

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05220321

Udfordringer for perioperativ glykæmisk kontrol hos patienter med diabetes

Sten Madsbad¹, Mikkel Wiberg², Luma Mahmoud Issa³, Signe Schmidt⁴ & Henrik Kehlet²

1) Medicinsk Enhed, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital, 2) Enhed for Kirurgisk Patofysiologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Anæstesiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 4) Steno Diabetes Center Copenhagen, Klinisk Forskning, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V05220321

HOVEDBUDSKABER

- Diabetes er en kendt risikofaktor for postoperative komplikationer og forlænget indlæggelse. Guidelines for optimal perioperativ behandling er komplekse og evidensen sparsom.
- Nye metoder til monitorering og justering af blodglukosekoncentration under kirurgi er tilgængelige.
- Fremover bør behandlingen forenkles og det perioperative forløb optimeres.

Diabetes mellitus (DM) er en hyppig komorbiditet hos patienter med behov for kirurgiske indgreb. Det anslås af Dansk Endokrinologisk Selskab, at omtrent 10-20% af operationspatienterne i Danmark er kendt med DM [1]. Ydermere er patientgruppen formentlig overrepræsenteret i populationen med behov for kirurgisk behandling sammenlignet med baggrundsbefolkningen [2].

Ved kirurgi hos patienter med diabetes er der risiko for dysreguleret glukosehomøostase, hvor hyperglykæmi er associeret med øget morbiditet og indlæggelsestid pga. komplikationer i form af bl.a. infektioner samt kardiovaskulære og renale hændelser, mens hypoglykæmi er associeret med øget morbiditet, eksempelvis kognitiv dysfunktion og cerebral skade [2-4]. Derudover er der i de senere år kommet flere nye antidiabetika på markedet som f.eks. SGLT2-inhibitorer (SGLT2i) og glukagonlignende peptid-1-receptoragonister (GLP-1-RA), men hvor evidensen for håndteringen af disse præparater i forbindelse med kirurgi er sparsom [5] og påkalder sig stigende international opmærksomhed [6].

Perioperativ glykæmisk kontrol har hidtil været vurderet via punktvis målinger af blodglukosekoncentration (BG) med 30-240-min-interval, hvilket ofte giver et mangelfuldt indblik i

svingningerne i BG. I de senere år er kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) med alarmer for hyper- og hypoglykæmi blevet rutine i den daglige klinik i behandlingen af patienter med type 1-DM (T1DM), mens teknologien endnu ikke har vundet større indpas på kirurgiske, medicinske eller intensivafdelinger.

Formålet med aktuelle statusartikel er at give en opdatering på den perioperative glykæmiske kontrol hos patienter med diabetes, specielt med henblik på forenklingsmuligheder, idet ovenstående medicinske og teknologiske udvikling har resulteret i behov for justering af de mange varierende guidelines for operationspatienter med DM.

FAST-TRACK KIRURGI OG ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY

Kirurgien er i de senere år overgået til et fast-track regime med øget fokus på bl.a. reduktion af kirurgisk stress, hurtig mobilisering og minimalt invasive indgreb [7]. Enhanced recovery after surgery (ERAS) er således en behandlingspakke med implementering af evidensbaseret behandling med henblik på hurtigere rehabilitering og færre komplikationer [7] og dermed mindre påvirkning af glukosehomøostasen [8]. Et fast-track forløb giver derfor mulighed for en lettere håndtering af den perioperative behandling af patienten med DM.

I et prospektivt studie af 36.762 fast-track kirurgiske knæ- og hoftalloplastikprocedurer fandt man, at patienter med kendt DM havde længere indlæggelsestid, samt at de insulinkrævende patienter havde en lille øget risiko for komplikationer sammenlignet med patienter behandlet med perorale antidiabetika og patienter uden DM [9]. Der sås imidlertid ingen signifikant øget risiko for postoperative infektioner, som ellers er associeret med hyperglykæmi [10]. I en nylig stor analyse, der inkluderede forskellige former for kirurgi (minus hjertekirurgi) og anæstesi, finder man en association mellem DM og komplikationer, men det konkluderes, at yderligere studier er nødvendige for at definere risikogrupper, herunder klassifikation af diabetes, og hvordan glykæmisk kontrol påvirker risikoen for komplikationer [11].

GLYKÆMISK KONTROL

En velreguleret DM præoperativt er forbundet med færre komplikationer og kortere indlæggelsestid, og behandlingen bør derfor forsøges optimeret inden kirurgi [12]. Præoperativ måling af BG og HbA_{1c}-koncentration er obligatorisk med evt. udsættelse og forsøg på optimering af den glykæmiske kontrol før planlagt kirurgi ved dysreguleret DM defineret som fastglukosekoncentration > 14 mmol/l og HbA_{1c}-koncentration > 70 mmol/mol (8,6%) [1, 13, 14]. Derudover tilrådes stram regulering af perioperativ BG på 6-10 mmol/l [13-15], men dette er muligvis forbundet med øget risiko for hypoglykæmi, der defineres som BG < 3,9 mmol/l, eller svær hypoglykæmi med BG < 3,0 mmol/l [12, 16, 17]. Optimal perioperativ BG kan opnås på flere forskellige måder med varierende krav til ressourcer og erfaring af personalet.

Danske guidelines

De danske guidelines fra Dansk Endokrinologisk Selskab redegør for præ-, peri- og postoperative tiltag og overvejelser [1].

Før indgrebet kortlægges DM-type, behandling, glykæmisk status og evt. komplikationer. Derudover bør tilstande, der kan øge behov for insulin, f.eks. infektion eller overvægt, afsøges.

På selve operationsdagen anbefales patienten prioriteret som den første på programmet. Overordnet er det perioperative behandlingsmål førnævnte BG på 6-10 mmol/l under og efter indgrebet. Hos patienter med type 2-DM (T2DM) tilstræbes dette mål ved pausering af vanlig oral antidiabetisk medicin, der kan tages som normalt indtil dagen før indgrebet.

På operationsdagen kan opstartes et af flere regimer med infusion af glukose og subkutan eller i.v. insulin (tilsat kalium efter behov) samt evt. justering af patientens vanlige insulinbehandling. Kombinationerne er talrige og af varierende kompleksitet [1]. BG måles minimum en gang i timen, og dosering af insulin justeres derefter [1]. Regimerne er uspecifikke og tilrettelagt efter patientens vanlige behandling samt indgrebets varighed og størrelse og lokal tradition for perioperativ behandling. Der foreligger ikke evidens for, hvilket regime der bedst opfylder behandlingsmålet. Den danske behandlingsvejledning bygger på guidelines fra National Health Service, UK (NHS) og American Diabetes Association, US (ADA). I Tabel 1 er foreslået et perioperativt behandlingsregime til operationer af < 2 timers varighed i et fast-track regi, dog undtagen andre indgreb med udtalt metabolisk stress, og hvor brug af i.v. insulininfusion ofte vil være optimal med henblik på at optimere den glykæmiske kontrol. Fordelen ved brug af basal insulin subkutan er, at patienten vil have et depot af insulin i kroppen, hvilket modvirker svær hyperglykæmi i modsætning til f.eks. et i.v. glukose-, insulin- og kaliumdrop, hvor patienten er uden insulin kort tid efter, at droppet er stoppet pga. den korte halveringstid for insulin på ca. 6 min.

TABEL 1 Forslag til perioperativ behandling af personer med diabetes ved operationer af mindre end to timers varighed og udført i fast-track regi. Forslaget omfatter ikke hjerte-kirurgi eller store operationer med svær metabolisk stress, hvor intravenøst administreret insulin kan være nødvendig for at opnå acceptabel glykæmisk kontrol.

<p><i>Terapeutisk mål</i></p> <p>BG 6-10 mmol/l perioperativt</p> <p>Ved elektiv kirurgi tilstræbes HbA_{1c}-koncentration < 70 mmol/mol ≈ 8,6%</p>
<p><i>Måling af BG</i></p> <p>Under og efter kirurgi indtil patienten spiser igen måles BG ≥ 1 × i timen, dog oftere hvis diabetes er labil under det kirurgiske indgreb</p> <p>Når patienten spiser igen måles BG før hovedmåltider og evt. også kl. 22</p> <p>Patientens normale antidiabetiske behandling suppleres evt. med hurtigtvirkende insulin efter »sliding scale« som anført nederst i tabellen</p>
<p><i>Måling af ketonstofkoncentration</i></p> <p>Ved BG > 15 mmol/l og hos patienter i behandling med SGLT-2-inhibitor måles ketonstofkoncentration i blodet, f.eks. vha. ketostiks, og den skal være < 0,6 mmol/l</p> <p>Ved ketonstofkoncentration 0,5-1,5 mmol/l skal den antidiabetiske behandling justeres og patienten bør ikke udskrives før BG < 15 mmol/l og ketonstofkoncentration < 0,6 mmol/l</p>
<p><i>Patienter behandlet med perorale antidiabetika og GLP-1-receptoragonister</i></p> <p>Perorale antidiabetika fortsættes uændret til dagen før kirurgi og behandlingen genoptages svarende til 1. måltid efter kirurgi</p> <p>Ved BG < 6 mmol/l opsættes 10% glukose med variabel infusionshastighed til regulering af plasmaglukosekoncentration som bør være 6-10 mmol/l</p> <p>Ved BG > 10 mmol/l suppleres med hurtigtvirkende insulin efter »sliding scale« som anført nederst i tabellen</p>
<p><i>Patienter behandlet med perorale antidiabetika og GLP-1-receptoragonister i kombination med basal insulin, typisk type 2-DM</i></p> <p>Perorale antidiabetika og GLP-1-receptoragonister fortsættes til dagen før kirurgi</p> <p>Sædvanlig dosis af basal insulin gives om morgenen før kirurgi og der opsættes 10% glukose med variabel infusionshastighed til regulering af BG som bør være 6-10 mmol/l</p> <p>Ved BG > 10 mmol/l gives hurtigtvirkende insulin efter »sliding scale« som anført nederst i tabellen</p>
<p><i>Patienter behandlet med basal bolusinsulin, typisk type 1-DM, der behandles med langsomtvirkende basal insulin 1 × i døgnet og hurtigtvirkende insulin til måltider</i></p> <p>Vanlig basal insulindosis fortsættes om morgenen før kirurgi og der opsættes 10% glukose med variabel infusionshastighed til regulering af BG som bør være 6-10 mmol/l</p> <p>Ved BG > 10 mmol/l gives hurtigtvirkende insulin efter »sliding scale« som anført nederst i tabellen</p>
<p><i>Insulinpumpebehandling</i></p> <p>Vanlig basalrate af insulin fortsættes under indgrebet indtil 1. måltid</p> <p>Ved BG < 6 mmol/l opsættes 10% glukose med variabel infusionshastighed til regulering af BG som bør være 6-10 mmol/l</p> <p>Ved BG > 10 mmol/l gives hurtigtvirkende insulin efter »sliding scale« som anført nederst i tabellen</p> <p>Insulinpumpebehandling i forbindelse med kirurgi kræver at patienten selv kan varetage behandlingen før og efter det kirurgiske indgreb</p> <p>Hvis det ikke er tilfældet skiftes patienten til basal bolusterapi der initieres dagen før indgrebet</p>
<p><i>Forslag til »sliding scale«, gives med 2-3 t.s interval^a</i></p> <p>BG 10-11,9 mmol/l: 4 E</p> <p>BG 12-16 mmol/l: 6 E</p> <p>BG > 16 mmol/l: 8 E</p>
<p>BG = blodglukosekoncentration; DM = diabetes mellitus; GLP = glukagonlignende peptid.</p> <p>a) Størrelsen af bolusinsulin justeres efter vægt, dgl. total dosis af insulin, evt. behandling med glukokortikoider samt glykæmisk respons på forrige doser.</p>

Internationale guidelines

De nationale guidelines fra NHS og ADA ligner de danske, jf. ovenstående, dog med enkelte

forskelle [13, 14]. Vejledningen fra NHS er længere end den danske og indeholder adskillige anbefalinger for hele forløbet samt mange ekstra opmærksomhedspunkter vedrørende risici som f.eks. fejdosering af insulin som en hyppig hændelse, med deraf følgende øget morbiditet. NHS anbefaler at fortsætte en modificeret udgave af vanlig diabetesbehandling ved kortere indgreb og så vidt muligt forsøge at undgå i.v.-insulin ved disse indgreb. NHS angiver også en »acceptabel« BG på 4-12 mmol/l under indgreb, dog stiles ideelt efter 6-10 mmol/l [13].

Vejledningen fra ADA har til forskel fra den danske en anbefaling om måling af BG hver 2.-4. time som minimum, altså et lidt længere interval.

Sammenfattende bygger alle guidelines på meget få randomiserede studier, der sammenligner de forskellige regimer og postoperativ morbiditet [11, 14]. Endvidere mangler ofte klare retningslinjer i relation til type af DM, til størrelsen af det kirurgiske indgreb og ved evt. brug af binyrebarkhormon, som øger insulinresistensen [18].

DIABETESMEDICIN OG PERIOPERATIV HÅNDBTERING

Insulinbehandling er ofte associeret med utilsigtede hændelser, og de mange typer af insulin med forskellig farmakokinetik i kombination med de mange »pen-systemer« til dosering af insulin gør ikke behandlingen lettere [13, 19]. Derudover er der et voksende antal antidiabetika på markedet, herunder bl.a. SGLT2i og GLP-1-RA, der begge har hjerte- og nyrebeskyttende effekter og derfor anbefales til højrisikogrupper af patienter med T2DM. Flere af disse præparater har lange halveringstider og er herudover ikke sjældent ordineret som kombinationspræparater med to nye eller et nyt og et gammelt præparat (eksempelvis metformin), hvilket komplicerer håndteringen af diabetesmedicinen i en kirurgisk sammenhæng [5].

Ved behandling med SGLT2i og samtidig faste inden kirurgi er bekymringen, at der opstår en risiko for udvikling af diabetisk ketoacidose – en tilstand, der kan være euglykæmisk, hvilket kan forsinke diagnostikken [20, 21]. Om end det er en sjælden, men alvorlig bivirkning, anbefales det i samtlige guidelines at pausere SGLT2i-behandlingen som minimum dagen før indgrebet (hos ADA endda 3-4 dage inden) [1, 13, 14].

Flere studier har vist, at GLP-1-RA (samt dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-hæmmere) er både sikre og effektive, da de ikke stimulerer insulinsekretionen ved BG < 4,0 mmol/l [22, 23]. Ved T2DM reducerer GLP-1-RA behovet for insulin og stabiliserer BG perioperativt [24]. De GLP-1-RA, der hyppigst benyttes, har en halveringstid på omkring en uge, hvorfor seponering sjældent er relevant. Præparaterne kan dog øge kvalme i forløbet [15].

GLP-1-RA/DPP4-hæmmere kan ifølge NHS' guidelines fortsættes som normalt under faste og kirurgi [13], mens ADA og de danske guidelines anbefaler pausering [1, 14]. Overordnet er anbefalingerne ofte baseret på ekspertudsagn og fysiologiske antagelser uden datagrundlag, idet der findes få RCT'er vedrørende nyere oral diabetesbehandling i den perioperative periode [5]. Et forslag til perioperativ håndtering af diabetesmedicin ved operationer med varighed < 2 timer og

udført i fast-track regi fremgår af Tabel 1.

BRUG AF TEKNOLOGI PERIOPERATIVT

Aktuelt monitoreres BG med punktvisse kapillærmålinger, og på baggrund af disse doseres insulin i henhold til en »sliding scale«, og ofte vil insulin først blive givet, når BG allerede er forhøjet. Ved brug af subkutane insulinregimer indtræder den sænkende effekt på BG først 30-45 min efter injektionen. Imidlertid har ny teknologi muliggjort en lettere håndtering af patienter med DM.

Kontinuerlig glukosemonitorering

Et alternativ til punktvisse BG-målinger er CGM, der via en lille sensor indsat i underhuden måler interstitialvæskens glukoseniveau, som er korreleret med BG. CGM-systemer kan indstilles til at afgive alarmer ved individuelt fastsatte niveauer for hyper- og hypoglykæmi. Potentielt vil anvendelse af CGM under indlæggelse og kirurgi kunne bidrage til optimering af BG, men erfaringen er imidlertid, at det har været svært at få CGM implementeret i den daglige klinik på hospitalerne, selvom det formentlig vil kunne spare tid for plejepersonalet [25]. I et dansk studie med blindet CGM hos kirurgiske patienter med DM måltet længerevarende perioder med hyper- og hypoglykæmi, særligt hos patienter med kendt DM, til trods for at insulindoseringsprotokollen angiveligt blev fulgt [26]. Hvordan CGM optimalt implementeres perioperativt bør undersøges, ligesom effekten på den glykæmiske kontrol, og hvordan målingerne påvirkes under hæmodynamisk instabilitet, kræver randomiserede studier, hvor der sammenlignes med resultaterne fra punktvisse BG-målinger.

Closed-loop

Inden for de senere år er CGM-systemernes målenøjagtighed øget, hvilket har muliggjort automatiseret dosering af insulin via insulinpumper, der tilfører varierende doser insulin subkutan baseret på den kontinuerlige strøm af glukoseværdier i et såkaldt closed-loop system, også kendt som en »kunstig bugspytkirtel« [27]. »Hybrid closed-loop« systemer, dvs. systemer der fortsat kræver, at brugeren af systemet udfører visse handlinger f.eks. i forbindelse med måltider, anvendes i Danmark i behandlingen af personer med T1DM. Systemerne er ikke godkendt til anvendelse under indlæggelse. »Fully closed-loop« systemer er testet i intensivt regi bl.a. under parenteral ernæring og under forskellige former for kirurgi med bedre glykæmisk kontrol end konventionel insulinbehandling [28].

Samlet har den nye teknologi interessante perspektiver i forhold til en både optimeret og samtidig simplificeret og mere sikker perioperativ glykæmisk kontrol, dels med brug af CGM til optimal glykæmisk kontrol og dels med brug af et closed-loop system som en selvregulerende erstatning for mere komplekse i.v.-insulinregimer. Om end flere studier har vist lovende resultater, er studierne dog endnu små og oftest foretaget i et medicinsk eller intensivt terapi-setup [15, 29]. Trods mulig optimering og simplificering af den kliniske hverdag vil indførelse af den nye teknologi dog kræve en klar politik for oplæring af personale.

KONKLUSION

Kirurgiske patienter med DM har en velkendt øget risiko for postoperative komplikationer, hvorfor glykæmisk kontrol er vigtig. Patienter med DM har sandsynligvis gavn af et ERAS-/fast-track forløb pga. mindre og kortere påvirkning af glukosehomøostasen. Guidelines for perioperativ diabetesbehandling er ofte komplicerede, og visse anbefalinger kan ikke underbygges med høj grad af evidens, og desuden kan nyere antidiabetika komplicere behandlingen yderligere. Nye teknologier til kontinuerlig måling af BG samt closed-loop systemer kan potentielt være til nytte og forenkle perioperativ glykæmisk kontrol, hvilket bør undersøges nærmere. Muligheder for optimering af den glykæmiske kontrol ved kirurgi findes mange steder via telefonisk hotline, brug af diabetesygeplejersker perioperativt og evt. akut tilsyn i et diabetesambulatorie eller på den kirurgiske afdeling, men kan fortsat optimeres mange steder.

Korrespondance *Sten Madsbad*. E-mail: sten.madsbad@regionh.dk

Antaget 23. august 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. oktober 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2022;184:V05220321

SUMMARY

Challenges for perioperative glycaemic control in patients with diabetes

Ugeskr Læger 2022;184:V05220321

Sten Madsbad, Mikkel Wiberg, Luma Mahmoud Issa, Signe Schmidt & Henrik Kehlet

In surgical patients, diabetes is associated with increased length of hospital stay and complications. Optimal glycaemic control is important to reduce complications, and enhanced recovery after surgery/fast-track protocols reduce the impact of surgery on glucose homeostasis. Guidelines for perioperative diabetes management are complex and not always supported by highest-grade evidence; this also includes guidelines for use of newer peroral antidiabetic drugs. Technology for automated insulin delivery based on continuous glucose monitoring is available and could potentially simplify and improve perioperative diabetic management, as argued in this review.

REFERENCER

1. Dansk Endokrinologisk Selskab. Diabetes og kirurgi. 2021. <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/diabetes-og-kirurgi/>.

2. Frisch A, Chandra P, Smiley D et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1783-8.
3. Bower WF, Jin L, Underwood MJ et al. Overt diabetes mellitus adversely affects surgical outcomes of noncardiovascular patients. *Surgery*. 2010;147(5):670-5.
4. 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(4):233-43.
5. Preiser J-C, Provenzano B, Mongkolpun W et al. Perioperative management of oral glucose-lowering drugs in the patient with type 2 diabetes. *Anesthesiology*. 2020;133(2):430-438.
6. Buggy DJ, Nolan R, Coburn M et al. Protocol for a prospective, international cohort study on the Management and Outcomes of Perioperative Care among European Diabetic Patients (MOPED). *BMJ Open*. 2021;11(9):e044394.
7. Kehlet H. Status og perspektiver for fast track-kirurgi. *Ugeskr Læger*. 2021;183(31):V03210226.
8. Ljungqvist O, Jonathan E, Rhoads lecture 2011: Insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(4):389-98.
9. Ortved M, Petersen PB, Jørgensen CC et al. Postoperative morbidity and mortality in diabetic patients after fast-track hip and knee arthroplasty: a prospective follow-up cohort of 36,762 procedures. *Anesth Analg*. 2021;133(1):115-122.
10. Kheir MM, Tan TL, Kheir M et al. Postoperative blood glucose levels predict infection after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(16):1423-1431.
11. Drayton DJ, Birch RJ, D'Souza-Ferrer C et al. Diabetes mellitus and perioperative outcomes: a scoping review of the literature. *Br J Anaesth*. 2022;128(5):817-828.
12. Jiang J, Li S, Zhao Y et al. Intensive glucose control during the perioperative period for diabetic patients undergoing surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2021;75:110504.
13. Centre for Perioperative Care. Perioperative care of people with diabetes undergoing surgery. www.cpoc.org.uk/guidelines-resources-guidelines-resources/guideline-diabetes.
14. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 2020;44(suppl 1):S211-S220.
15. Vogt AP, Bally L. Perioperative glucose management: current status and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesth*. 2020;34(2):213-224.
16. Sathya B, Davis R, Taveira T et al. Intensity of peri-operative glycaemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(1):8-15.
17. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M et al. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD007315.
18. Lindberg-Larsen V, Kehlet H, Bagger J, Madsbad S. Preoperative high-dose methylprednisolone and glycemic control early after total hip and knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2018;127(4):906-913.
19. Hill J. Insulin safety: avoiding mistakes and reducing risk. *Primary Health Care (2014+)*. 2018;28(1):37.
20. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig*. 2016;7(2):135-8.
21. Ueda P, Svanström H, Melbye M et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4365.
22. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general

- medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):125-133.
23. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3430-5.
 24. Kaneko S, Ueda Y, Tahara Y. GLP1 receptor agonist liraglutide is an effective therapeutic option for perioperative glycemic control in type 2 diabetes within enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols. *Eur Surg Res.* 2018;59(5-6):349-360.
 25. Thabit H, Hovorka R. Glucose control in non-critically ill inpatients with diabetes: towards closed-loop. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(6):500-9.
 26. Carlsson CJ, Nørgaard K, Oxbøll A-B et al. Continuous glucose monitoring reveals perioperative hypoglycemia in most patients with diabetes undergoing major surgery: a prospective cohort study. *Ann Surg* (online 8. okt 2021).
 27. Bally L, Thabit H, Hovorka R. Closed-loop for type 1 diabetes – an introduction and appraisal for the generalist. *BMC Med.* 2017;15(1):14.
 28. Herzig D, Suhner S, Roos J et al. Perioperative fully closed-loop insulin delivery in patients undergoing elective surgery: an open-label, randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2022;45(9):2076-2083.
 29. Wang M, Singh LG, Spanakis EK. Advancing the use of CGM devices in a non-ICU setting. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):674-681.