8.2 \pm 1.8 \text{ mmol l}^{-1}$, metformine gestaakt $8.3 \pm 2.3 \text{ mmol l}^{-1}$, $p=0.95$. Ook de lactaatwaarden waren gelijk in beide groepen: 1.2 vs. 1.0 mmol l^{-1} , $p=0.18$. Het doorgeven van metformine heeft dus geen beneficieel effect op de glucose regulatie tijdens operaties. Echter, het doorgeven van metformine leidt ook niet tot een verhoging van het lactaat en zou wat dat betreft dus niet gestaakt hoeven worden.

In **Hoofdstuk 10** verleggen we de focus naar het intraoperatieve management van patiënten met diabetes. Tijdens operaties wordt de bloedsuikerwaarde meestal gereguleerd door een continu infuus met glucose, insuline en kalium, het zogenaamde GIK-infuus, of door middel van intraveneuze bolussen insuline in geval van hyperglycemie. In de afgelopen 15 jaar zijn glucagonlike peptide-1 agonisten (GLP-1 agonisten) succesvol ingevoerd in de dagelijkse behandeling van patiënten met diabetes type 2 (2). Deze middelen zouden ook een interessante optie kunnen zijn voor de perioperatieve behandeling, wegens hun lage risico op hypoglycemie. In dit onderzoek hebben we 150 patiënten gerandomiseerd naar premedicatie met liraglutide (een GLP-1 agonist), een GIK-infuus of intraveneuze bolussen insuline. Onze target range voor de bloedsuikerwaarden was tussen de 4 en 8 mmol l^{-1} . Postoperatieve bloedsuikerwaarden 1 uur na de operatie waren vergelijkbaar tussen de patiënten in de GIK-infuus groep en de insuline bolus groep (7.5 mmol l^{-1} (IQR 6.4 – 8.3) vs. 7.6 mmol l^{-1} (IQR 6.4 – 8.9). Patiënten in de liraglutide groep hadden lagere bloedsuikerwaarden vergeleken met de GIK-infuus groep en de insuline bolus groep (6.6 mmol l^{-1} (IQR 5.6 – 7.7), $p=0.026$ and $p=0.006$ respectievelijk). Ook was het aantal patiënten dat uiteindelijk een bolus insuline nodig had in verband met hyperglycemie 25% lager in de liraglutide groep vergeleken met

de andere twee groepen. Een bekende bijwerking van liraglutide is misselijkheid en braken, waar helaas 13% van de patiënten in de liraglutide groep voor de operatie last van had. Concluderend verbeterde premedicatie met liraglutide de glucose regulatie en reduceerde de insuline behoefte in patiënten met diabetes type 2, vergeleken met een GIK-infuus en intraveneuze bolussen insuline.

In het laatste hoofdstuk, **Hoofdstuk 11**, beschrijven we een cohort studie met 82 patiënten die kijkt naar de invloed van cardiovasculaire autonomie neuropathie (CAN) op hemodynamische parameters tijdens chirurgie. CAN wordt veroorzaakt door een disbalans van het parasympathische en sympathische zenuwstelsel door aantasting van de zenuwen (neuropathie). CAN is onder andere gerelateerd aan diabetes, hypertensie en hartfalen. Door middel van een gestandaardiseerde set testen (Ewing's testbatterij) hebben we de mate van CAN onderzocht in 55 patiënten met diabetes en 27 patiënten zonder diabetes. We vonden een vergelijkbare prevalentie van CAN in de patiënten met en zonder diabetes (71% vs. 63%, $p=0.437$). De aanwezigheid van CAN was niet geassocieerd met hypotensie (lage bloeddruk) vlak na de inductie van anesthesie of hypotensie gedurende de operatie. Patiënten met CAN kregen wel meer bloeddruk ondersteuning met noradrenaline in the postoperatieve periode ($0.06 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (IQR 0.04 – 0.13) vs. 0.04 (IQR 0.02 – 0.05) $p=0.033$). Het onderzoeken van patiënten op CAN op de preoperatieve poli heeft geen voorspellende waarde voor hypotensie na inductie of intraoperatieve hypotensie. Of identificatie van CAN mogelijk voorspellend is voor postoperatieve hemodynamische instabiliteit kunnen we met dit onderzoek helaas nog niet beantwoorden.

De optimale target range voor de bloedsuikerwaarden van patiënten met diabetes is in dit proefschrift niet behandeld, maar blijft een zeer belangrijk aspect van de perioperatieve behandeling van patientent met diabetes. De nu geldende richtlijnen zeggen dat een bloedsuikerwaarde boven de 10 mmol l^{-1} behandeld dient te worden (3,4). Echter, een recente meta-analyse suggereert om al te gaan behandelen bij en bloedsuikerwaarde boven de 8.3 mmol l^{-1} (5). Idealiter zou een grote trial uitgevoerd moeten worden die patiënten randomiseert naar een target bloedsuikerwaarde $< 8.0 \text{ mmol l}^{-1}$ of een target bloedsuikerwaarde $< 10 \text{ mmol l}^{-1}$, waarna er gekeken wordt of dit van invloed is op het ontstaan van postoperatieve complicaties. Helaas gaat het risico op hypoglycemieën omhoog wanneer je bloedsuikerwaarden eerder gaat behandelen. In dit proefschrift zijn twee mogelijke oplossingen naar voren gekomen om dit risico zo klein mogelijk te maken: het gebruik van een continue glucose monitor of een behandelstrategie met een GLP-1 agonist.

Zijn we er uiteindelijk in geslaagd om de optimale perioperatieve behandeling te identificeren? Helaas nog niet. Echter, dit proefschrift helpt wel mee in het proces, waarin we onder andere liraglutide hebben geïdentificeerd als veelbelovende optie voor de intraoperatieve behandeling van diabetes. Op dit moment is een studie gaande die het effect van premedicatie met liraglutide op de insuline behoefte onderzoekt in patiënten die hartchirurgie ondergaan (6). Voor het maken van een klinisch relevant verschil voor patiënten met diabetes is alleen behandeling tijdens de directe perioperatieve periode waarschijnlijk te kort. Om een reductie van postoperatieve complicaties te kunnen bewerkstelligen is het waarschijnlijk nodig om de behandelperiode te verlengen naar de gehele ziekenhuisopname (7). Mijn suggestie zou daarom zijn om te onderzoeken of het postoperatief doorgeven van liraglutide zal leiden tot een reductie in postoperatieve complicaties. Tot slot denk ik dat een landelijke diabetes richtlijn ontwikkeld en regelmatig geüpdate zou moeten worden, om zo de beste en meest up-to-date zorg te kunnen leveren aan alle patiënten met diabetes tijdens hun operatie.

Referenties

1. www.paddi.org.au, accessed on 6 September 2017.
2. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013; 36: 2126-32
3. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract.* 2009; 15(4):353-69.
4. Dhatriya K, Levy N, Kilvert A, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(4):420-433.
5. 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.
6. www.trialregister.nl, NTR 6323. Accessed on 6 September 2017
7. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011; 34: 256-61