

Aus der  
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik  
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
an der Universität Tübingen

**Prä-/Diabetiker Screening zur Identifikation von Risikopatienten  
in der Unfallklinik Tübingen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Huber, Philomena Annette Sophia  
2024

Dekan: Professor Dr. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Ehnert

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Fritsche

Tag der Disputation: 27.11.2023

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Pathomechanismen Prädiabetes.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Stufenmodell Diabetesentwicklung .....	2
1.1.2 Unterschiede bei isoliertem Vorkommen von IGT oder IFG .....	3
<b>1.2 Risiko für die Entwicklung einer Diabeteserkrankung.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Komplikationen von Prädiabetes und Diabetes.....</b>	<b>6</b>
1.3.1 Frakturrisiko .....	6
1.3.2 Wundheilungsstörungen.....	6
1.3.3 Infektionen.....	7
<b>1.4 Umfang der diabetesbezogenen Kosten.....</b>	<b>7</b>
<b>1.5 2-Stufenmodell der Früherkennung eines Diabetesrisikos.....</b>	<b>8</b>
1.5.1 Nicht-invasive Screeningmethoden .....	8
1.5.2 Invasive Screeningmethoden .....	9
<b>2 Zielsetzung .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Material.....</b>	<b>11</b>
3.1.1 Ethikantrag.....	11
3.1.2 Studienpopulation .....	11
3.1.3 Entwurf und Aufbau des Fragebogens.....	11
<b>3.2 Methoden .....</b>	<b>16</b>
3.2.1 Patientenbefragung .....	16
3.2.2 Blutabnahme.....	17
3.2.3 Bestimmung HbA1c.....	17
3.2.4 Abfrage postoperativer Komplikationen.....	17
3.2.5 Statistische Auswertung der Daten.....	21
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Studienpopulation Befragung .....</b>	<b>22</b>
4.1.1 Charakteristika .....	22
4.1.2 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Prä-/Diabetiker-Gruppe .....	24
<b>4.2 Studienpopulation Postoperative Komplikationen.....</b>	<b>27</b>
4.2.1 Charakteristika .....	27
4.2.2 Behandlungstage .....	29
4.2.3 Analyse der kodierten postoperativen Komplikationen .....	30
4.2.4 Korrelation der HbA1c-Werte mit postoperativem Komplikationsauftreten .....	35
<b>4.3 Fragebögen.....</b>	<b>37</b>
4.3.1 Auswertung der Vorhersagekraft der einzelnen Fragebögen.....	37
4.3.2 Vorhersagekraft mit HbA1c-Cut-Off 5,9 %.....	39
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>42</b>
<b>5.1 Prävalenz von Prädiabetikern und Diabetikern im stationären Sektor.....</b>	<b>42</b>

<b>5.2</b>	<b>Fragebögen.....</b>	<b>43</b>
5.2.1	Vorhersagekraft der Diabetesfragebögen für Prädiabetiker und Diabetiker.....	43
5.2.1.1	Geschlechter getrennte Auswertung .....	45
5.2.2	Aussagekraft der abgefragten Risikofaktoren.....	46
5.2.2.1	Ernährungsgewohnheiten .....	46
5.2.2.2	Körpergröße .....	47
5.2.2.3	BMI und Taillenumfang .....	47
5.2.2.4	Zigarettenkonsum .....	49
5.2.2.5	Alter .....	49
5.2.2.6	Körperliche Inaktivität .....	49
5.2.2.7	Genetische Prädisposition .....	50
5.2.2.8	Bluthochdruck .....	50
<b>5.3</b>	<b>Komplikationsrate .....</b>	<b>51</b>
5.3.1	Infektiöse Komplikationen sowie Wundheilungsstörungen .....	51
5.3.2	Komplikationen mit Knochenveränderungen .....	52
5.3.3	Sonstige Komplikationen .....	54
<b>5.4</b>	<b>Kostenoptimierung .....</b>	<b>54</b>
5.4.1	Schlechte Kodierungsqualität und ihre Folgen .....	54
5.4.2	Längere Liegezeiten und Prä-/Diabetes assoziierte Kosten .....	56
<b>5.5</b>	<b>Screening sinnvoll, ja oder nein?.....</b>	<b>58</b>
5.5.1	Identifikation von Schlüsselfaktoren.....	59
5.5.1.1	Schlüsselfaktoren Männer .....	59
5.5.1.2	Schlüsselfaktoren Frauen .....	60
5.5.2	Warum wir ein flächendeckendes Screening für unsere Klinik empfehlen .....	61
5.5.3	Implementierung in den Klinikalltag – Zukunftsvision .....	63
<b>5.6</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>75</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Auflistung der bei den verschiedenen Testversionen des FINDRISK abgefragten Variablen und deren Kodierung zur Berechnung des individuellen Risikoscores .....	<b>14</b>
<b>Tabelle 2:</b> Auflistung der bei den verschiedenen Testversionen des GDRS abgefragten Variablen und deren Kodierung zur Berechnung des individuellen Risikoscores .....	<b>15</b>
<b>Tabelle 3:</b> Auftreten der einzelnen Komplikationen in der jeweiligen Kohorte..	<b>33</b>
<b>Tabelle 4:</b> Vergleich der Kohorten Prädiabetes und Diabetes mit der Kontrollgruppe bezgl. postoperativen Komplikationsauftretens .....	<b>34</b>
<b>Tabelle 5:</b> Youden-Index und Cut-off Risicoscore der einzelnen Testversionen zur Vorhersage eines HbA1c-Wertes $\geq 5,9$ %.....	<b>41</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Diabetes-Subtypen.....	<b>5</b>
<b>Abbildung 2:</b> Fragebogenmaske .....	<b>13</b>
<b>Abbildung 3:</b> Studienpopulation: befragte Patientenkohorte .....	<b>23</b>
<b>Abbildung 4:</b> Verteilung der HbA1c-Werte bei den befragten Probanden.....	<b>24</b>
<b>Abbildung 5:</b> Schlüsselfaktoren bei Männern und Frauen.....	<b>26</b>
<b>Abbildung 6:</b> Studienpopulation: postoperative Komplikationen .....	<b>28</b>
<b>Abbildung 7:</b> Durchschnittliche Behandlungstage in den 9 Fachbereichen ....	<b>30</b>
<b>Abbildung 8:</b> anteiliges Komplikationsauftreten in der jeweiligen Gruppe.....	<b>32</b>
<b>Abbildung 9:</b> Risiko für das Auftreten einer Komplikation ab einem HbA1c $\geq$ 5,9 %.....	<b>35</b>
<b>Abbildung 10:</b> Verteilung der HbA1c-Werte auf die einzelnen Komplikationsgruppen bei den Kohorten Diabetiker und Prädiabetiker.....	<b>36</b>
<b>Abbildung 11:</b> Vorhersagekraft der Testversionen mit Hba1c-Cut off Wert $\geq$ 5,7 %.....	<b>39</b>
<b>Abbildung 12:</b> Vorhersagekraft der Testversionen für einen HbA1c-Cut off Wert $\geq$ 5,9 % .....	<b>40</b>
<b>Abbildung 13:</b> Assoziation zw. erhöhten HbA1c-Werten und erhöhten Risikoscores .....	<b>44</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
ANOVA	Analysis of Variance
BG-Klinik	Berufsgenossenschaftliche Klinik Tübingen
BMI	Body-Mass-Index
CGM MEDICO	CompuGroup Medical
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIfE	Deutsches Institut für Ernährungsforschung
DRG	Diagnose related groups
DVO e.V.	Dachverband Osteologie e.V.
DZD	Deutsches Zentrum für Diabetesforschung
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FINDRISK	Finnish diabetes risk score
FRAX	Fracture risk assessment tool
GDRS	German diabetes risk score
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HPRV	Hand-Plastische-Rekonstruktive- Verbrennungschirurgie
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
KIS	Klinik-Informationssystem
KoDiM	Kosten des Diabetes mellitus
MCH	mean corpuscular haemoglobin
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MKG	Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie
NNS	Number needed to screen
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
Py	packyears
WHO	World Health Organisation
YI	Youden-Index

### 1 Einleitung

Diabetes ist weltweit ein großes Gesundheitsproblem, welches inzwischen ein alarmierendes Ausmaß angenommen hat. Die Zahl der in Europa diagnostizierten Diabetiker lag 2019 bei 59 Millionen und wächst schätzungsweise bis 2030 auf 66 Millionen an. Ein Zuwachs von 7,3 % innerhalb von nur 11 Jahren [1].

Besonders dramatisch ist hierbei, dass 40,7 % der an Diabetes erkrankten Personen in Europa nichts von ihrer Erkrankung wissen. Bis zur ärztlichen Diagnose einer Diabeteserkrankung vergehen im Durchschnitt 6 Jahre [2]. Eine sehr lange Zeitspanne, in welcher sich Folgeerkrankungen der langfristig zu hohen Blutglucosewerte teils irreversibel manifestieren können.

Auch die zunehmende weltweite Prävalenz von Prädiabetes sollte als Alarmzeichen gesehen werden, welches nichts Gutes für die wachsende Diabetes-Pandemie und ihre Komplikationen verheißt. Die weltweite Prävalenz für Prädiabetes wurde 2019 auf 373 Millionen Betroffene geschätzt. Auch bei dieser Gruppe wird in Europa ein Anstieg um 4,9 % auf 39,7 Millionen Betroffene bis 2030 erwartet [1].

Trotz dieser alarmierenden Zahlen und erwarteten zunehmenden Prävalenz wird dem Prädiabetes im klinischen Alltag wenig Beachtung geschenkt. In ihrer Studie von 2017 konnten die Autoren Kuhfeld *et al.* zeigen, dass fast ein Viertel (23,7 %) der Patienten des Universitätsklinikums Tübingen Prädiabetiker sind. Zusätzlich litten 3,7 % der Patienten an einem nicht-diagnostizierten Diabetes. Die Anzahl der Komplikationen bei Prädiabetikern und Diabetikern war signifikant höher im Vergleich zum normoglykämischen Patientenkollektiv. Diabetiker waren zudem im Schnitt länger in stationärer Behandlung [3]. Ihre Studie konnte damit verdeutlichen, wie wichtig die Implementierung eines flächendeckenden Diabetes-Screenings für Patienten in einem Haus der Maximalversorgung wäre.

#### 1.1 Pathomechanismen Prädiabetes

Bei gesunden Menschen ist der Glucosestoffwechsel strikt reguliert. Während einer Entwicklung zum Diabetes gerät diese strikte physiologische Regulierung

aus dem Gleichgewicht. Prädiabetes stellt hierbei eine Vorstufe des Diabetes dar. Der Zuckerstoffwechsel ist bereits gestört, die Laborwerte aber noch nicht hoch genug, um als Diabetes eingestuft zu werden. Die von der American Diabetes Association (ADA) [4] und World Health Organisation (WHO) [5] festgelegten diagnostischen Kriterien umfassen die Laborwerte von impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose toleranz (IGT) und dem Langzeitblutzuckerwert HbA1c, welcher das Blutzuckerniveau der letzten 8-12 Wochen abbildet. Die durch ADA und WHO festgelegten Grenzwerten unterscheiden sich lediglich bei IFG geringfügig:

- ADA: - IFG: 100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/L)  
- IGT: 140 mg/dl – 199 mg/dl (7,8 – 11,0 mmol/L)  
- HbA1c:  $\geq 5,7$  -  $< 6,5$  %
- WHO: - IFG: 110 – 125 mg/dl (6,1 – 6,9 mmol/L)  
- IGT: 140 mg/dl – 199 mg/dl (7,8 – 11,0 mmol/L)

Ein Prädiabetes liegt vor, wenn diese Werte einzeln oder in Kombination auftreten.

### **1.1.1 Stufenmodell Diabetesentwicklung**

Studien mit wiederholten Messungen von Nüchtern- und 2 h-Glucosewerten nach oralen Glucosetoleranztest (oGTT), Insulinsensitivität und Insulinsekretion zeigten, dass die Entwicklung hin zu einer Diabeteserkrankung einen kontinuierlichen Prozess darstellt [6, 7]. Die Whitehall 2-Studie von 2009 untersuchte erstmals die Verlaufskurven dieser Parameter über mehrere Jahre bei 6538 britischen Probanden. 505 Probanden entwickelten im Verlauf eine Diabeteserkrankung [6].

Bereits 13 Jahre vor der Diagnose waren bei diesen Probanden die Nüchtern- und 2 h-Glucosewerte sowie die Insulinsekretion nach einem oGTT höher und die Insulinsensitivität niedriger als bei den Kontrollpersonen. In den aufgetretenen Diabetesfällen folgte auf einen linearen Anstieg der Nüchtern- und 2 h-Glucosewerte ein steilerer Anstieg in den letzten 6 bis 3 Jahren vor der Diabetesdiagnose. Die Insulinsensitivität nahm in den letzten 5 Jahren vor der Diabetesdiagnose steil ab. Die  $\beta$ -Zellfunktion zeigte einen kurzen steilen Anstieg

zwischen den Jahren 4 und 3 vor der Diagnose und dann eine rapide Abnahme bis zur Diagnose [6].

Die Studie konnte zeigen, dass der prädiabetischen Phase eine kompensatorische Phase vorausgeht. Hier ist bereits eine Insulinresistenz vorhanden, diese wird aber durch erhöhte Insulinsekretion und eine vermehrte  $\beta$ -Zellmasse ausgeglichen. Es folgt eine Phase, in welcher  $\beta$ -Zellen die erhöhte Insulinresistenz nicht mehr vollständig kompensieren können. Die Nüchtern- und 2 h-Glucosewerte steigen leicht an, liegen aber noch im Normbereich. Zusätzlich kann es auch zur Abnahme der akuten Insulinsekretion kommen.

Werden die  $\beta$ -Zellen unfähig, eine gegebene Insulinresistenz zu kompensieren, beginnen die Glucosespiegel steil anzusteigen. Dies markiert den Eintritt in die prädiabetische Phase.

Danach entwickelt sich eine stabile Dekompensation, gefolgt von einer schweren Dekompensation bis hin zum manifesten Diabetes. Die einzelnen Stufen einer Diabetesentwicklung wurden neben der Whitehall 2-Studie auch in weiteren Studien beschrieben [7-9].

### **1.1.2 Unterschiede bei isoliertem Vorkommen von IGT oder IFG**

Patienten mit isoliertem IFG und isoliertem IGT unterscheiden sich in ihren Nüchtern- und 2 h-Glucosewerten und durch die Form ihrer Glucosekonzentrationskurven während eines oGTT. Bei beiden Patientengruppen liegt eine Insulinresistenz vor, jedoch mit unterschiedlichen Lokalisationen. Bei Patienten mit IFG liegt eine hepatische Resistenz vor, wobei die Patienten mit IGT eine erhöhte Insulinresistenz der Skelettmuskulatur aufweisen [10].

Zusätzlich liegt auch bei beiden Gruppen eine  $\beta$ -Zellen Dysfunktion vor. IFG-Patienten haben eine stark beeinträchtigte frühe Insulinreaktion während des oGTT. Ihre Insulinsekretion verbessert sich jedoch während der zweiten Phase des oGTT. Im Gegensatz dazu weisen IGT-Patienten eine gestörte Insulinsekretion in der frühen und späten Phase auf [10, 11].

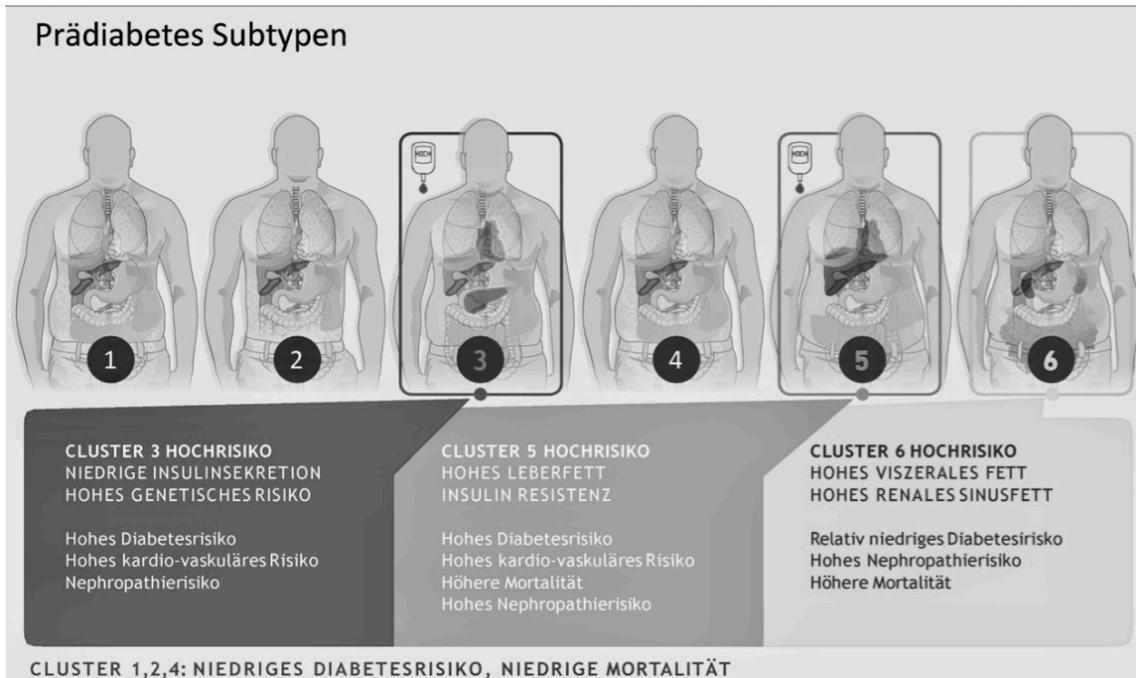
Die IFG- und IGT-Phänotypen sind durch verschiedene Grade von Insulinresistenz und  $\beta$ -Zell-Dysfunktion gekennzeichnet, wobei IGT-Individuen

nahezu vollständig insulinresistent sind und nur 20,0 % oder weniger ihrer  $\beta$ -Zell-Funktion erhalten ist. Somit repräsentiert IGT eine weiter fortgeschrittene Störung der Glucosehomöostase [12]. Das Risiko, eine Diabeteserkrankung zu entwickeln, hängt dabei von der Schwere der Ausprägung der Laborwerte und ihrem Auftreten in isolierter oder kombinierter Form ab.

### **1.2 Risiko für die Entwicklung einer Diabeteserkrankung**

Jährlich entwickeln 5,0 – 10,0 % der Menschen mit Prädiabetes eine Diabeteserkrankung [13]. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit isoliert erhöhten Werten von IGT (erhöhtes Risiko 4,0 – 6,0 %) oder IFG (erhöhtes Risiko 6,0 – 9,0 %) ein niedrigeres Risiko haben als Patienten mit kombiniert hohen Werten (erhöhtes Risiko 15,0 – 19,0 %) dieser Parameter [14].

Ein weiterer wichtiger Durchbruch zur Risikoabschätzung ist Forschenden aus Tübingen gelungen. Sie konnten in ihrer Proof-of-Concept-Studie sechs verschiedene Subtypen mit unterschiedlich ausgeprägten Diabetesrisiken identifizieren. 25 Jahre lang sammelten die Wissenschaftler Daten über die für den Stoffwechsel wichtigen Kerngrößen wie z.B. Leber- und Körperfettverteilung, Fett- und Glucosewerte im Blut sowie genetische Risikofaktoren. Mittels einer Clusteranalyse konnten 6 Subtypen identifiziert werden. Ein besonders hohes Diabetesrisiko wiesen dabei Patienten mit einer Kombination aus niedriger Insulinsekretion und hohem genetischen Risiko sowie Patienten mit hohen Leberfettwerten und einer Insulinresistenz auf [15].



**Abbildung 1: Diabetes-Subtypen**

Wagner et al. ermittelten in ihrer Studie [15] auf Grundlage pathophysiologischer Stoffwechselformparameter sowie genetischer Faktoren sechs Prädiabetes Subtypen, welche unterschiedliche Risiken für die Entwicklung eines Diabetes aufweisen. (Copyright Abb. 1 mit Genehmigung durch IDM/DZD)

Ein gesondertes Augenmerk sollte zudem auf der Tatsache liegen, dass sich Prädiabetiker noch in einem Zeitfenster befinden, in welchem gezielt auf beeinflussbare Risikofaktoren wie Bewegungsmangel, Adipositas oder ungesunde Ernährung eingewirkt werden kann.

Die Veränderung des Lebensstils ist hierbei ein wichtiger Eckpfeiler für Prädiabetiker zur Verhinderung einer Diabeteserkrankung. Eine Reduzierung des relativen Risikos um 40,0 – 70,0 % konnte nachgewiesen werden [13]. Zusätzlich geben Studien Hinweise darauf, dass auch eine pharmakologische Therapie für eine Diabetesprävention von Bedeutung ist. So konnte in einer amerikanischen Studie gezeigt werden, dass prädiabetische Patienten mit einer Metformin-Therapie im Follow-Up zu 31,0 % seltener einen Diabetes entwickelten als Patienten, welche ein Placebo erhielten [16]. Bei einer Therapie mit Rosiglitazon erreichten sogar 70,0 – 80,0 % der Patienten eine Regression zur Normoglykämie im Vergleich zur Placebogruppe [17]. Eine aktuelle Studie konnte außerdem bestätigen, dass eine achtwöchige Behandlung von Prädiabetikern mit Empagliflozin die zuvor geringe Insulinsensitivität im Gehirn

signifikant steigert und dadurch eine positive Auswirkung auf den gestörten Ganzkörperstoffwechsel hat [18].

Mittels dieser Erkenntnisse könnte in Zukunft eine differenziertere Einteilung des Prä-/Diabetes stattfinden, eine individuelle und frühzeitige Prävention und Therapie ermöglicht werden und durch einfache und kostengünstige Methoden eine Entwicklung zu Diabetes und seinen Folgeerkrankungen verhindert oder zumindest verzögert werden.

### **1.3 Komplikationen von Prädiabetes und Diabetes**

#### **1.3.1 Frakturrisiko**

Osteoporose ist eine häufige Skeletterkrankung, die durch eine geringe Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochenaufbaus gekennzeichnet ist. Daraus folgend kommt es zu einer zunehmenden Rate an Knochenbrüchigkeit und Prädisposition für Brüche. Eine Diabeteserkrankung stellt ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Fragilitätsfrakturen dar [19]. Die Datenlage bezüglich dieses Risikos bei Prädiabetikern ist jedoch nach wie vor gering und Gegenstand aktueller Forschungen. Erste Studien konnten aber zeigen, dass bereits bei Prädiabetes das Risiko für Hüftfrakturen vervierfacht ist [20, 21]. Eine amerikanische Studie mit prä-/perimenopausalen Frauen zwischen 42 – 52 Jahren konnte eine schlechtere trabekuläre Knochenqualität nachweisen, wenn bei ihnen ein Prädiabetes (Blutglucose  $\geq 110$  mg/dl) und eine fortgeschrittene Insulinresistenz vorlagen [22].

#### **1.3.2 Wundheilungsstörungen**

Eine weitere problematische Komplikation von langfristig erhöhten Blutzuckerwerten stellt die daraus resultierende gestörte Wundheilung dar. Bei Diabetikern entstehen häufig bereits nach Bagatellverletzungen chronische Wunden. Grundlage für die schlechte Heilung sind weitere Folgeerkrankungen der chronisch erhöhten Blutzuckerwerte wie Neuropathien und mikro- und makrovaskuläre Angiopathien. Eine distale sensomotorische Polyneuropathie gilt als Hauptursache für Fußulzera bei Diabetikern [23]. Eine Auswertung von 1100 Teilnehmern der KORA F4- Studie im Alter zwischen 61 - 82 Jahren ergab, dass

bereits 23,9 % der Prädiabetiker an einer solchen distalen sensomotorischen Polyneuropathie litten [24]. Das Risiko, an einem diabetischen Fußsyndrom zu erkranken, wird für Diabetiker auf 34,0 % geschätzt [25]. Zwei von drei Amputationen der unteren Extremität in Deutschland werden bei Diabetikern durchgeführt [26]. Diabetes ist weltweit der Hauptgrund für nichttraumatische Amputationen.

### **1.3.3 Infektionen**

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine Diabeteskrankheit das Immunsystem schwächt und es sich deshalb gegen eindringende Pathogene schlechter zur Wehr setzen kann [27, 28]. Zusätzlich fördern hohe Blutzuckerspiegel das Wachstum z.B. von Bakterien und Pilzen [27]. Dies führt bei diesen Patienten zu einem erhöhten Risiko, postoperative Infektionen zu entwickeln [28]. In neueren Studien konnte nun auch nachgewiesen werden, dass es bereits in einem prädiabetischen Stadium zu vermehrtem oxidativem Stress und zur Hochregulierung proinflammatorischer Faktoren sowie resultierender vaskulärer Dysfunktion kommt [29]. Zusätzlich begünstigt eine vermehrte Anhäufung von Fettgewebe diese lokale Entzündungsinduktion [29]. Es muss also auch bei prädiabetischen Patienten von einem erhöhten Risiko für postoperative Infektionen ausgegangen werden.

### **1.4 Umfang der diabetesbezogenen Kosten**

In Deutschland fallen jährlich ca. 37 Milliarden Euro diabetesbezogener Gesundheitskosten an [30]. Deutschland liegt damit auf dem vierten Platz der Länder mit den höchsten Gesundheitsausgaben für Diabetes [30].

Eine Studie des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information auf Basis von Krankenkassendaten aus dem Jahr 2017 zeigt, dass Menschen mit Diabetes im Schnitt doppelt so hohe Gesundheitskosten verursachten im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes. Die größten Kostenunterschiede zeigten sich bei verschriebenen Medikamenten und stationärer Behandlung [31]. Ein großer Anteil der Gesundheitsausgaben entfällt dabei auf die Behandlung der Folgeerkrankungen wie z.B. diabetisches Fußsyndrom oder Amputationen [32].

Neben den direkten medizinischen Kosten fallen auch hohe indirekte Kosten z.B. bei Produktivitätsverlust durch Arbeitsunfähigkeit oder Frühverrentung an. In der 2006 erschienenen Kosten des Diabetes mellitus-Studie (KoDiM) wurde auf Basis von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen errechnet, dass diese indirekten Kosten um das 1,4-fache höher liegen als bei vergleichbaren, nicht-erkrankten Personen [33].

Investitionen in den Ausbau der Früherkennung eines Prä-/Diabetesrisikos und daraus resultierende Präventionsmaßnahmen, um die Entwicklung eines manifesten Diabetes zu verhindern, könnten somit die diabetesbezogenen Gesundheitskosten signifikant senken.

### **1.5 2-Stufenmodell der Früherkennung eines Diabetesrisikos**

#### **1.5.1 Nicht-invasive Screeningmethoden**

Um den stetigen weltweiten Zuwachs der Diabetesinzidenzen entgegen wirken zu können, sollte der wirksamen Prävention ein hoher Stellenwert eingeräumt werden.

Zur Identifizierung von Risikopersonen empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) deshalb in ihren Praxisleitlinien das Screening von asymptomatischen Personen und die Bestimmung ihres Erkrankungsrisikos mittels Risikoscores und/oder Risikofaktoren [34]. Hierbei wird durch Abfrage verschiedener Risikoparameter ein Risikoscore ermittelt, welcher das individuelle Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, wiedergibt. Solche nicht-invasiven Testverfahren ermöglichen die unkomplizierte, kostengünstige und schnelle Ermittlung eines Diabetesrisikos bei einer großen Anzahl von Personen. Im Onlineformat stellen die Test-Tools auch für Laien eine gute Möglichkeit dar, im Zuge einer Selbstprävention und unabhängig von Arztbesuchen ihr individuelles Risiko zu ermitteln.

Die DDG empfiehlt den DIfE – Deutscher Diabetes Risiko- Test (engl. GDRS) oder den auch international verwendeten Finnish diabetes risk score (FINDRISK). Beide Versionen wurden in deutschen bevölkerungsbezogenen Studien validiert [35, 36]. Vordergründig wurden diese Testversionen zur

Identifizierung eines Diabetesrisikos in einer bestimmten Zeitspanne entwickelt. Zahlreiche Querschnittstudien konnten dies validieren [35, 37-39].

In ihrer Studie von 2018 konnten die Autoren Trefflich *et al.* zeigen, dass sich diese Tests auch zur Identifizierung von Prädiabetes und nicht-diagnostiziertem Diabetes eignen. Sie gingen dabei von der Hypothese aus, dass hohe Risikoscores Hinweis auf einen bereits vorhandenen Prä-/Diabetes geben können. Hierzu wurde in der Studie bei den befragten Probanden zusätzlich der Nüchtern-glucosewert gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigenden Scorewerten auch signifikant häufiger erhöhte Nüchtern-glucosewerte vorlagen [39].

### **1.5.2 Invasive Screeningmethoden**

Zur Diagnosefindung nennt die DDG 4 Methoden:

- HbA1c-Wert  $\geq 6,5\%$  (48,0 mmol/mol)
- Nüchtern-Plasma-Glucose  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l)
- 2h- Glucosewert nach oGTT  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l)
- Zufalls-Plasma-Glucose  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l)

Alle diese Methoden eignen sich auch zur Ermittlung eines Prädiabetes. Nachteilig ist hierbei jedoch, dass sie nur durch invasive Verfahren wie Blutabnahme oder oGTT ermittelt werden können. Auch wenn durch diese Methoden ein prädiabetischer oder diabetischer Zustand sensitiver ermittelt werden kann als bei Risikoscores, limitiert die invasive Erfassung den Nutzen als umfangreiche Screeningmethode stark.

In der klinischen Praxis könnte ein zweistufiger Prozess effizient sein. Diabetes-Vorhersagemodelle mit nicht-invasiven Variablen wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck, Diabetes-Familienanamnese und Lifestyle-Informationen ermöglichen eine erste Einschätzung des Diabetesrisikos mit wenig Aufwand und Kosten. Labormessungen, insbesondere Glucosewerte, können die Ergebnisse nicht-invasiver Modelle verbessern. So können bei Patienten mit erhöhtem Risiko bei der Erstbewertung Modelle aus routinemäßig gewonnenen Blutwerten zur genaueren Risikoabschätzung herangezogen werden [40].

### 2 Zielsetzung

Die folgenden Hypothesen bilden die Basis dieser Arbeit:

- Hohe Prävalenz von Prä-/Diabetikern in der Gesamtbevölkerung muss sich auch im stationären Sektor wiederfinden
- Prä-/Diabetiker lassen sich mittels etablierter Risikoscores in Form von Fragebögen identifizieren
- Im klinischen Verlauf erleiden Prä-/Diabetiker mehr Komplikationen als stoffwechselgesunde Patienten
- Prä-/Diabetes bedingt eine schlechte Knochenqualität, weshalb wir einen hohen Anteil von Prä-/Diabetikern an unserer BG-Klinik behandeln
- Das vermehrte Auftreten von Komplikationen hat eine Verlängerung der stationären Behandlungsdauer zur Folge

Um diese Hypothesen zu beweisen, verfolgt diese Arbeit folgende Ziele:

- Messung des HbA1c-Wertes bei allen Aufnahmen in einem Zeitrahmen von zwei Monaten zur Ermittlung des Anteils von Prä-/Diabetikern
- Vergleich der Vorhersagekraft der verschiedenen Testversionen bezüglich eines bereits bestehenden HbA1c-Wertes im prä-/diabetischen Bereich
- Ermittlung von für prä-/diabetische HbA1c-Werte prädisponierenden Risikofaktoren
- Ermittlung des Umfangs eines Komplikationsauftretens im Follow-Up und Analyse, ob dies mit prä-/diabetischen HbA1c-Werten korreliert
- Analyse des Zusammenhangs von unterschiedlichen Komplikationstypen und erhöhten HbA1c-Werten
- Auswertung der stationären Behandlungsdauer und Analyse der Korrelation mit prä-/diabetischen HbA1c-Werten

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Material**

##### **3.1.1 Ethikantrag**

Dem Ethikantrag auf Bewilligung der Studie wurde am 20.09.2021 unter der Projektnummer 454/2021BO2 durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen stattgegeben.

##### **3.1.2 Studienpopulation**

In die Studie einbezogen wurden Patienten, welche für eine stationäre oder ambulante Operation an der BG-Klinik Tübingen aufgenommen wurden und in die Studie einwilligten. Es wurden Patienten aller Fachbereiche eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren lediglich minderjährige Patienten, nicht-einwilligungsfähige Patienten, Patienten mit Kommunikationsproblemen (z.B. Verständnis der Sprache) und Patienten, welche keine routinemäßige Blutabnahme erhielten.

##### **3.1.3 Entwurf und Aufbau des Fragebogens**

Der Fragebogen wurde aus den bereits in Deutschland etablierten Diabetes-Screening Fragebögen GDRS und FINDRISK zusammengestellt. Es wurden verschiedene Versionen dieser Fragebögen berücksichtigt. Die insgesamt 22 Fragen gliederten sich in verschiedene Themenbereiche:

- persönliche Angaben (Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Taillenumfang)
- Vorerkrankungen (Diabetes, Bluthochdruck)
- Familienanamnese bezüglich Vorkommen von Diabetes Erkrankungen
- Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol)
- Ernährungsgewohnheiten (Verzehrumfang von Vollkornprodukten, Obst/Gemüse, Kaffee, rotem Fleisch, Energydrinks, Softdrinks)
- Bewegungsgewohnheiten (tägliches Bewegungsausmaß, Sportumfang pro Woche)

Größtenteils wurden geschlossene Fragen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten gestellt. Ausgenommen davon waren Fragen, bei welchen konkrete Zahlen als Antwort genannt werden konnten. Dies traf auf Fragen bezüglich Alter, Körpergröße, Gewicht, Taillenumfang, Stunden Sport pro

## Material und Methoden

Woche, Anzahl der Zigaretten pro Tag, Zigarettenkonsum gesamt in Jahren, Anzahl der Nichtraucherjahre sowie Anzahl der an Diabetes erkrankten Familienmitglieder zu.

Prä-/Diabetiker Screening zur Identifikation von Risikopatienten

### Prä-/Diabetiker Screening zur Identifikation von Risikopatienten in der Unfallklinik Tübingen

Probandennummer:     BGU-XX-YYYY     Datum der Befragung:     TT.MM.JJJJ    

X = Nummer Studien Assistent\*in oder Arzt / Y = fortlaufende Nummer der Probanden

Geschlecht:       weiblich       männlich       divers

Geburtsdatum:     TT.MM.JJJJ     HbA1c:                      %  
(HbA1c wird bestimmt)

Leiden Sie an einem Diabetes (Zuckerkrankheit)?       ja       nein

**Wenn ja:** welche Art?     Typ 1     Typ 2     \_\_\_\_\_

Welche Art der Medikation? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Größe:                      m      Gewicht:                      kg  
Der Body-Mass-Index wird berechnet:  $\text{Gewicht [kg]} / (\text{Größe [m]})^2$

Taillenumfang:                      cm      Blutdruck:      /      mmHg  
(auf Höhe des Bauchnabels)

Wurden Ihnen schon einmal Medikamente gegen Blutdruck verordnet?       ja     nein

Wurden bei Ihnen schon einmal zu hohe Blutzuckerwerte festgestellt?       ja     nein

Wurde bei mindestens einem Mitglied Ihrer leiblichen Verwandtschaft Diabetes diagnostiziert?

- nein       ja, bei:
- |                                 |                                  |
|---------------------------------|----------------------------------|
| <input type="radio"/> Vater     | <input type="radio"/> Mutter     |
| <input type="radio"/> Bruder    | <input type="radio"/> Schwester  |
| <input type="radio"/> Sohn      | <input type="radio"/> Tochter    |
| <input type="radio"/> Großvater | <input type="radio"/> Großmutter |
| <input type="radio"/> Onkel     | <input type="radio"/> Tante      |
| <input type="radio"/> Cousin    | <input type="radio"/> Cousine    |

## Material und Methoden

---

### Prä-/Diabetiker Screening zur Identifikation von Risikopatienten

---

Haben Sie täglich mindestens 30 Minuten körperliche Bewegung?  ja  nein

Wie viel Stunden Sport treiben Sie pro Woche? \_\_\_\_\_ h

Wie oft essen Sie Obst, Gemüse oder Beeren?

täglich  mehrmals pro Woche  selten  nie

Wie oft essen Sie Vollkornprodukte (dunkles Brot, Müsli)?

täglich  mehrmals pro Woche  selten  nie

Wie oft essen Sie rotes Fleisch?

täglich  mehrmals pro Woche  selten  nie

Wie oft trinken Sie Softdrinks (z.B. Cola, Fanta, etc.)?

täglich  mehrmals pro Woche  selten  nie

Trinken Sie Energy Drinks?

täglich  mehrmals pro Woche  selten  nie

Trinken Sie täglich Kaffee?

nein  ja, 1 Tasse  ja, 2-5 Tassen  ja, mehr als 5 Tassen

Konsumieren Sie Alkohol (z.B. Bier, Wein, Spirituosen)?

täglich  mehrmals pro Woche  selten  nie

Sind Sie oder waren Sie Raucher?

nein  ja: \_\_\_\_\_ Zigaretten pro Tag für \_\_\_\_\_ Jahre  seit \_\_\_\_\_ nicht mehr

### Abbildung 2: Fragebogenmaske

Der Fragebogen wurde aus den verschiedenen etablierten Versionen der bekannten Fragebögen FINDRISK und GDRS erstellt. Insgesamt wurden n = 465 Patienten mit dieser Fragebogenmaske befragt. Die Antworten wurden digital in einer MS Access Maske erfasst.

Der Fragebogen wurde digital in einer MS Access Maske kodiert. Hierzu wurden Koeffizienten des multivariaten logistischen Regressionsmodells verwendet, um jeder Variablenkategorie eine Punktzahl zuzuweisen. Der Diabetes Risikoscore wurde als Summe dieser Einzelwerte gebildet. Die Formeln zur Kodierung wurden der Literatur entnommen [35, 37, 38, 41, 42]. Eine detaillierte Auflistung der Variablen sowie deren Grenzwerte und Koeffizienten können aus Tabelle 1 und 2 entnommen werden. Aus Tabelle 1 und 2 ist ebenfalls die Gliederung der Testversionen FINDRISK, FINDRISK vereinfacht, GDRS original, GDRS optimiert, GDRS klinisch und GDRS vereinfacht zu entnehmen.

## Material und Methoden

**Tabelle 1: Auflistung der bei den verschiedenen Testversionen des FINDRISK abgefragten Variablen und deren Kodierung zur Berechnung des individuellen Risikoscores**

	<i>FINDRISK original</i>		<i>FINDRISK vereinfacht</i>		<i>GDRS original</i>	
	Cut-Off	Points	Cut-Off	Points	Cut-Off	Points
<b>Alter</b>	35/44/54/64	0/1/2/3/4	≥ 55	0/1	Wert	* 4,3
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25/30	0/1/3				
<b>Taillenumfang</b>	W: 80/88 M: 94/102	0/3/4	90/100	0/1/2	Wert	* 7,4
<b>Bewegung/Sport</b>	≥ 30 min/d	0/2			h/Woche	* -2
<b>Obst/Vollkorn</b>	Nein/ja	1/0			Vollkorn: Portionen/d	* -9
<b>Blutdruck-medikation</b>	Nein/ja	0/2			Nein/ja	0/+46
<b>Blutzuckerwerte</b>	Nein/ja	0/2				
<b>Verwandte DM</b>	Nein/1.Grad/ 2.Grad	0/5/3	Nein/ 1.Grad	0/1		
<b>Körpergröße (cm)</b>					Wert	* -2,4
<b>Zigarettenkonsum</b>					Nie/ Ehemalig/ akuter schwerer Raucher	0/+24/+ 64
<b>Kaffeekonsum</b>					Tassen/d	* -4
<b>Rotes Fleisch</b>					≥ täglich	0/+49
<b>Alkohol</b>					≤ moderat	-20
<b>Zwischenschritt</b>						
<b>HbA1c</b>						

## Material und Methoden

**Tabelle 2: Auflistung der bei den verschiedenen Testversionen des GDRS abgefragten Variablen und deren Kodierung zur Berechnung des individuellen Risikoscores**

	<b>GDRS vereinfacht</b>		<b>GDRS optimiert</b>		<b>GDRS clinical</b>	
	Cut-Off	Points	Cut-Off	Points	Cut-Off	Points
<b>Alter</b>	35/40/45/50/55/ 60/65/70/75	0/1/4/7/ 10/13/1 6/19/22 /25	Wert	* 5,1	Wert	* 5,1
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<b>Taillenumfang</b>	75/80/85/90/95/ 100/105/110/11 5/120	0/4/8/1 2/16/20 /24/28/ 32/36/4 0	Wert	* 7,6	Wert	* 7,6
<b>Bewegung/Sport</b>	> 5h/Woche	0/1	h/Woche	* -2	h/Woche	* -2
<b>Obst/Vollkorn</b>	Vollkorn: 0/1/2/3/4 Portionen/d	5/4/3/2/ 1/0	Vollkorn: Portionen/d	* -7	Vollkorn: Portionen/d	* -7
<b>Blutdruck- medikation</b>	Nein/Ja	0/5	Nein/Ja	0/+47	Nein/Ja	0/+47
<b>Blutzuckerwerte</b>						
<b>Verwandte DM</b>	Nein/1-/2 Eltern/ ≥ 1 Geschwister	0/6/11/ 5	Nein/1-/2 Eltern/ ≥ 1 Geschwister	0/+56 /+106 /+48	Nein/1-/2 Eltern/ ≥ 1 Geschwister	0/+56/+ 106/+4 8
<b>Körpergröße (cm)</b>	152/160/168/17 6/184/192	11/9/7/ 5/3/1/0	Wert	* -2,7	Wert	* -2,7
<b>Zigarettenkonsum</b>	Nie/ ehemalig/ akut+ ≤/≥2 Zigaretten/d	0/1/5/2/ 8	Nie/ ehemalig/ akut+ ≤/≥2 Zigaretten/d	0/+15 /+45/ +23/+ 77	Nie/ ehemalig/ akut+ ≤/≥2 Zigaretten/d	0/+15/+ 45/+23/ +77
<b>Kaffeekonsum</b>	2/5 Tassen pro Tag	0/2/3	2/5 Tassen pro Tag	* -5	2/5 Tassen pro Tag	* -5
<b>rotes Fleisch</b>	selten/2/4/6/ täglich/ mehrmals täglich	0/1/3/5/ 6/8	selten/2/4/6/ täglich/ mehrmals täglich	0/+55	selten/2/4/6/ täglich/ mehrmals täglich	0/+55
<b>Alkohol</b>			≤ moderat	-20	≤ moderat	-20
<b>Zwischenschritt</b>					GDRS optimiert	* 0,9
<b>HbA1c</b>					Wert	* 63,8

### 3.2 Methoden

#### 3.2.1 Patientenbefragung

Die Befragungen fanden im Zeitraum von 7. Oktober 2021 bis einschließlich 19. November 2021 immer von Montag bis Freitag statt. Die Patienten wurden in der Prämedikations-Ambulanz und teilweise auf der Station der BG-Klinik Tübingen befragt. Die Befragung fand einzeln in einem abgegrenzten Raum zur Wahrung der Anonymität und zum Einhalten der Datenschutzrichtlinien statt. Die Probanden wurden zu Beginn stets um ihre Einwilligung gebeten und darüber aufgeklärt, dass diese zu jedem Zeitpunkt zurückgenommen werden kann. Das Informationsblatt zur Studie wurde den Probanden auf Wunsch ausgehändigt. Mit der Befragung wurde erst bei Vorliegen der unterschriebenen Einwilligungserklärung begonnen.

Die Befragung fand bei allen Probanden durch die gleiche Person auf deutsch oder bei Bedarf auch auf englisch statt. Es wurden die Fragen des Fragebogens im Wortlaut vorgelesen. Bei Verständnisschwierigkeiten wurden erklärende Hinweise gegeben. Die Antworten wurden parallel in einer zum Fragebogen identischen MS Access Maske erfasst und auf einem nur für die Studie verwendeten Laptop gespeichert. Am Ende wurde jedem Probanden sein persönlicher Risikoscore mitgeteilt und der Taillenumfang gemessen. Da aufgrund labortechnischer Gründe eine zeitliche Verzögerung zwischen Befragung und Vorliegen der individuellen HbA1c-Werte auftrat, wurden die Daten personalisiert gespeichert, damit der entsprechende HbA1c-Wert später auch eindeutig zugeordnet werden konnte. Nach dieser Zuordnung wurden die Daten anonymisiert. Alle weiteren Auswertungen fanden danach anonymisiert statt.

Neuidentifizierte Diabetiker wurden mittels Arztbrief über ihre erhöhten HbA1c-Werte informiert und darauf hingewiesen, bezüglich weiterer Diagnostik und entsprechender Therapie ihren Hausarzt zu kontaktieren. Bei längerem stationärem Aufenthalt in der BG-Klinik wurde für diese Patienten ein Konsil der Diabetologie im Uniklinikum Tübingen angefordert.

### **3.2.2 Blutabnahme**

Die Blutabnahmen erfolgten alle im Rahmen der Prämedikation vor operativen Eingriffen in der BG-Klinik Tübingen. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, welche für diagnostische Zwecke vor ihrer Operation eine Blutentnahme benötigten. Es erfolgte zu keiner Zeit eine Blutabnahme nur zum Zweck der Studie.

Die Blutabnahmen wurden ausschließlich von medizinischem Fachpersonal durchgeführt. Sie erfolgten mittels peripher venöser Punktion.

### **3.2.3 Bestimmung HbA1c**

Die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgte im Labor der BG-Klinik Tübingen. Dieses ist nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert. Es werden regelmäßig interne und externe Qualitätskontrollen durchgeführt, welche stets innerhalb der zulässigen Grenzwerte liegen.

Durchgeführt wurden die Messungen mittels Dimension® EXL™ der Firma Siemens Healthineers AG (München, Deutschland). Für die Analysen wurden venöse und lysierte EDTA-Vollblutproben verwendet. Zur Bestimmung des Gesamt-Hämoglobins wurden 500 µl lysiertes Vollblut in eine Küvette pipettiert. Für die Messung des HbA1c wurden 500 µl Vollblut in eine Küvette mit Anti-HbA1c-Antikörper pipettiert. Diese bilden mit dem Hämoglobin A1c einen löslichen Antigen-Antikörper-Komplex. Durch das Hinzufügen von Polyhaptan Reagenz reagiert dies mit den überschüssigen (freien) HbA1c-Antikörpern zu einem unlöslichen Antikörper-Polyhaptan-Komplex. Beide Proben wurden mittels Photometrie analysiert. Aus beiden gemessenen Werten wurde der relative Anteil glykosilierten Hämoglobins am Gesamt-Hämoglobin berechnet und in Prozentwerten angegeben.

### **3.2.4 Abfrage postoperativer Komplikationen**

Weiterer Teil der Studie war die Erfassung der postoperativen Komplikationen, der Blutwerte, der Aufnahmen in Fachabteilung und der Anzahl der Behandlungstage. Die Abfrage aus dem Klinikinformationssystem erfolgte am 3.2.2022 für den Zeitraum von 1.10.2021 bis einschließlich 31.11.2021 und umfasste Daten aller Patienten, welche in diesem Zeitraum aufgenommen

wurden. Die Blutwerte wurden separat abgefragt und manuell zugeordnet. Es wurden folgende Werte erhoben: HbA1c (%), Glucose (mg/dl), Erythrozyten ( $10^6/\mu\text{l}$ ), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%), Leukozyten ( $*1000/\mu\text{l}$ ), Lymphozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ), MCH (pg), MCHC (g/dl), MCV (fl), Monozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ), Neutrophile ( $10^3/\mu\text{l}$ ), Thrombozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ), CRP (mg/l), Kalium (mmol/l), Natrium (mmol/l), Calcium (mmol/l), Phosphat (mg/dl), Albumin (g/dl), Triglyceride (mg/dl), Cholesterin (mg/dl), Magnesium (mg/dl).

Zur Einschätzung der postoperativen Komplikationen wurden die ICD-10 Codes der Kufeldt *et al.* Studie [3] verwendet und durch für die Orthopädie und Unfallchirurgie relevanten ICD-10 Codes ergänzt:

- A26.- Erysipeloid\*\*
- A31.- Infektionen sonstiger Mykobakterien\*\*
- A35.- sonstiger Tetanus\*\*
- A39.- Meningokokkensepsis\*,\*\*
- A40.- Streptokokkensepsis\*\*
- A41.- Sonstige Sepsis
- A46.- Erysipel (Wundrose)
- A48.- Sonstige bakterielle Krankheiten, andernorts nicht klassifiziert\*\*
- E89.- Endokrine und Stoffwechselstörungen nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert\*,\*\*
- G97.- Krankheiten des Nervensystems nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert\*,\*\*
- H59.- Affektionen des Auges und der Augenanhangsgebilde nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert\*,\*\*
- H95.- Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert\*,\*\*
- I97.- Kreislaufkomplikationen nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert\*
- J95.- Krankheiten der Atemwege nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert\*

- K91.- Krankheiten des Verdauungssystems nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert\*,\*\*
- L03.- Phlegmone
- L89.- Dekubitalgeschwür und Druckzone
- M14.- Arthropathien bei sonstigen andernorts klassifizierten Krankheiten
- M84.- Veränderungen der Knochenkontinuität
- M85.- Sonstige Veränderungen der Knochendichte und -struktur\*\*
- M86.- Osteomyelitis
- M87.- Knochennekrose
- M88.- Osteodystrophia deformans [Paget-Krankheit]\*\*
- M89.- Sonstige Knochenkrankheiten
- M90.- Osteopathien bei andernorts klassifizierten Krankheiten\*\*
- M91.- Juvenile Osteochondrose der Hüfte und des Beckens\*,\*\*
- M92.- Sonstige juvenile Osteochondrosen\*
- M93.- Sonstige Osteochondropathien
- M94.- Sonstige Knorpelkrankheiten
- M95.- Sonstige erworbene Deformitäten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes\*
- M96.- Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert
- N99.- Krankheiten des Urogenitalsystems nach medizinischen Maßnahmen, andernorts nicht klassifiziert\*,\*\*
- S01.- Offene Wunde des Kopfes
- S11.- Offene Wunde des Halses
- S21.- Offene Wunde des Thorax
- S31.- Offene Wunde des Abdomens, der Lumbosakralgegend und des Beckens
- S41.- Offene Wunde der Schulter und Oberarmes
- S51.- Offene Wunde des Unterarmes
- S61.- Offene Wunde des Handgelenkes und der Hand

- S71.- Offene Wunde der Hüfte und des Oberschenkels
- S81.- Offene Wunde des Unterschenkels
- S91.- Offene Wunde der Knöchelregion und des Fußes
- T01.- Offene Wunden mit Beteiligung mehrerer Körperregionen\*\*
- T79.- Bestimmte Frühkomplikationen eines Traumas, andernorts nicht klassifiziert
- T80.- Komplikationen nach Infusion, Transfusion oder Injektion zu therapeutischen Zwecken\*,\*\*
- T81.- Komplikationen bei Eingriffen, anderenorts nicht klassifiziert
- T82.- Komplikationen durch Prothesen, Implantate oder Transplantate im Herzen und in den Gefäßen
- T83.- Komplikationen durch Prothesen, Implantate oder Transplantate im Urogenitaltrakt
- T84.- Komplikationen durch orthopädische Endoprothesen, Implantate oder Transplantate
- T85.- Komplikationen durch sonstige interne Prothesen, Implantate oder Transplantate
- T86.- Versagen und Abstoßung von transplantierten Organen und Geweben
- T87.- Komplikationen, die für Replantation und Amputation bezeichnend sind
- T88.- Sonstige Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen und medizinischer Behandlung, andernorts nicht klassifiziert
- T98.- Folgen sonstiger und nicht näher bezeichneter Wirkungen äußerer Ursachen\*\*

\* geringe Wahrscheinlichkeit der Codierung in der Unfallchirurgie

\*\* keine Kodierung bei abgefragtem Patientenstamm

Weitere fehlende Daten wurden zusätzlich im CGM MEDICO-KIS recherchiert und manuell ergänzt.

### **3.2.5 Statistische Auswertung der Daten**

Die Datenerhebung der Studienteilnehmer wurde mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA, Version 16.54) und Microsoft Access (Version 16.54) durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte mittels GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA, Version 9.3.1). Diagramme und Tabellen wurden mit Microsoft Excel (Version 16.54), GraphPad Prism (Version 9.3.1) sowie Microsoft PowerPoint (Version 16.54) erstellt.

Das Signifikanzniveau für alle Analysen wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Die Variablen wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Variablen wurden mittels t-Test oder ANOVA analysiert. Nicht-normalverteilte Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Ergebnisse wurden als Mittelwert sowie p-Wert angegeben.

Die Vorhersagekraft der Testversionen wurde unter Verwendung der Receiver-Operating-Characteristic-Curve (ROC) bewertet. Die Fläche unter der ROC-Kurve (ROC-AUC) wurde für jede Testversion und Patientengruppe bestimmt und zusätzlich das 99 %-Confidenzintervall angegeben. Zusätzlich wurde der optimale Cut-Off Scorewert für jeden Test durch Berechnung des Youden-Index (YI) bestimmt.

Zur Überprüfung, ob eine Abhängigkeit zwischen Komplikationsauftreten und HbA1c-Werten besteht, wurde der Chi-Quadrat-Test bei Gruppengrößen  $\geq 5$  und der Fischer's Exact-Test bei Gruppengrößen  $< 5$  angewendet und als Odds Ratio angegeben.

### 4 Ergebnisse

#### 4.1 Studienpopulation Befragung

##### 4.1.1 Charakteristika

Insgesamt wurden 465 Patienten befragt. Davon waren 197 Frauen und 268 Männer.

Bei einer Altersspanne von 18 bis 89 Jahren lag der Mittelwert bei 54,46 Jahren. Dreiviertel der Probanden ( $n = 336$ ) waren 65 Jahre oder jünger. Im Durchschnitt waren die männlichen Probanden ( $\bar{x} = 51,50$  Jahre) 7,49 Jahre jünger als die weiblichen Probanden ( $\bar{x} = 58,99$  Jahre).

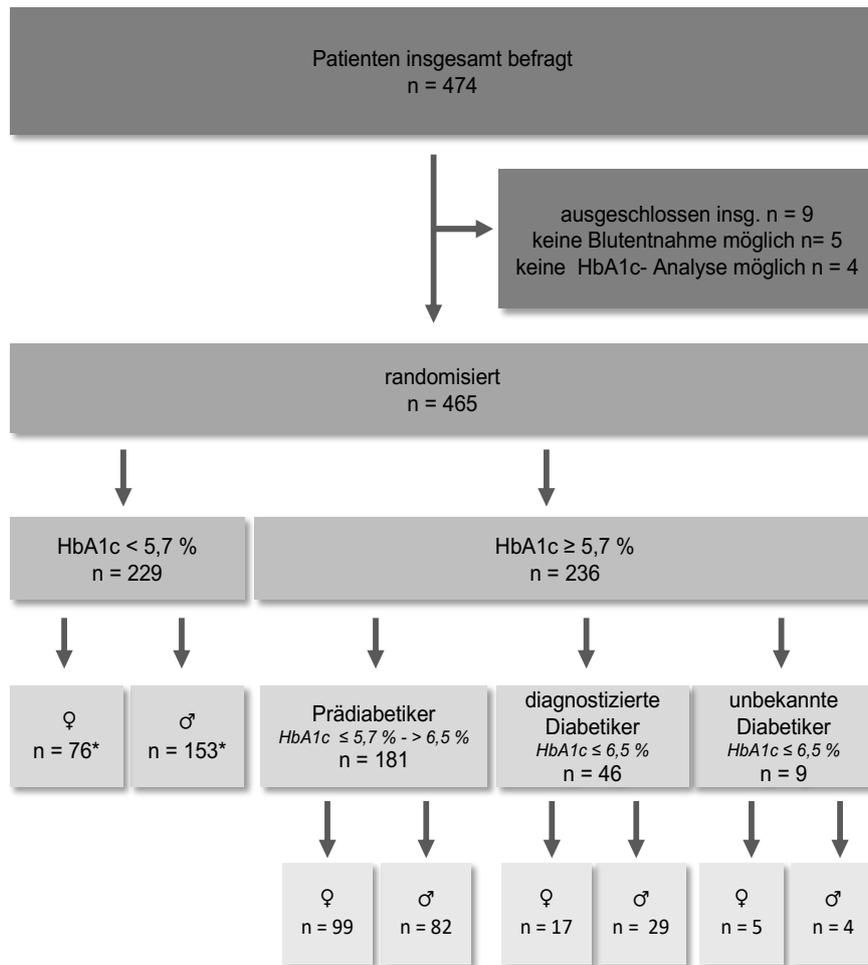
Bei der Auswertung der Messwerte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Mit durchschnittlich 179 cm waren die männlichen Probanden deutlich größer als die weiblichen Probanden ( $\bar{x} = 165$  cm) ( $p < 0,0001$ ). Außerdem waren die männlichen Studienteilnehmer ( $\bar{x} = 89,46$  kg) im Mittelwert 15,57 kg schwerer als die weiblichen Probanden ( $\bar{x} = 73,89$  kg) ( $p < 0,0001$ ). Der BMI wiederum war in beiden Gruppen annähernd gleich. Die weiblichen Probanden wiesen durchschnittlich einen BMI von 27,19 kg/m<sup>2</sup> auf, die männlichen Probanden wiesen einen durchschnittlichen BMI von 27,86 kg/m<sup>2</sup> auf. Der durchschnittliche Taillenumfang der männlichen Probanden lag bei 103,5 cm und damit 6,86 cm über dem durchschnittlichen Umfang der weiblichen Studienteilnehmer ( $p < 0,0001$ ).

Bei der Suchtmittelabfrage zeigte sich, dass deutlich mehr männliche Probanden ( $n = 139$ ) als weibliche Probanden ( $n = 75$ ) ( $p = 0,0141$ ) rauchten. Auch beim Alkoholkonsum zeigte sich, dass mehr als die Hälfte (52,9 %) der männlichen Probanden mehrmals wöchentlich Alkohol konsumierten. Bei den weiblichen Probanden traf dies auf nur ca. ein Fünftel (21,8 %) ( $p < 0,0001$ ) zu.

Bei der Auswertung der weiteren abgefragten Variablen zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

# Ergebnisse



\* jeweils n = 1 diagnostizierter Diabetiker

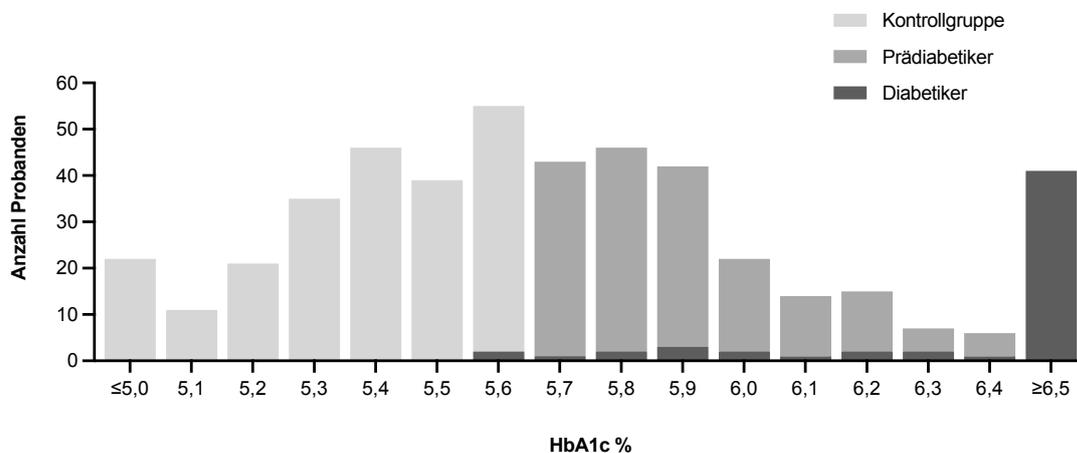
### Abbildung 3: Studienpopulation: befragte Patientenkohorte

Insgesamt wurden 465 Patienten mit den unterschiedlichen Versionen der Fragebögen GDRS und FINDRISK befragt. Zusätzlich wurde bei diesen Patienten der HbA1c-Wert erhoben. Die Einteilung in Prädiabetiker-, Diabetiker- und Kontrollgruppe erfolgte nach den etablierten und publizierten HbA1c-Grenzwerten.

#### 4.1.2 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Prä-/Diabetiker-Gruppe

Nach Auswertung der HbA1c-Werte wurden die Probanden in 2 Gruppen gegliedert. Zur Kontrollgruppe wurden alle Probanden (n = 227) mit HbA1c-Werten von  $\leq 5,6$  % und ohne diagnostizierten Diabetes gezählt. Die zweite Gruppe der Prä-/Diabetiker (n = 238) setzte sich aus verschiedenen Untergruppen zusammen. Insgesamt gaben 48 Probanden bei der Befragung an, Diabetiker zu sein. Aufgrund medikamentöser Einstellung zeigten sich hier HbA1c-Werte zwischen 5,6 % bis 9,4 %. Bei 9 weiteren Probanden ergaben sich HbA1c-Werte  $\geq 6,5$  %, ohne dass zuvor ein Diabetes diagnostiziert wurde. Mit 12,3 % liegt der Anteil der Diabetiker in der vorliegenden Studie damit über dem deutschen Bundesdurchschnitt (9,5 %) [43]. Bei 181 Probanden lagen die HbA1c-Werte im prädiabetischen Bereich von  $\geq 5,7$  % bis  $< 6,5$  %. Dies entspricht einem Prädiabetikeranteil von 38,9 %.

Die HbA1c-Grenzwerte für die Gruppierung wurden der publizierten und etablierten Literatur entnommen [4, 34].



**Abbildung 4: Verteilung der HbA1c-Werte bei den befragten Probanden**

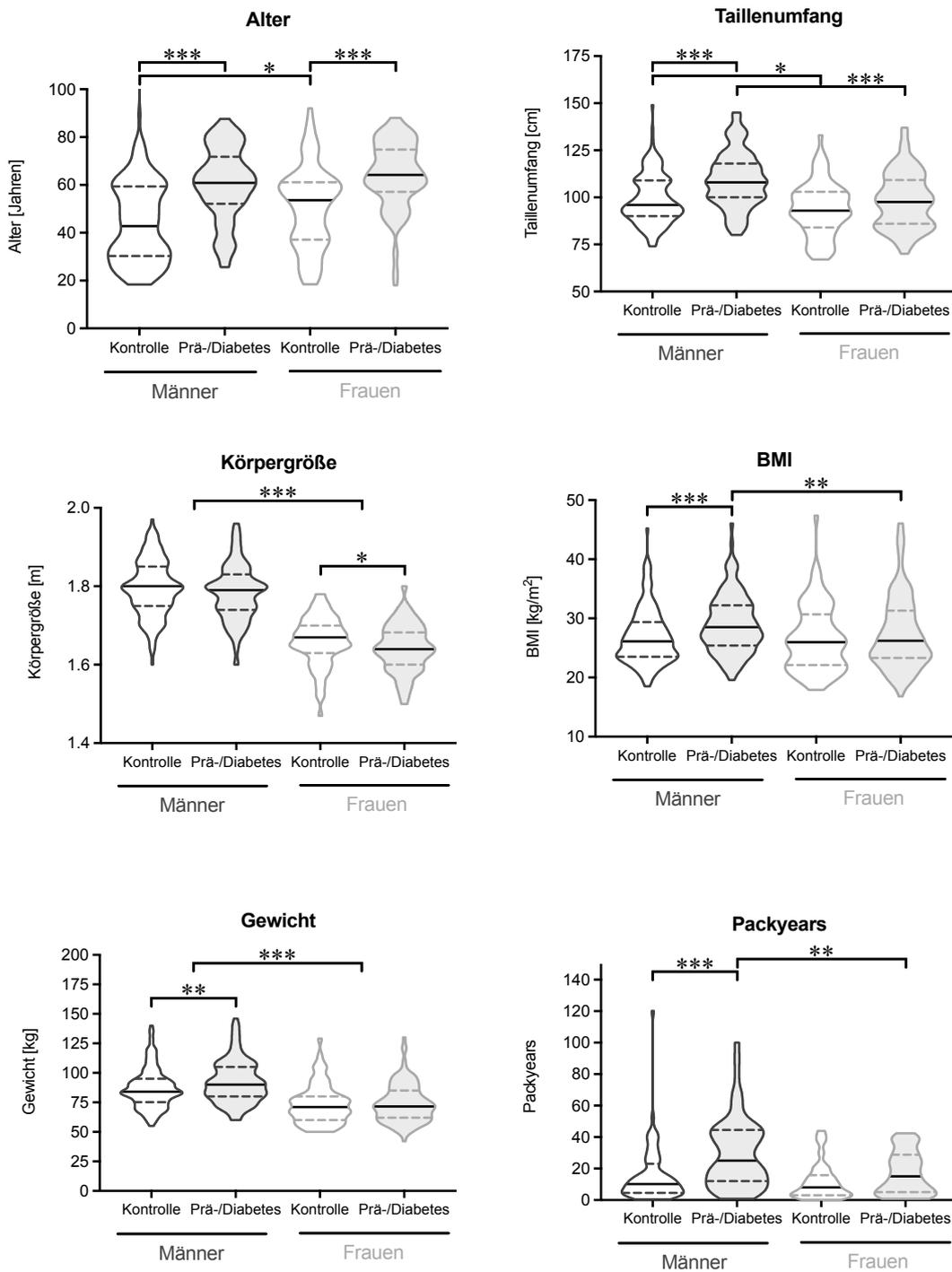
Zusätzlich zur Befragung wurde bei den Patienten der individuelle HbA1c-Wert [%] erhoben. Sie wurden den etablierten und publizierten HbA1c-Grenzwerten entsprechend in Kontrollen (n = 227), Prädiabetiker (n = 181) und Diabetiker (n = 57) eingruppiert.

Zur weiteren Auswertung der einzelnen Variablen wurde auch hier wieder zwischen den Geschlechtern unterschieden. In der Kontrollgruppe befanden sich 152 männliche und 75 weibliche Probanden. In der Prä-/Diabetiker-Gruppe befanden sich 116 männliche Probanden und 122 weibliche Probanden.

Die männlichen Probanden der Prä-/Diabetiker-Gruppe waren im Mittelwert 15,75 Jahre älter ( $p < 0,0001$ ), 5,72 kg schwerer ( $p = 0,0084$ ) und hatten 10,27 cm mehr Taillenumfang ( $p < 0,0001$ ) als die männlichen Probanden der Kontrollgruppe. Mit einem durchschnittlichen BMI von  $29,08 \text{ kg/m}^2$  waren diese Probanden deutlich häufiger übergewichtig als die männlichen Probanden der Kontrollgruppe ( $\bar{\text{BMI}} 26,94 \text{ kg/m}^2$ ). Bezüglich der Körpergröße ergaben sich nur geringe Unterschiede (Kontrolle: 1,79 m vs. Prä-/Diabetiker: 1,78 m). Zusätzlich waren die Probanden der Prä-/Diabetiker-Gruppe häufiger und stärkere Raucher ( $\bar{\text{py}} 29,89$ ) als die Probanden der Kontrollgruppe ( $\bar{\text{py}} 15,62$ ) ( $p < 0,0001$ ). Bei der Auswertung der weiteren Variablen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Der Vergleich beider Gruppen bei den weiblichen Probanden zeigte deutlich weniger signifikante Unterschiede. Die Probanden der Prä-/Diabetiker-Gruppe waren im Mittelwert 13,49 Jahre älter als die Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ) und etwas kleiner ( $\bar{\text{Kontrolle}}: 1,66 \text{ m vs. } 1,64 \text{ m}$ ) ( $p = 0,0173$ ). Sie wiesen aber im Vergleich von Gewicht ( $\bar{\text{Kontrolle}}: 73,48 \text{ kg vs. } 74,15 \text{ kg}$ ), Taillenumfang ( $\bar{\text{Kontrolle}}: 93,83 \text{ cm vs. } 98,38 \text{ cm}$ ) und BMI ( $\bar{\text{Kontrolle}}: 26,59 \text{ kg/m}^2 \text{ vs. } 27,56 \text{ kg/m}^2$ ) keine signifikanten Unterschiede auf. Auch bei den weiblichen Studienteilnehmern waren mehr Probanden der Prä-/Diabetiker-Gruppe Raucher ( $n = 44$ ) als in der Kontrollgruppe ( $n = 31$ ). Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Stärke des Konsums (Kontrolle: 12,05 py vs. 17,15 py). Bei allen weiteren Variablen ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede.

# Ergebnisse



**Abbildung 5: Schlüsselfaktoren bei Männern und Frauen**

Die Abbildung zeigt die sechs Schlüsselfaktoren, bei welchen sich deutliche Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Prä-/Diabetikergruppe feststellen ließen. Zusätzlich wurde nach Geschlechtern getrennt ausgewertet. Die in der Graphik verwendeten Violin-Plots zeigen die Häufigkeitsverteilung der Daten. Der Median ist als Linie gekennzeichnet. Die unterschiedlichen Signifikanzniveaus sind mittels Sterne gekennzeichnet (\* =  $p < 0,01 - 0,05$ , \*\* =  $p < 0,001 - 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,0001 - 0,001$ , \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ).

### **4.2 Studienpopulation postoperative Komplikationen**

#### **4.2.1 Charakteristika**

Insgesamt wurden Daten von 1573 Patienten dem KIS entnommen. Davon konnten 1353 Datensätze ausgewertet werden. Von 220 Patienten wurden keine Blutwerte erfasst, weshalb keine Auswertung dieser Datensätze möglich war. Die Datenmenge umfasst Daten von 581 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 60,15 Jahren und Daten von 772 Männern mit einem Durchschnittsalter von 52,32 Jahren. Zu den aufnehmenden Fachbereichen zählen Arthroskopie (n = 147), Endoprothetik (n = 152), Hand-Plastische-Rekonstruktive-Verbrennungschirurgie (n = 283), Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (n = 101), Querschnitt (n = 13), Rehabilitation (n = 60), septische Unfallchirurgie (n = 135), Traumatologie (n = 435) und Wirbelsäulenchirurgie (n = 27).

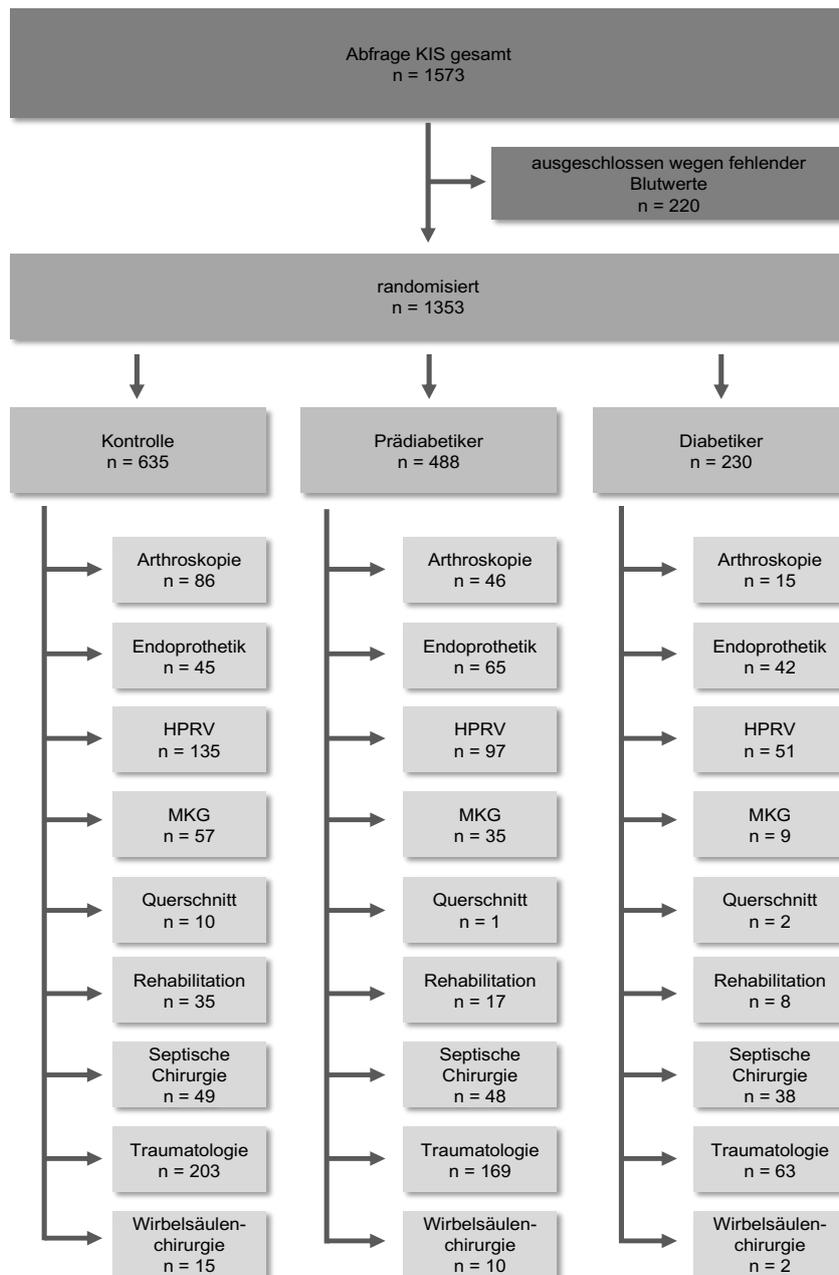
Zusätzlich wurden die Daten in folgende 3 Gruppen eingeteilt.

Die Gruppe der Diabetiker umfasst insgesamt 220 Patienten. Davon sind 7 Patienten mit einem Diabetes Typ 1 kodiert. 3 Weitere gaben bei der Befragung an, an einem Diabetes Typ 1 zu leiden, wurden aber nicht kodiert. 98 Patienten wurden mit einem Diabetes Typ 2 kodiert. 17 Weitere gaben bei der Befragung an, an einem Diabetes Typ 2 zu leiden, wurden aber nicht kodiert. Insgesamt 105 Patienten wurden auf Basis von gemessenen HbA1c-Werten  $\geq 6,5\%$  oder mehrmals gemessenen Nüchtern-Glucosewerten von  $\geq 125$  mg/dl sowie Gelegenheitsglucosewerten  $\geq 200$  mg/dl in diese Gruppe eingeteilt. Bei keinem dieser Patienten wurde eine Diabeteserkrankung kodiert.

Die Gruppe der Prädiabetiker umfasst insgesamt 488 Patienten. Als Einteilungskriterium dienten hier HbA1c-Werte zwischen  $\geq 5,7\%$  bis  $< 6,5\%$  sowie mehrmals gemessene Nüchtern-Glucosewerte im Bereich 100 - 125 mg/dl.

Die Kontrollgruppe umfasst insgesamt 635 Patienten. Hier dienten HbA1c-Werte  $< 5,7\%$  und unauffällige Glucosewerte als Einteilungskriterium.

# Ergebnisse



**Abbildung 6: Studienpopulation: postoperative Komplikationen**

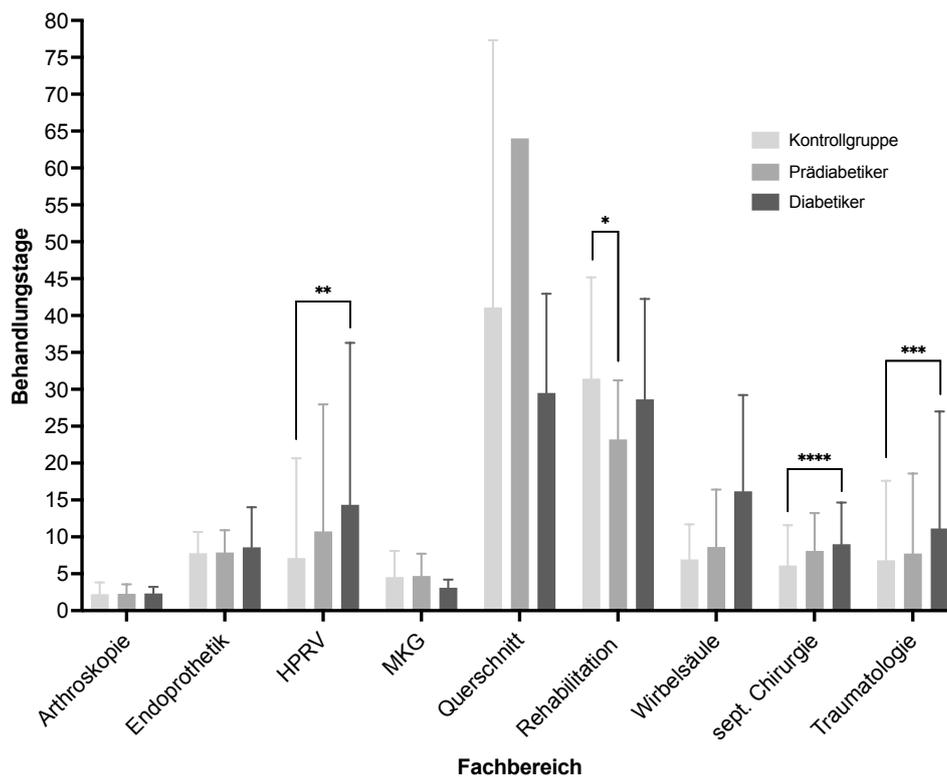
Die Abbildung zeigt die Aufschlüsselung der Studienpopulation (n = 1353) nach gemessenen HbA1c-Werten und den aufnehmenden Fachbereichen. Die Einteilung der Gruppen erfolgte nach den etablierten und publizierten HbA1c-Grenzwerten.

### 4.2.2 Behandlungstage

Mit durchschnittlich 12,08 Tagen befanden sich die Patienten der Diabetikergruppe deutlich länger in stationärer Behandlung als die Patienten der Kontrollgruppe ( $\bar{x}$  8,32 Tage) ( $p < 0,0001$ ). Signifikant länger war im Vergleich zur Kontrollgruppe auch der Aufenthalt der Prädiabetikergruppe ( $\bar{x}$  8,45 Tage) ( $p = 0,0052$ ).

Die therapeutischen Maßnahmen der einzelnen aufnehmenden Fachbereiche unterschieden sich in ihrer Komplexität teils stark. Dies beeinflusste auch die stationäre Behandlungsdauer (siehe Abbildung 7). Trotzdem zeigten sich im Vergleich der einzelnen Gruppen innerhalb eines Fachbereichs deutliche Unterschiede der Liegezeiten. Besonders deutlich wurden diese in den Fachbereichen septische Chirurgie (Diabetes  $\bar{x}$  16,17 Tage, Prädiabetes  $\bar{x}$  8,63 Tage, Kontrolle  $\bar{x}$  6,9 Tage), HPRV (Diabetes  $\bar{x}$  14,35 Tage, Prädiabetes  $\bar{x}$  10,74 Tage, Kontrolle  $\bar{x}$  7,29 Tage), Traumatologie (Diabetes  $\bar{x}$  11,12 Tage, Prädiabetes  $\bar{x}$  7,75 Tage, Kontrolle  $\bar{x}$  6,82 Tage) und Endoprothetik (Diabetes  $\bar{x}$  8,58 Tage, Prädiabetes  $\bar{x}$  7,89 Tage, Kontrolle  $\bar{x}$  7,78 Tage).

In den Fachbereichen MKG-, Querschnitt-, Wirbelsäulenchirurgie und Rehabilitation variierte die Anzahl der Patienten der einzelnen Gruppen teils sehr stark, sodass keine aussagekräftige statistische Analyse durchgeführt werden konnte. Im Fachbereich Arthroskopie waren die Behandlungstage annähernd gleich verteilt (Diabetes  $\bar{x}$  2,33 Tage, Prädiabetes  $\bar{x}$  2,28 Tage, Kontrolle  $\bar{x}$  2,24 Tage).



**Abbildung 7: Durchschnittliche Behandlungstage in den 9 Fachbereichen**

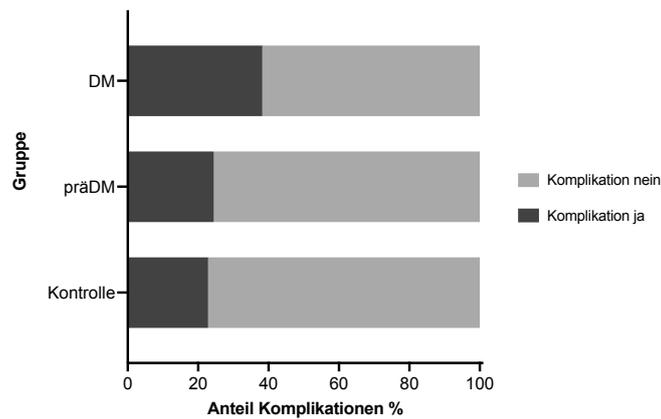
Die Abbildung zeigt die durchschnittliche stationäre Liegezeit mit Standardabweichung der Probanden aus Kontroll-, Prädiabetes- und Diabetesgruppe in den jeweiligen aufnehmenden Fachbereichen. Die einzelnen Gruppen sind farblich gekennzeichnet. Die unterschiedlichen Signifikanzniveaus sind als Sterne gekennzeichnet (\* =  $p < 0,01 - 0,05$ , \*\* =  $p < 0,001 - 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,0001 - 0,001$ , \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ).

### 4.2.3 Analyse der kodierten postoperativen Komplikationen

Von den insgesamt 54 abgefragten ICD-10 Kodierungen wurde bei 35 Kodierungen auch eine Komplikation erfasst. Zur Analyse wurden pathophysiologisch zusammenhängende ICD-10 Codes in 5 Oberbegriffe gebündelt:

- Infektiöse Komplikationen
  - Aufnahme Abteilung septische Chirurgie
  - A41.- Sonstige Sepsis
- Wundheilungsstörungen
  - A46.- Erysipel [Wundrose]
  - L03.- Phlegmone
  - L89.- Dekubitalgeschwür und Druckzone
  - T86.- Versagen und Abstoßung von transplantierten Organen und Geweben

- T87.- Komplikationen, die für Replantation und Amputation bezeichnend sind
- Knochenveränderungen
  - M84.- Veränderungen der Knochenkontinuität
  - M86.- Osteomyelitis
  - M87.- Knochennekrose
  - M89.- Sonstige Knochenkrankheiten
  - M93.- Sonstige Osteochondropathien
  - M94.- Sonstige Knorpelkrankheiten
- Implantat-assoziierte Komplikationen
  - T84.- Komplikationen durch orthopädische Endoprothesen Implantate oder Transplantate
  - T85.- Komplikationen durch sonstige interne Prothesen Implantate oder Transplantate
- sonstige Komplikationen
  - I97.- Kreislaufkomplikationen nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert
  - J95.- Krankheiten der Atemwege nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert
  - M14.- Arthropathien bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten
  - M92.- Sonstige juvenile Osteochondrosen
  - M95.- Sonstige erworbene Deformitäten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes
  - M96.- Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems nach medizinischen Maßnahmen
  - T79.- Bestimmte Frühkomplikationen eines Traumas, anderenorts nicht klassifiziert
  - T81.- Komplikationen bei Eingriffen, anderenorts nicht klassifiziert
  - T88.- Sonstige Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen und medizinischer Behandlung



**Abbildung 8: Anteiliges Komplikationsauftreten in der jeweiligen Gruppe**

Um ermitteln zu können, wie häufig postoperative Komplikationen in den jeweiligen Gruppen Diabetiker-, Prädiabetiker- und Kontrollgruppe auftraten, wurden die entsprechenden ICD-10 Codes im Klinikinformationssystem für einen Zeitraum von 2 Monaten abgefragt. Die Graphik zeigt die prozentuale Verteilung von Komplikationen bei den drei Gruppen.

Die Auswertung der ICD-10 Codes der Gruppe Wundheilungsstörungen ergab für die Diabetikergruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine solche Komplikation zu entwickeln im Vergleich zur Kontrollgruppe (Odds Ratio (OR) 4,97 ( $p < 0,0001$ )). Ähnlich verhielt es sich bei der Prädiabetikergruppe (OR 1,59). Für beide Gruppen ergab die Auswertung außerdem ein signifikant höheres Risiko, eine Komplikation mit Veränderungen des Knochens zu entwickeln im Vergleich zur Kontrollgruppe (Diabetes: OR 1,905 ( $p = 0,0197$ ), Prädiabetes OR 1,74 ( $p = 0,0166$ )).

Auch bei durch Implantate/Prothesen-assoziierte Komplikationen wies wieder die Diabetikergruppe ein signifikant erhöhtes Risiko auf (OR 1,69 ( $p = 0,0499$ )). Bei der Prädiabetikergruppe war dieses Risiko etwas geringer (OR 1,13).

Bei den unter sonstigen Komplikationen zusammengefassten Kodierungen ergab sich für die Diabetikergruppe eine OR von 3,51 ( $p < 0,0001$ ) und für die Prädiabetikergruppe eine OR von 1,51.

Voraussetzung zur Aufnahme in die Abteilung septische Unfallchirurgie ist ein infektiöser Prozess. Hier zeigte sich, dass bei der Diabetikergruppe ( $n = 39$ ; 17,0 %) prozentual deutlich mehr Patienten mit dieser Komplikation in die Abteilung aufgenommen wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $n = 52$ ; 8,1 %). Dieselbe Tendenz zeigte sich auch bei der Prädiabetikergruppe ( $n = 49$ ; 10,0 %). Zusätzlich wurde bei 4 Patienten der Diabetikergruppe und einem Patienten der

## Ergebnisse

Prädiabetikergruppe eine generalisierte Sepsis kodiert. Bei der Kontrollgruppe wurde keine solche Komplikation kodiert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Patienten der Diabetikergruppe ein signifikant erhöhtes Risiko haben, postoperative Komplikationen zu entwickeln. Auch bei den Patienten der Prädiabetikergruppe zeigte sich klar eine Tendenz zu vermehrt auftretenden postoperativen Komplikationen. Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 3 und 4.

**Tabelle 3: Auftreten der einzelnen Komplikationen in der jeweiligen Kohorte**

Komplikationen	ICD- 10 Code	Kontrolle		Prädiabetes		Diabetes	
		n=	Anteil %	n =	Anteil %	n =	Anteil %
<b>Gesamt</b>		635	100 %	488	100 %	230	100 %
<b>Infektiös</b>	Gesamt	52	8,19%	50	10,2%	43	18,6%
	Septische Chirurgie	52	8,19%	49	10,2%	39	16,9%
	Sepsis	0	0,00 %	1	0,20%	4	1,74%
<b>Wundheilung</b>	Gesamt	20	3,15%	24	4,92%	32	13,9%
	Erysipel	1	0,16%	2	0,41%	3	1,30%
	Phlegmone	9	1,42%	11	2,25%	15	6,52%
	Dekubitus	6	0,94%	6	1,23%	9	3,91%
	Abstoßung Gewebe	2	0,31%	6	1,23%	2	0,87%
	Amputation	1	0,16%	4	0,82%	3	1,30%
<b>Knochen- veränderungen</b>	Gesamt	35	5,51%	45	9,22%	23	10,0%
	Kontinuität	16	2,52%	19	3,89%	8	3,48%
	Osteomyelitis	8	1,26%	9	1,84%	11	4,78%
	Nekrose	5	0,79%	5	1,02%	2	0,87%
	sonst. Knochenerkrankung	3	0,47%	4	0,82%	2	0,87%
	Osteochondropathie	3	0,47%	0	0,00%	0	0,00%
<b>Prothesen/ Implantate</b>	Gesamt	41	6,46%	41	8,40%	24	10,4%
	ortho. Endprothesen	38	5,98%	37	7,58%	24	10,4%
	sonst. Prothesen	3	0,47%	4	0,82%	0	0,00%
<b>Sonstige Komplikationen</b>	Gesamt	39	6,14%	44	9,02%	43	18,7%
	Kreislauf	1	0,16%	0	0,00%	3	1,30%
	Atemwege	0	0,00%	0	0,00%	2	0,87%
	Arthropathien	0	0,00%	1	0,20%	4	1,74%
	juven. Osteochondrosen	1	0,16%	0	0,00%	0	0,00%
	Deformität MSS + BG	1	0,16%	0	0,00%	0	0,00%
	Krankheiten des MSS	5	0,79%	5	1,02%	3	1,30%
	Frühkomplikation Trauma	6	0,94%	4	0,82%	4	1,74%
	nach med. Eingriffen	36	5,67%	33	6,76%	26	11,3%
	nach chir. Eingriffen	3	0,47%	1	0,20%	0	0,00%

## Ergebnisse

Tabelle 4: Vergleich der Kohorten Prädiabetes und Diabetes mit der Kontrollgruppe bezgl. postoperativen Komplikationsauftretens

Komplikationsgruppe	Prädiabetes		Diabetes	
	Odds Ratio*	p – Wert	Odds Ratio*	p – Wert
<b>Infektiös</b>	1,28	0,23	2,56	< 0,0001
<b>Wundheilungsstörung</b>	1,59	0,13	4,97	< 0,0001
<b>Knochenveränderung</b>	1,74	0,02	1,91	0,02
<b>Implantat/Prothesen</b>	1,33	0,21	1,69	0,05
<b>sonstige</b>	1,51	0,07	3,51	< 0,0001

\* im Vergleich zur Kontrollgruppe

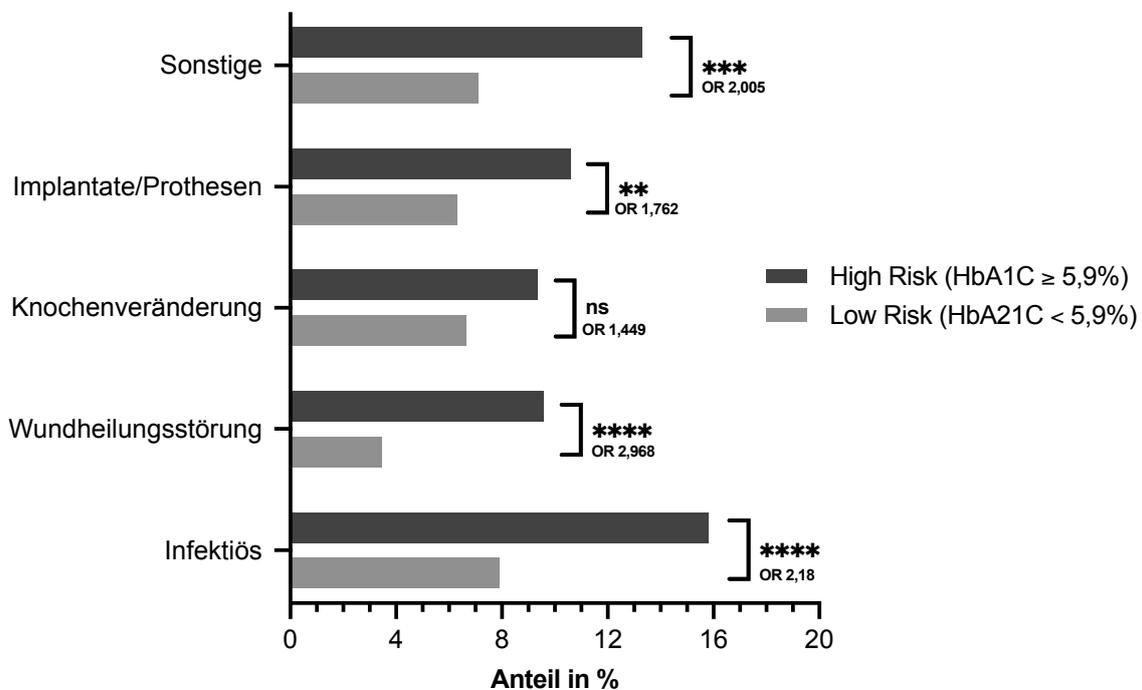
Eine weitere ICD-10 Kodierungsgruppe bilden Komplikationen mit offenen Wunden. Gehäuft traten diese Verletzungsmuster als Folge des vorangegangenen Traumas bereits vor einer operativen Intervention auf und werden deshalb nicht als postoperative Komplikation gewertet. Folgende ICD-10 Codes sind hierfür entsprechend:

- S01.- Offene Wunde des Kopfes
- S11.- Offene Wunde des Halses
- S21.- Offene Wunde des Thorax
- S31.- Offene Wunde des Abdomens, Lumbosakralgegend, Beckens
- S41.- Offene Wunde der Schulter und des Oberarmes
- S51.- Offene Wunde des Unterarmes
- S61.- Offene Wunde des Handgelenkes und der Hand
- S71.- Offene Wunde der Hüfte und des Oberschenkels
- S81.- Offene Wunde des Unterschenkels
- S91.- Offene Wunde der Knöchelregion und des Fußes
- T01.- Offene Wunden mit Beteiligung mehrerer Körperregionen

Deutlich mehr Patienten der Kontrollgruppen (66,3 %) hatten solch eine Komplikation kodiert. Einige dieser Patienten (n = 47) wiesen mehrere Kodierungen dieser Art auf, was auf ein schwereres Verletzungsmuster schließen lässt. Im Vergleich dazu hatten diese Kodierung bei den Diabetikern 27,0 % und bei den Prädiabetikern 36,0 %. Obwohl offene Wunden einen Risikofaktor für Wundheilungsstörungen und Wundinfekte darstellen [44], kam es bei der Kontrollgruppe seltener zu Wundheilungsstörungen als bei der Gruppe der Diabetiker (OR 4,9 ( $p < 0,0001$ )).

#### 4.2.4 Korrelation der HbA1c-Werte mit postoperativem Komplikationsauftreten

Um ermitteln zu können, ob bestimmte HbA1c-Cut-Off Werte mit einem vermehrten Komplikationsauftreten korrelieren, wurden zuerst die HbA1c-Werte aller Datensätze, welche Komplikationen aufwiesen, mit den Datensätzen, welche komplikationslos waren, verglichen. Hier zeigte sich, dass bei einem mittleren HbA1c-Wert von 5,9 % signifikant ( $p = 0,0002$ ) häufiger Komplikationen auftraten im Vergleich zur Kontrollgruppe (HbA1c  $\bar{\varnothing}$  5,7 %). Das Risiko, eine Komplikation zu entwickeln, ist also bereits bei einem HbA1c-Wert im oberen prädiabetischen Bereich im Vergleich deutlich erhöht.



**Abbildung 9: Risiko für das Auftreten einer Komplikation ab einem HbA1c  $\geq$  5,9 %**

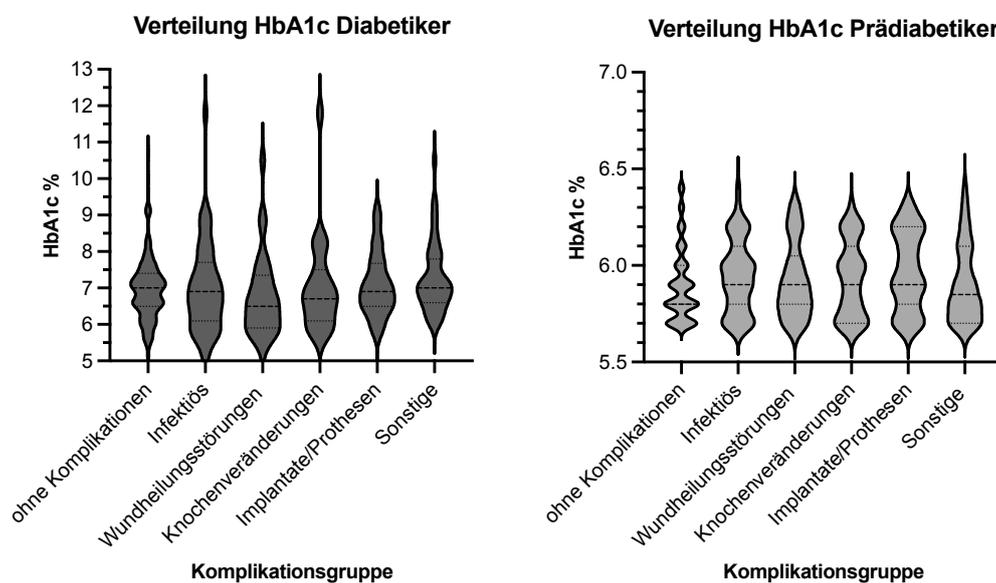
Ab einem HbA1c  $\geq$  5,9 % konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von postoperativen Komplikationen festgestellt werden. Zur High Risk-Gruppe zählen Probanden mit HbA1c-Werten  $\geq$  5,9 %. Zur Low Risk-Gruppe zählen Probanden mit HbA1c-Werten < 5,9 %. Die Graphik zeigt den prozentualen Anteil der Risikogruppen innerhalb der Komplikationsgruppen. Die unterschiedlichen Signifikanzniveaus sind als Sterne gekennzeichnet (\* =  $p < 0,01 - 0,05$ , \*\* =  $p < 0,001 - 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,0001 - 0,001$ , \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ).

Nachfolgend wurde eine Analyse der Gruppen Prädiabetes und Diabetes getrennt nach Komplikationsgruppen durchgeführt (siehe Abbildung 10).

Bei der Diabetikergruppe kam es bereits bei einem HbA1c-Wert von 6,8 % vermehrt zu Wundheilungsstörungen. Bei allen weiteren Komplikationsgruppen

lag der durchschnittliche HbA1c-Wert  $\geq 7,0$  % (infektionsbedingt  $\bar{x}$  7,0 %, Knochenveränderungen  $\bar{x}$  7,1 %, Implantat-assoziierte Komplikationen 7,1 %, sonstige Komplikationen  $\bar{x}$  7,2 %). Der mittlere HbA1c-Wert der Kontrollgruppe ohne Komplikationen lag hier bei 6,9 %.

Bei der Prädiabetikergruppe ergaben sich mittlere HbA1c-Werte von infektionsbedingt  $\bar{x}$  5,9 %, Wundheilungsstörungen  $\bar{x}$  5,9 %, Knochenveränderungen  $\bar{x}$  5,9 %, Implantat-assoziiert  $\bar{x}$  5,9 % und sonstigen Komplikationen  $\bar{x}$  5,9 %. Im Vergleich dazu lag der mittlere HbA1c-Wert der Kontrollgruppe ohne Komplikationen bei 5,8 %.



**Abbildung 10: Verteilung der HbA1c-Werte auf die einzelnen Komplikationsgruppen bei den Kohorten Diabetiker und Prädiabetiker**

Die Graphik zeigt die Verteilung der in den Kohorten Diabetiker (n = 230) und Prädiabetiker (n = 488) vorkommenden HbA1c-Werte auf die einzelnen Komplikationsgruppen. Die in der Graphik verwendeten Violin-Plots zeigen die Häufigkeitsverteilung der Daten. Zusätzlich ist der Median als gestrichelte Linie gekennzeichnet.

Zur weiteren Differenzierung wurde die Odds Ratio für alle Komplikationsgruppen mit einem HbA1c-Cut-Off Wert von  $\leq 5,9$  % berechnet. Für die folgenden Gruppen zeigte sich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine postoperative Komplikation zu erleiden, wenn HbA1c-Werte von 5,9 % und größer gemessen wurden: infektionsbedingt (OR 2,18 ( $p < 0,0001$ )), Wundheilungsstörung (OR 2,97 ( $p < 0,0001$ )), Implantat-assoziiert (OR 1,76 ( $p = 0,0049$ )) und sonstige Komplikationen (OR 2,01 ( $p = 0,0002$ )). Bei

Komplikationen mit Knochenveränderungen zeigte sich keine Signifikanz, aber mit einem OR von 1,45 (CI- 99 % : 0,97 - 2,17) trotzdem eine deutliche Tendenz (siehe Abbildung 9).

### **4.3 Fragebögen**

#### **4.3.1 Auswertung der Vorhersagekraft der einzelnen Fragebögen**

Die in Deutschland etablierten Fragebögen GDRS und FINDRISK wurden über die Jahre stetig weiterentwickelt und verändert. In der vorliegenden Studie wurden alle Versionen dieser Fragebögen ausgewertet und auf ihre Vorhersage bezüglich eines Diabetes oder Prädiabetes überprüft.

Der FINDRISK in Originalversion erfasst die Variablen Alter, BMI, Bewegung, täglicher Obst- oder Vollkornprodukteverzehr, Einnahme blutdrucksenkender Medikamente, erhöhte Blutzuckerwerte in der Vergangenheit und Verwandtschaft mit Diabetes. Als einzige aller untersuchten Testversionen unterscheidet der FINDRISK Original zwischen den Geschlechtern.

Die vereinfachte Version des FINDRISK erfasste nur Alter, Taille und Verwandtschaft mit Diabetes. Bei beiden Versionen sind die Antwortmöglichkeiten vorgegeben und mit Punkten versehen, welche in der Summe einen individuellen Risikoscore ergeben.

Der GDRS Original umfasst die Variablen Alter, BMI, Taille, Bewegung (h/Woche), Verzehr von Vollkornprodukten, Einnahme blutdrucksenkender Medikamente, Körpergröße, Zigarettenkonsum (in py), Kaffeekonsum (Tassen pro Tag), Fleischkonsum und Alkoholkonsum.

Die optimierte Version des GDRS erfasst zusätzlich noch die Variable Verwandtschaft mit Diabetes und unterscheidet bei Zigarettenkonsum zwischen akut-moderaten oder akut-schweren (definiert als < 20 Zigaretten/Tag) Rauchern.

Bei der klinischen Version des GDRS wird zusätzlich noch der individuell erhobene HbA1c-Wert miteinbezogen.

Bei allen 3 vorangegangenen Versionen wird der jeweilige Risikoscore mittels festgelegter Koeffizienten errechnet. Um diese komplizierte Form der

Berechnung zu vereinfachen, wurde eine vierte Version des GDRS etabliert. Diese Version umfasst alle Variablen des optimierten GDRS bis auf die Erhebung des Alkoholkonsums. Zur Berechnung werden als Antwortmöglichkeiten verschiedene Grenzwerte vorgegeben, welche mit Punkten versehen sind. Die Summe aller erfassten Punkte ergibt den individuellen Risikoscore.

Mittels Berechnung der ROC-AUC wurde die Vorhersagekraft der verschiedenen Testversionen bezüglich des Risikos, eine Prä-/Diabeteserkrankung zu entwickeln, ermittelt. Um zu analysieren, wie sensibel die Testversionen auch Patienten mit HbA1c-Werten im prä-/diabetischen Bereich ermitteln, wurde für die Analyse ein HbA1c-Cut-Off Wert von 5,7 % gewählt. Die Kontrollgruppe bilden alle Patienten mit HbA1c-Werten < 5,7 %.

Der FINDRISK in der Originalversion wies mit einer ROC-AUC von 0,71 (CI- 99 %: 0,65 - 0,77) eine etwas bessere Vorhersagekraft als die vereinfachte FINDRISK Version (ROC-AUC 0,67 (CI- 99 %: 0,60 - 0,73)) auf.

Die Originalversion des GDRS wies eine ROC-AUC von 0,73 (CI- 99 %: 0,67 - 0,79) auf und war damit in der Vorhersagekraft identisch mit der vereinfachten GDRS Version (ROC-AUC 0,73 (CI- 99 %: 0,67 - 0,79)). Die optimierte GDRS Version zeigte eine ROC-AUC von 0,74 (CI- 99 %: 0,68 - 0,82).

Die beste Vorhersagekraft wies die klinische GDRS Version auf (ROC-AUC 0,79 (CI- 99 %: 0,74 - 0,84)). Hierbei die Erfassung des individuellen HbA1c-Wertes, was die Ziele der vorliegenden Studie nicht unterstützt.

Zusätzlich wurde die Analyse nochmals mit Unterscheidung zwischen den Geschlechtern durchgeführt.

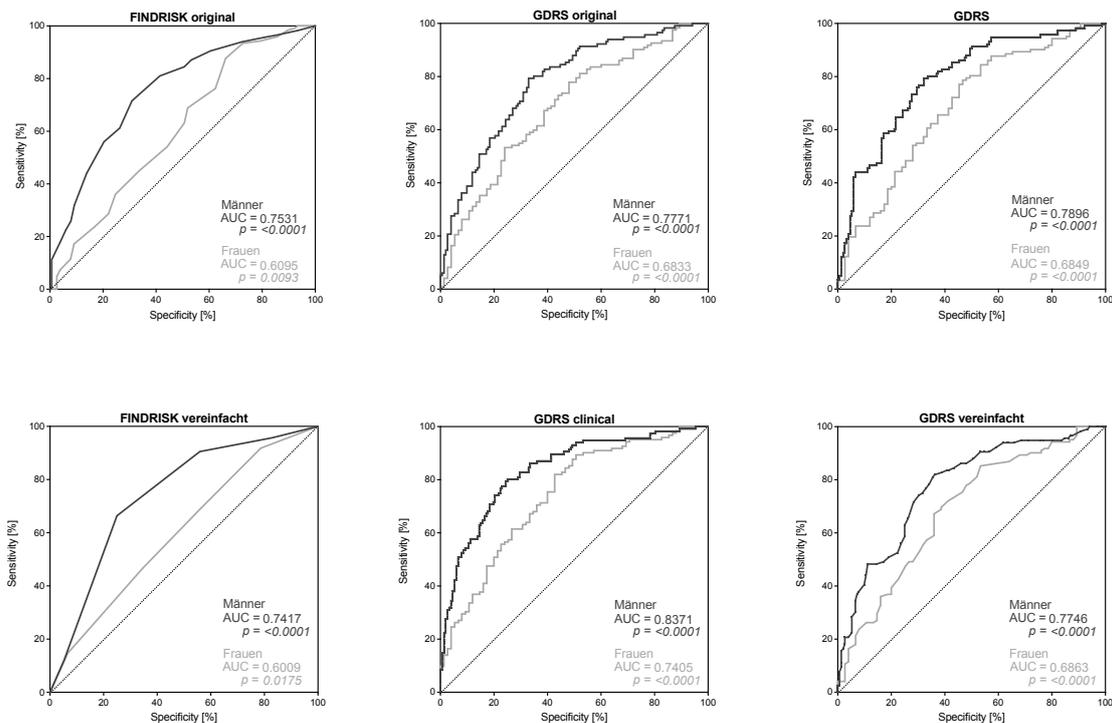
- FINDRSIK männlich (ROC-AUC 0,75 (CI- 99 %: 0,68 – 0,83))
- FINDRSIK weiblich (ROC-AUC 0,61 (CI- 99 %: 0,50 – 0,72))
- FINDRSIK vereinfacht männlich (ROC-AUC 0,74 (CI- 99 %: 0,66 – 0,82))
- FINDRSIK vereinfacht weiblich (ROC-AUC 0,60 (CI- 99 %: 0,49 – 0,71))
- GDRS original männlich (ROC-AUC 0,77 (CI- 99 %: 0,70 – 0,85))
- GDRS original weiblich (ROC-AUC 0,68 (CI- 99 %: 0,58 – 0,78))
- GDRS männlich (ROC-AUC 0,79 (CI- 99 % : 0,72 – 0,86))

## Ergebnisse

- GDRS weiblich (ROC-AUC 0,68 (CI- 99 %: 0,58 – 0,79))
- GDRS vereinfacht männlich (ROC-AUC 0,77 (CI- 99 %: 0,70 – 0,85))
- GDRS vereinfacht weiblich (ROC-AUC 0,69 (CI- 99 %: 0,58 – 0,79))
- GDRS clinical männlich (ROC-AUC 0,84 (CI- 99 %: 0,77 – 0,90))
- GDRS clinical weiblich (ROC-AUC 0,74 (CI- 99 %: 0,65 – 0,83))

Bei allen Ergebnissen zeigt sich deutlich, dass die Testversionen für Frauen eine schlechtere Vorhersagekraft besitzen als für Männer (siehe Abbildung 11).

Trotz einer Unterscheidung der Geschlechter bei der Testversion FINDRISK wies diese eine deutlich schlechtere Vorhersagekraft im Vergleich zu den Testversionen des GDRS auf, welche alle nicht zwischen den Geschlechtern unterscheiden.



**Abbildung 11: Vorhersagekraft der Testversionen mit HbA1c-Cut off Wert  $\geq 5,7$  %**

Mittels Berechnung der ROC-AUC wurde die Vorhersagekraft der verschiedenen Testversionen bezüglich eines bereits bestehenden HbA1c  $\geq 5,7$  % ermittelt. Die Auswertung erfolgte nach Geschlechtern getrennt.

### 4.3.2 Vorhersagekraft mit HbA1c-Cut-Off 5,9 %

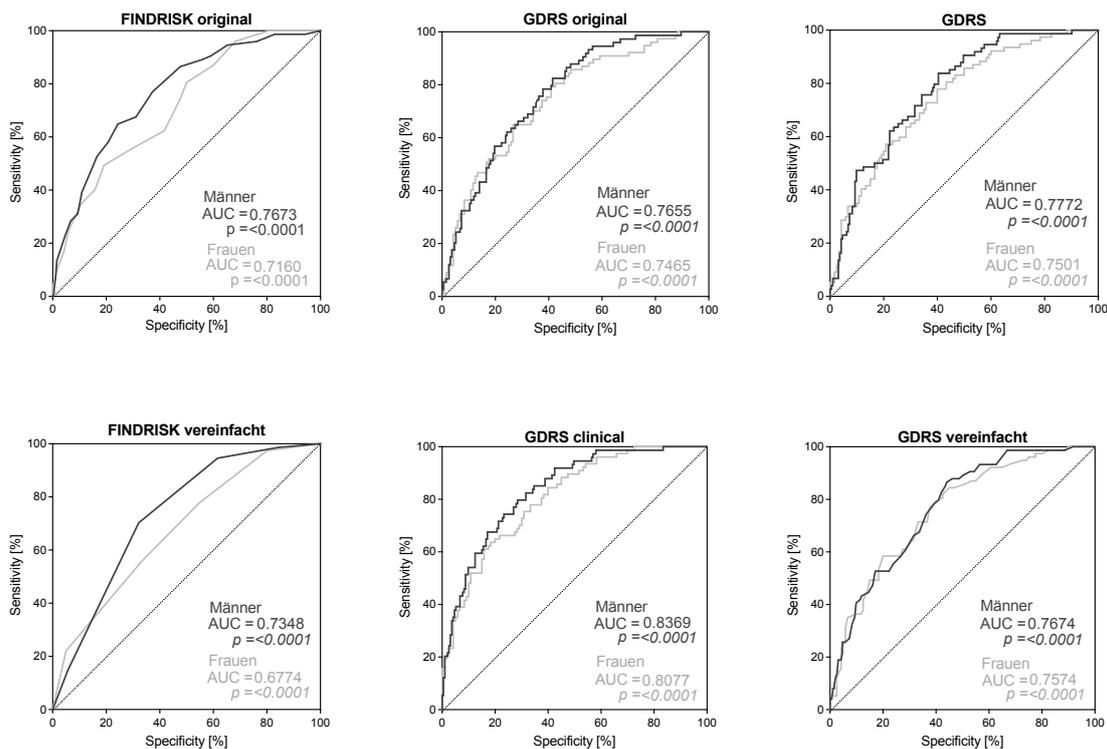
Mit einem HbA1c-Cut-Off Wert von 5,9 % wurde die Analyse erneut durchgeführt.

- FINDRSIK männlich (ROC-AUC 0,77 (CI- 99 %: 0,69 – 0,85))
- FINDRSIK weiblich (ROC-AUC 0,72 (CI- 99 %: 0,62 – 0,81))

## Ergebnisse

- FINDRSIK vereinfacht männlich (ROC-AUC 0,73 (CI- 99 %: 0,65 – 0,82))
- FINDRSIK vereinfacht weiblich (ROC-AUC 0,68 (CI- 99 %: 0,58 – 0,78))
- GDRS original männlich (ROC-AUC 0,77 (CI- 99 %: 0,69 – 0,84))
- GDRS original weiblich (ROC-AUC 0,75 (CI- 99 %: 0,66 – 0,84))
- GDRS männlich (ROC-AUC 0,78 (CI- 99 % : 0,70 – 0,85))
- GDRS weiblich (ROC-AUC 0,75 (CI- 99 %: 0,66 – 0,84))
- GDRS vereinfacht männlich (ROC-AUC 0,77 (CI- 99 %: 0,69 – 0,85))
- GDRS vereinfacht weiblich (ROC-AUC 0,76 (CI- 99 %: 0,67 – 0,85))
- GDRS clinical männlich (ROC-AUC 0,84 (CI- 99 %: 0,77 – 0,90))
- GDRS clinical weiblich (ROC-AUC 0,81 (CI- 99 %: 0,73 – 0,89))

Die Vorhersagekraft der Testversionen verbesserte sich nur bei den weiblichen Probanden deutlich.



**Abbildung 12: Vorhersagekraft der Testversionen für einen HbA1c-Cut off Wert  $\geq 5,9$  %**

Mittels Berechnung der ROC-AUC wurde die Vorhersagegüte der Testversionen für einen HbA1c  $\geq 5,9$  % ermittelt. Ab diesem Wert liegt ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen vor. Die Auswertung erfolgte nach Geschlechtern getrennt.

## Ergebnisse

Zusätzlich wurde für jede Testversion der Youden-Index errechnet. Dies ermöglicht eine genaue Ermittlung jenes Testscores, bei welchem die Sensitivität und Spezifität am höchsten angesiedelt ist. Ab diesem Score-Cut-Off Wert liegt am wahrscheinlichsten ein HbA1c-Wert  $\geq 5,9\%$  vor und damit auch ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen. Die Ergebnisse der Berechnung können der Tabelle Nr. 5 entnommen werden.

**Tabelle 5: Youden-Index und Cut-off Risikoscore der einzelnen Testversionen zur Vorhersage eines HbA1c-Wertes  $\geq 5,9\%$**

		YI	Cut-off Risikoscore	Sensitivität	CI- 99%	Spezifität	CI- 99%
<b>FINDRISK original</b>	♂	40,51	11	64,86	49,89 - 77,39	75,65	66,92 - 82,67
	♀	30,52	9	80,52	66,68 - 89,51	50,00	38,56 - 61,44
<b>FINDRISK vereinfacht</b>	♂	38,15	3	70,27	55,39 - 81,82	67,88	58,75 - 75,82
	♀	22,92	2	77,92	63,82 - 87,60	45,00	33,87 - 56,65
<b>GDRS original</b>	♂	39,34	517	86,49	73,23 - 93,74	52,85	43,65 - 61,86
	♀	37,09	536	77,92	63,82 - 87,60	59,17	47,43 - 69,95
<b>GDRS</b>	♂	40,80	541	90,54	78,17 - 96,24	50,26	41,14 - 59,37
	♀	36,25	581	77,92	63,82 - 87,60	58,33	46,60 - 69,19
<b>GDRS vereinfacht</b>	♂	40,46	53	82,43	68,53 - 91,00	58,03	48,76 - 66,77
	♀	38,10	55	71,43	56,89 - 82,57	66,67	54,97 - 76,62
<b>GDRS clinical</b>	♂	50,17	963	72,97	58,20 - 83,96	77,20	68,60 - 84,00
	♀	44,37	997	61,04	46,40 - 73,93	83,33	72,88 - 90,29

## 5 Diskussion

### 5.1 Prävalenz von Prädiabetikern und Diabetikern im stationären Sektor

Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz von Prädiabetes und Diabetes innerhalb der Allgemeinbevölkerung werden in vielen Ländern erhoben und in entsprechenden Studien ausgewertet. Regelmäßig zeigen diese Zahlen eine Zunahme der Prävalenz und Inzidenz. Auf Basis dessen kann deshalb auch von einem hohen Anteil an Prädiabetikern und Diabetikern im stationären Krankenhaussektor ausgegangen werden. Verlässliche Zahlen gibt es aufgrund der fehlenden standardisierten Erfassung bei Aufnahme der Patienten allerdings kaum.

Kufeldt *et al.* konnten in ihrer Studie von 2017 zeigen, dass die Anteile an Prädiabetikern und Diabetikern in einem Haus der Maximalversorgung sogar über dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung liegen. Innerhalb eines Monats bestimmten sie bei allen stationär aufgenommenen Patienten über 18 Jahre zusätzlich den HbA1c-Wert. Insgesamt konnten Daten von 3733 Patienten aus den Fachbereichen Frauenheilkunde, Pädiatrie, Neurochirurgie, Urologie, Allgemeinchirurgie, Dermatologie, Orthopädie, Neurologie, Augenheilkunde, onkologische Radiologie, Notaufnahme, Innere Medizin, Herz-Thoraxchirurgie, Nuklear Medizin sowie anästhesiologische und internistische Intensivmedizin ausgewertet werden [3]. Mit 23,7 % Prädiabetikern und 22,2 % Diabetikern zeigten sie, dass fast jeder zweite aufgenommene Patient in diese Risikogruppe fällt [3]. Die Prävalenz verteilte sich dabei sehr unterschiedlich auf die verschiedenen Fachbereiche. Auf den internistischen und anästhesiologischen Intensivstationen lagen mit anteilig über 40,0 % am häufigsten Patienten mit Diabetes. Im Kontrast dazu wurden in der Abteilung Frauenheilkunde anteilig nur annähernd 5,0 % Diabetiker aufgenommen [3].

Unsere Studie wurde in einem Level 1 Traumacenter durchgeführt. Mit Fachbereichen wie Unfallchirurgie, Traumatologie, Hand-, Plastische-, Rekonstruktive-, Verbrennungschirurgie sowie septische Chirurgie, Wirbelsäulenchirurgie und Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie liegt der Fokus in unserer Klinik auf chirurgischen Interventionen. Viele dieser Fachbereiche sind an dem internistisch geprägten Universitätsklinikum Tübingen, an welchem die

Kollegen Kufeldt *et al.* ihre Studie durchführten, nicht vertreten. Mit unserer Studie können wir damit ein nochmals anders geprägtes Patienten Klientel erfassen. Wir detektierten einen deutlich höheren Anteil an Prädiabetikern mit 36,1 %. Mit einem Diabetikeranteil von 17,0 % lag diese Gruppe auch in unserer Studie deutlich über dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung von 9,7 % [43]. Der Anteil der nicht-diagnostizierten Diabetiker in der Allgemeinbevölkerung liegt deutschlandweit bei ca. 2,0 % [43]. In unserer Studie lag dieser Anteil mit 9,2 % deutlich höher.

## 5.2 Fragebögen

### 5.2.1 Vorhersagekraft der Diabetesfragebögen für Prädiabetiker und Diabetiker

Für die Früherkennung eines Diabetes-Risikos in Deutschland empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) den Einsatz von nicht-invasiven Testtools wie GDRS und FINDRISK. Deshalb wurden in unserer Studie etwa ein Drittel der aufgenommenen Patienten zusätzlich mit allen Versionen dieser Fragebögen befragt.

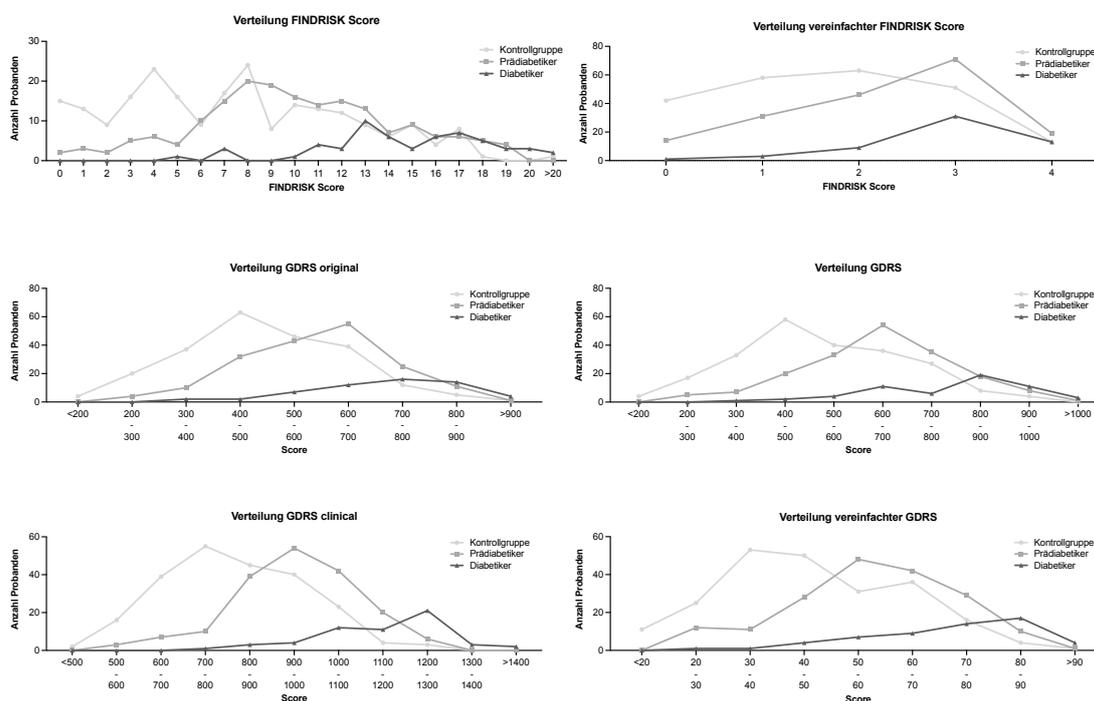
Zur Überprüfung, wie sensibel die Fragebögen Risikopatienten identifizieren, wurde zusätzlich der individuelle HbA1c-Wert erhoben.

Die Fragebögen wurden entwickelt, um das Risiko einer möglichen Diabeteserkrankung in den folgenden 5 bzw. 10 Jahren einzuschätzen. Beachtet man die Latenzzeit von durchschnittlich 6 Jahren bis zur Diagnosestellung eines Diabetes [2], kann davon ausgegangen werden, dass die Fragebögen auch einen bereits vorhandenen Prä-/Diabetes sensibel detektieren können. In einer ersten Studie konnten die Autoren Trefflich *et al.* dies bereits zeigen [39]. Wir konnten diese Annahme in unserer Studie teilweise bestätigen.

Ein hohe Vorhersagegüte bezüglich bereits vorhandenem Prä-/Diabetes zeigten die Testversionen des GDRS. Mit einer ROC-AUC 0,79 (CI- 99 %: 0,74 - 0,80) zeigte die klinische Version des GDRS die besten Ergebnisse. Hierbei gilt es allerdings zu beachten, dass diese Version den individuell gemessenen HbA1c-Wert miteinberechnet. Auch Mühlenbruch *et al.* beschrieben in ihrer Studie (2018) eine deutlich verbesserte Vorhersagegüte des GDRS durch die

Erweiterung mit dem individuellen HbA1c-Wert im Vergleich zu den non-invasiven GDRS Versionen [37].

Alle weiteren GDRS Versionen unterschieden sich insgesamt nur gering voneinander (ROC-AUC: original 0,73, vereinfacht 0,73, optimiert 0,74). Bei allen war eine direkte Assoziation von erhöhten HbA1c-Werten und erhöhten Risikoscores zu beobachten (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13: Assoziation zw. erhöhten HbA1c-Werten und erhöhten Risikoscores**

Die Probanden wurden mit allen Testversionen von GDRS und FINDRISK befragt und ein Risikoscore errechnet. Bei allen Testversionen gilt, je höher der Score, desto höher ist das Risiko, in den folgenden 5 - 10Jahren an Diabetes zu erkranken. Zusätzlich wurde der individuelle HbA1c-Wert erhoben. Wir beobachteten einen signifikanten Zusammenhang von erhöhtem Risikoscore und erhöhten HbA1c-Werten bei allen Testversionen.

Eine deutlich schlechtere Vorhersagekraft zeigten in unserer Studie die Versionen des FINDRISK (ROC-AUC 0,71 (CI- 99 %: 0,65 - 0,77) und 0,67 (CI- 99 %: 0,61 - 0,74)).

Die Vergleichbarkeit der beiden Fragebögen FINDRISK und GDRS muss kritisch betrachtet werden, da sich die Berechnung der Risikoscores grundlegend unterscheidet. Die von uns beobachtete präzisere Vorhersageleistung des GDRS

für Prä-/Diabetes im Vergleich zum FINDRISK wurde ebenfalls in der Studie von Trefflich *et al.* beschrieben [39].

### **5.2.1.1 Geschlechter getrennte Auswertung**

Zusätzlich werteten wir die Vorhersagekraft der Fragebögen nochmals nach Geschlechtern getrennt aus. Hier zeigten sich deutliche Unterschiede bei allen Versionen zwischen Männern und Frauen. Insgesamt wiesen alle Fragebögen bei Frauen eine signifikant schlechtere Vorhersagekraft als bei Männern auf (siehe Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.).

Unsere Beobachtung zeigt, wie wichtig die geschlechtergetrennte Auswertung von Studiendaten ist. Bereits bei der Entstehung eines Diabetes Typ 2 spielt das Geschlecht eine wichtige Rolle. So ist in der prädiabetischen Phase bei Frauen häufiger eine gestörte Glucosetoleranz im Vergleich zu Männern zu beobachten. Bei Männern tritt in dieser Phase häufiger eine gestörte Nüchternblutglucose auf [45, 46]. Dieser Erkenntnis folgend, eignet sich der HbA1c-Wert für ein Prä-/Diabetesscreening besonders gut, da eine alleinige Testung der Nüchternplasmaglucoese oder der oralen Glucosetoleranz für das eine oder andere Geschlecht möglicherweise nicht sensibel genug ist. Der HbA1c-Wert hingegen ermöglicht die Beurteilung des Blutzuckerspiegels über einen längeren Zeitraum [47]. Auch ein Östrogen- oder Testosteronmangel begünstigt die Entstehung eines Diabetes Typ 2 [48, 49].

Trotz der bereits in der Pathophysiologie der Diabetesentwicklung bestehenden geschlechterspezifischen Unterschiede differenziert lediglich die Originalversion des FINDRISK zwischen den Geschlechtern (siehe Tabelle 1 und 2). In unserer Studie wies diese aber trotzdem eine schlechtere Vorhersagegüte für weibliche Risikopatienten auf als die Versionen des GDRS (siehe Abbildung 11 und 12). Dies lässt den Rückschluss zu, dass die einfache Unterscheidung zwischen männlich und weiblich nicht ausreicht, um weibliche Risikopatienten sicher identifizieren zu können. Die Abfrage weiterer geschlechterspezifischer Risikofaktoren könnte die Vorhersagegüte verbessern. Um die genauen Ursachen für die signifikant unterschiedliche Vorhersagekraft bei Männern und

Frauen ermitteln zu können, benötigt es weitere Studien bezüglich dieses Zusammenhangs.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Versionen des GDRS eine deutlich bessere Vorhersagekraft bei unserer Patientenklientel besaßen als die Versionen des FINDRISK. Außerdem zeigen unsere Ergebnisse, dass sich die Fragebögen auch zur Anwendung für ein systematisches Screening eignen. Besonders die klinische und die optimierte GDRS Version wiesen bei uns eine hohe Aussagekraft bezüglich bereits erhöhter HbA1c-Werte auf. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die erhobenen Risikoscores als wichtige Entscheidungshilfe für die Frage, ob die zusätzliche Erhebung eines HbA1c-Wertes sinnvoll ist, dienen können.

### **5.2.2 Aussagekraft der abgefragten Risikofaktoren**

In den etablierten Fragebögen GDRS und FINDRISK werden modifizierbare Risikofaktoren wie Ernährungsverhalten, BMI, Taillenumfang, Rauchverhalten, Bluthochdruck und körperliche Aktivität sowie nicht-modifizierbare Risikofaktoren wie Alter oder eine genetische Prädisposition für Diabetes in der Familie abgefragt.

#### **5.2.2.1 Ernährungsgewohnheiten**

Zu Ernährungsgewohnheiten und ihrem Einfluss auf die Diabetesentwicklung liegt eine umfassende Studienlage vor. So wird der Verzehr von Vollkornprodukten, Kaffee sowie Obst/Gemüse als risikosenkend beschrieben, vermehrter Verzehr von rotem Fleisch sowie zuckergesüßten Getränken (Softdrinks, Energydrinks) und Alkohol hingegen als risikosteigernd [50].

In unserer Studie konnten wir keine signifikanten Unterschiede bei der Ernährungsweise von Kontrollgruppe und Prä-/Diabetesgruppe feststellen. Insgesamt betrachtet ernährten sich die weiblichen Probanden jedoch gesünder im Vergleich zu den männlichen Probanden. Sie verzehrten weniger rotes Fleisch, tranken weniger Alkohol und aßen regelmäßiger Vollkornprodukte sowie Obst und Gemüse. Unsere Beobachtung deckt sich mit den Erkenntnissen aus Studien zum geschlechterspezifischen Ernährungsverhalten [51, 52]. Trotz der vermeintlich gesünderen Ernährungsweise wiesen die weiblichen Probanden

einen durchschnittlichen BMI von 27,19 kg/m<sup>2</sup> auf. Die Anteile der als übergewichtig eingestuften Frauen verteilten sich dabei auf beide Gruppen gleichmäßig (Ø BMI Kontrolle: 26,59 kg/m<sup>2</sup> vs. Prä-/Diabetiker: 27,56 kg/m<sup>2</sup>).

### **5.2.2.2 Körpergröße**

Wir beobachteten in unserer Studie bei beiden Geschlechtern einen signifikanten Unterschied zwischen der Körpergröße von Probanden der Kontrollgruppe und Prä-/Diabetesgruppe. Die Probanden der Prä-/Diabetesgruppe wiesen dabei eine signifikant geringere Körpergröße als die Probanden der Kontrollgruppe auf. (siehe Abschnitt 4.1.2). In ihrer Studie zum Vergleich anthropometrischer Merkmale zur Vorhersage der Inzidenz von Diabetes Typ 2 mit Daten aus der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam-Studie haben die Autoren Schulze *et al.* einen inversen Zusammenhang zwischen Körpergröße und Diabetes Typ 2 Risiko festgestellt [53]. Bei Männern war diese Korrelation stärker ausgeprägt als bei Frauen. Wir sehen dies auch in unseren Ergebnissen. Die Signifikanzniveaus unterschieden sich zwischen Männern und Frauen bezüglich des Zusammenhangs Körpergröße und prädiabetischen/diabetischen HbA1c-Werten deutlich (siehe Abschnitt 4.1.2). In der Studie von Schulze *et al.* zeigte sich bei Studienteilnehmern mit einem BMI < 25,0 kg/m<sup>2</sup> ein deutlich stärkerer Zusammenhang zwischen Körpergröße und Diabetes. Bei Normalgewichtigen führte ein Größenunterschied von 10 cm zu einem verminderten Diabetesrisiko von 86,0 % bei Männern und 67,0 % bei Frauen. Bei den übergewichtigen Probanden lag der Unterschied nur bei 36,0 % bei Männern und 30,0 % bei Frauen. Der positive Effekt der Körpergröße scheint sich bei steigendem BMI also aufzuheben.

### **5.2.2.3 BMI und Taillenumfang**

Abdominell betonte Adipositas ist ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes Typ 2 [54]. Frauen haben dabei eine höhere Adipositasprävalenz als Männer [55]. Auch die geschlechterspezifische Fettverteilung spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung eines Diabetes. Frauen haben allgemein größere Fettspeicher, welche sich hauptsächlich im subkutanen Fettgewebe befinden. Die Fettdepots verteilen sich bei ihnen hauptsächlich an Oberschenkel

und Gesäß [56]. Männer neigen eher zu viszeralen Fettdepots und haben häufiger eine abdominal betonte Adipositas als Frauen [57].

Diese Erkenntnisse finden sich auch in unseren Ergebnissen wieder. Bei annähernd gleichem BMI ( $\bar{\text{BMI}}$  Frauen 27,2 kg/m<sup>2</sup> vs.  $\bar{\text{BMI}}$  Männer 27,9 kg/m<sup>2</sup>), wiesen die männlichen Probanden einen signifikant größeren Taillenumfang als die weiblichen Probanden auf ( $\bar{\text{Taillenumfang}}$  Frauen 96,6 cm vs.  $\bar{\text{Taillenumfang}}$  Männer 103,5 cm ( $p < 0,0001$ )). Der Risikofaktor viszerales Fettgewebe bestätigt sich auch in unserer Studie. Die männlichen Probanden der Prä-/Diabetesgruppe wiesen einen signifikant größeren Taillenumfang im Vergleich zu den männlichen Probanden der Kontrollgruppe auf.

Bei den weiblichen Probanden konnten wir erst ab einem HbA1c-Wert  $\geq 5,9\%$  einen signifikanten Unterschied zwischen dem Taillenumfang von Kontrollgruppe und Prä-/Diabetesgruppe beobachten. Diese Gruppe war mit durchschnittlich 67,3 Jahren insgesamt über 17 Jahre älter als die Probanden der Kontrollgruppe. In Deutschland liegt das Durchschnittsalter bei Eintritt der Menopause bei 49,7 Jahren [58]. Durch den Abfall des Östrogenspiegels verändert sich die Fettverteilung bei Frauen hin zu vermehrten abdominalen Fettdepots und einer höheren viszeralen Fettansammlung. Dies wiederum begünstigt die Entstehung eines Diabetes Typ 2 [49, 59]. Dieser stark altersabhängige und geschlechtsspezifische Faktor kann eine Möglichkeit darstellen, weshalb die weiblichen Probanden in unserer Studie erst in einem höheren Alter und mit einem höheren HbA1c-Wert einen signifikanten Unterschied bezüglich des Risikofaktors Taillenumfang im Vergleich zu den männlichen Probanden aufwiesen. Ähnliche Beobachtungen machten auch Logue *et al.* in ihrer 2011 erschienen Studie [60].

Ist der BMI bei den männlichen Prä-/Diabetikern signifikant höher im Vergleich zu der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe, zeigten sich bei den weiblichen Probanden in diesem Vergleich zwar Tendenzen bezüglich eines erhöhten BMI der Prä-/Diabetikergruppe, allerdings ohne Signifikanz. Gründe dafür könnten sein, dass Männer bei niedrigerem BMI eine höhere Insulinresistenz aufweisen

als Frauen [61]. Kombiniert mit der geschlechterspezifischen Verteilung der Fettdepots, müssen Frauen im Vergleich zu Männern einen größeren Gesamtadipositas also einen höheren BMI aufweisen, um das für die Entwicklung eines Diabetes Typ 2 erforderliche Ausmaß an Insulinresistenz zu erzeugen [60].

### **5.2.2.4 Zigarettenkonsum**

Bei dem Risikofaktor Zigarettenkonsum zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Prä-/Diabetesgruppe. Die Probanden der Prä-/Diabetesgruppe waren häufiger und stärkere Raucher als die Probanden der Kontrollgruppe. Dies ließ sich bei beiden Geschlechtern beobachten. Zahlreiche Studien belegen den von uns beobachteten Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und einem erhöhten Diabetes Typ 2 Risiko. Bei Rauchern ist die Wahrscheinlichkeit, an Diabetes Typ 2 zu erkranken, um 30,0 – 44,0 % höher als bei Nichtrauchern [62-64]. Nikotin als Hauptbestandteil des Tabakrauchs, welcher das Körpergewicht beeinflusst, hat eine appetitzügelnde Wirkung. Es unterdrückt die Nahrungsaufnahme, steigert den Energieverbrauch, erhöht den Ruhestoffwechsel und steigert die Lipolyse und die Fettoxidation [65]. Als Folge dieser Wirkung kommt es zur Gewichtsreduktion. Im Gegensatz dazu fördert das Rauchen jedoch die Anlage viszeraler Fettdepots, beeinträchtigt die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität sowie die Betazellfunktion und kann zu vermehrter Apoptose von Betazellen führen [64, 66, 67]. Diese schädlichen Mechanismen überwiegen und erhöhen das Diabetesrisiko [64].

### **5.2.2.5 Alter**

Bestätigen konnten wir in unserer Studie auch, dass die Prävalenz einer Diabeteserkrankungen mit dem Alter stetig ansteigt [43]. Bei beiden Geschlechtern waren die Probanden der Prä-/Diabetesgruppe signifikant älter als die Probanden der Kontrollgruppe.

### **5.2.2.6 Körperliche Inaktivität**

Regelmäßige körperliche Aktivität reduziert das Diabetes Typ 2 Erkrankungsrisiko. Die WHO empfiehlt mindestens 2,5 Stunden Ausdaueraktivität pro Woche. [68]. Der Risikofaktor körperliche Inaktivität zeigte in unserer Studie keine Korrelation mit Prä-/Diabetes. Die Aussagekraft dieser

Beobachtung muss jedoch kritisch bewertet werden. Bereits über die Hälfte der Erwachsenen in Deutschland erreicht das von der WHO empfohlene Maß an Aktivität nicht [43]. Kommt eine wie in unserer Patientenklientel häufig vertretene Erkrankung des Bewegungsapparates hinzu, kann davon ausgegangen werden, dass der Bewegungsumfang nochmals deutlich geringer ausfällt. Diese erkrankungsbedingte Einschränkung ihrer körperlichen Aktivität äußerten viele Probanden bei der Befragung. Dies schwächt die Aussagekraft der Ergebnisse bezüglich dieses Risikofaktors ab. Die Notwendigkeit einer Anpassung der Fragestellung für die Patientenklientel einer unfallchirurgisch geprägten Klinik sollte hierzu genauer analysiert werden.

### **5.2.2.7 Genetische Prädisposition**

Das Vorliegen einer genetischen Prädisposition für Diabetes erhöht das Risiko einer Diabeteserkrankung. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung haben Personen mit an Diabetes Typ 2 erkrankten Geschwistern ein zwei- bis dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Bei einem erkrankten Elternteil erhöht sich das Risiko um 30,0 bis 40,0 %. Sind beide Elternteile betroffen, erhöht sich das Risiko um bis zu 70,0 % [69]. Deshalb wird dieser Risikofaktor in beiden Fragebögen erfasst (siehe Tabelle 1 und 2). Wir konnten in unserer Studienpopulation jedoch keinen signifikanten Zusammenhang feststellen. Hierbei gilt es anzumerken, dass viele Probanden bei der Befragung äußerten, keinen genauen Kenntnisstand über eventuelle Diabeteserkrankungen in ihrer Familie zu haben. Ihre Angaben stützten sich meist auf Vermutungen. Dies schwächt die Aussagekraft der Ergebnisse bezüglich des Risikofaktors genetische Prädisposition stark ab. Aufgrund des Fragebogendesigns war es zusätzlich nicht möglich, diesen Risikofaktor bei unsicheren Angaben aus der Berechnung auszuschließen.

### **5.2.2.8 Bluthochdruck**

In Deutschland haben 76,4 % der Personen mit bekanntem Diabetes Typ 2 zusätzlich eine Hypertonie. Die Prävalenz der Hypertonie bei Diabetikern ist um das Zwei- bis Dreifache höher als bei Personen ohne Diabetes [43]. Beide Erkrankungen in Kombination führen häufiger zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Dies erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder

die Entstehung einer Niereninsuffizienz [43]. In unserer Studie zeigte der Risikofaktor keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich erhöhter HbA1c-Werte. Bluthochdruck bleibt für den Betroffenen lange Zeit symptomlos. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass eine Hypertonie nur durch eine manuelle Blutdruckmessung sicher diagnostiziert werden kann [70]. Dies ist in den Fragebögen jedoch nicht vorgesehen. Zusätzlich wird in der Befragung nur nach der Einnahme von Blutdruckmedikamenten gefragt. Diese Fragestellung schließt aus, dass auch ohne medikamentöse Therapie ein Bluthochdruck existieren kann. Diese zwei Faktoren schwächen die Aussagekraft unserer Ergebnisse bezüglich des Risikofaktors Bluthochdruck ab.

### **5.3 Komplikationsrate**

Kufeldt *et al.* konnten nachweisen, dass an einem Haus der Maximalversorgung das Vorhandensein einer Diabeteserkrankung mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden ist [3]. Die Autoren Wintermeyer *et al.* konnten in ihrer Studie diesen Zusammenhang auch bei einer unfallchirurgisch geprägten Patientenlientel bestätigen [71]. Wir beobachteten ein vermehrtes Komplikationsauftreten bereits bei prädiabetischen Patienten, welches sich mit der Manifestation eines Diabetes noch steigerte. Ab einem HbA1c-Wert  $\geq 5,9$  % bestand ein signifikant höheres Risiko für eine Komplikationsentwicklung. Am häufigsten entwickelten prä-/diabetische Patienten infektiös bedingte Komplikationen, gefolgt von Wundheilungsstörungen, sonstigen Komplikationen und Komplikationen mit Knochenveränderungen (siehe Tabelle 4).

#### **5.3.1 Infektiöse Komplikationen sowie Wundheilungsstörungen**

Bei Diabetikern ist in bis zu 12,0 % der Fälle eine Infektion bereits der Grund für eine stationäre Krankenhauseinweisung [72]. In ihrer Metaanalyse aus 94 Studien konnten die Autoren Martin *et al.* zusätzlich Diabetes auch als unabhängigen Risikofaktor für das signifikant häufigere Auftreten von infektiösen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen identifizieren [73]. Pathophysiologisch ist ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Diabetikern unter anderem auf ein geschwächtes Immunsystem zurückzuführen. Hohe Blutzuckerspiegel fördern das Wachstum von Pilzen und Bakterien. Bereits bei

Prädiabetikern führen die Hochregulierung proinflammatorischer Faktoren und vermehrter oxidativer Stress zu einer gesteigerten Infektionsneigung [27-29]. Wir sehen die Ergebnisse unserer Studie hier im Einklang mit der Literatur. Die Probanden der Prä-/Diabetikergruppe unserer Studie litten signifikant häufiger an einer infektiösen Komplikation. Jeder zweite Patient, welcher in der Abteilung septische Chirurgie behandelt wurde, wies Blutzuckerwerte  $\geq 5,7$  % auf.

Die Entwicklung einer generalisierten Sepsis kann als schwerste Ausprägung einer Infektion angesehen werden. Diabetiker weisen neben einer erhöhten Prävalenz zusätzlich auch eine erhöhte Sterblichkeit für diese Komplikation auf [74]. In unserer Studie erkrankten Diabetiker achtmal häufiger als Prädiabetiker an einer Sepsis. Bei den stoffwechselgesunden Probanden wurde solch eine Komplikation kein einziges Mal codiert.

Durch den chirurgischen Schwerpunkt in unserer Klinik, in der zusätzlich mit Verbrennungs- und Plastischer Chirurgie Fachbereiche vertreten sind, welche häufig Patienten mit großen Wundflächen versorgen, nahmen wir zur Analyse der postoperativen Komplikationen auch ICD-10 Codes, welche Wundheilungsstörungen klassifizieren, mit auf. Neben der zuvor beschriebenen Prädisposition für Infektionen führen diabetesassoziierte Erkrankungen wie Polyneuropathie und Mikro-/Makroangiopathien zu einer gestörten Wundheilung [23, 24]. Allgemein kann eine offene Wunde als unabhängiger Risikofaktor für Infekte gewertet werden [44]. Wundheilungsstörungen waren in unserer Studie die zweithäufigste postoperative Komplikation in der Gruppe der Prä-/Diabetiker und dies, obwohl bei den Probanden der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe deutlich häufiger offene Wunden codiert wurden.

### **5.3.2 Komplikationen mit Knochenveränderungen**

In unserer Studie wiesen 9,2 % der Prädiabetiker und 10,0 % der Diabetiker Komplikationen mit Knochenveränderungen auf. Studien aus Amerika [20] und Hong- Kong [21] beschreiben ein bis um das Vierfache erhöhtes Risiko für Frakturen bereits bei Prädiabetikern. Zusätzlich kann es in der Folge zu einer verzögerten Frakturheilung kommen [75]. Diabetiker können hierbei eine bis zu

60,0 % geringere Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Frakturkonsolidierung aufweisen im Vergleich zu stoffwechselgesunden Patienten mit Frakturen [76].

Auch Sexualhormone beeinflussen den Knochenstoffwechsel maßgeblich. Führend ist hierbei der Einfluss des Östrogens. Es aktiviert Osteoblasten zum Aufbau der Knochenmatrix, kontrolliert die Synthese von Kollagen und Knochenproteinen und hemmt den Knochenabbau durch Aktivierung von Apoptosemechanismen in Osteoklasten [77].

Die Hälfte der von uns als Prädiabetiker identifizierten Patienten waren Frauen. Bei einem Durchschnittsalter von 63,1 Jahren ist davon auszugehen, dass der Großteil von ihnen sich in der Menopause befindet. Der sinkende Östrogenspiegel erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose [78]. Zusätzlich beeinträchtigt bereits eine prädiabetische Stoffwechsellage die Knochenqualität [22]. Eine schlechte Knochenqualität wiederum begünstigt die Fraktorentstehung bereits bei nur geringen Krafteinwirkungen (= Low-Trauma-Fraktur) [19]. Das Vorhandensein einer Low-Trauma-Fraktur bei Frauen könnte in einem Prä-/Diabetesscreening ein weiterer Hinweis auf erhöhte HbA1c-Werte sein. Entsprechende Osteoporoserisiko Screening-Tools wie z.B. der mehrfach validierte und von dem Dachverband Osteologie e.V. empfohlene FRAX-Score [79] existieren bereits und könnten deshalb unproblematisch in ein Prä-/Diabetiker Screening integriert werden. Ob eine Assoziation zwischen erhöhten Fraktur-Risikoscores und erhöhten HbA1c-Werten besteht, gilt es jedoch noch zu analysieren.

Prä-/Diabetiker wiesen im Vergleich zur stoffwechselgesunden Kontrollgruppe in unserer Studie nicht signifikant häufiger Komplikationen durch Knochenveränderungen auf. Mit einem OR 1,74 (Prädiabetiker) und einem OR 1,91 (Diabetiker) liegt aber eine klare Tendenz vor, welche für einen Zusammenhang spricht. Wir sehen darin eine Erklärung, weshalb verglichen mit der in der Kufeldt *et al.* Studie [3] detektierten Prädiabetikeranteil von 23,7 % in unserer unfallchirurgisch geprägten Klinik mit 36,1 % nochmals deutlich mehr prädiabetische Patienten hospitalisiert sind. Im Umkehrschluss eignet sich deshalb die Unfallchirurgie besonders gut für ein Prä-/Diabetes Screening.

### 5.3.3 Sonstige Komplikationen

Bei den von uns als „sonstige Komplikationen“ zusammengefassten ICD- 10 Codes wiesen ebenfalls die Diabetiker mit einer OR von 3,51 ( $p < 0,0001$ ) ein signifikant erhöhtes Risiko auf. Eine ähnliche Tendenz war auch bei den Prädiabetikern zu beobachten (OR 1,51). Die Komplikationsarten, welche in dieser Gruppe zusammengefasst wurden, unterscheiden sich in ihrer Pathologie teils stark. Sie betreffen Organsysteme wie Atemwege (J95.-) oder Herz-Kreislaufsystem (I97.-) und haben in Untergruppen auch infektiöse Komplikationen wie z.B. abdominelle Abszessbildung (T81.4) codiert. Vor allem Diabetiker weisen häufig eine hohe Komorbiditätsrate auf, welche diese Organsysteme betreffen [43]. Dass Prä-/Diabetiker auch hier ein erhöhtes Risiko aufwiesen, unterstreicht, wie umfassend die Folgen eines pathologischen Glucosestoffwechsels sind.

Bei 19 von 54 abgefragten ICD- 10 Codes wurden keine Kodierungen vorgenommen. Viele dieser Kodierungen (z.B. H59.-, G97.-, K91.-, N99.-) umfassen Komplikationen, die in Fachbereichen wie Augenheilkunde, Urologie, Neurochirurgie oder Gastroenterologie auftreten, welche an der chirurgisch geprägten BG-Klinik jedoch nicht vertreten sind. Eine vermehrte Kodierung war deshalb auch nicht zu erwarten. In der Publikation von Kufeldt *et al.* waren diese Codierungen vertreten. Hier wiesen sowohl Prädiabetes als auch Diabetes einen signifikanten Einfluss auf das vermehrte Auftreten dieser Codierungen auf [3].

## 5.4 Kostenoptimierung

### 5.4.1 Schlechte Kodierungsqualität und ihre Folgen

Mit einem hohen Anteil von 9,2 % bisher nicht diagnostizierter Diabetiker im ausgewerteten Patientenkollektiv liegt diese Zahl deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt. Um Patienten in diagnostizierte und nicht-diagnostizierte Diabetiker eingruppiert zu können, überprüften wir, ob eine der Diagnose entsprechende ICD-10 Kodierung (E10.- Diabetes mellitus Typ 1, E11.- Diabetes mellitus Typ 2, E12.- Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung, E13.- sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus, E14.- nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus, O24.- Diabetes mellitus in der

Schwangerschaft), bzw. ob eine Medikation mit Antidiabetika vorgenommen wurde. Wurde keine entsprechende Kodierung vorgenommen, galten alle Patienten mit erhöhten HbA1c-Werten, Nüchtern-Plasma-Glucosewerten und Gelegenheitsglucosewerten innerhalb der etablierten Grenzwerte [34] als nicht-diagnostizierte Diabetiker.

Auzanneau *et al.* beziffern in ihrer deutschlandweiten Analyse aller stationären Behandlungsfälle die Prävalenz für Diabetes als Haupt- und Nebendiagnose auf 18,3 % [80]. Pscherer *et al.* beziffern den Diabetikeranteil in ihrer an der BG-Klinik Tübingen durchgeführten Studie auf 10,3 % [81]. Beide Studien ermittelten diese Ergebnisse auf Basis von erhobenen DRG-Codierungsdaten. In Studien, welche ein flächendeckendes Screening mit HbA1c-Wert Bestimmung an deutschen Krankenhäusern der universitären und Maximalversorgung durchgeführt haben, liegen die Anteile für Diabetiker nochmals höher. Kufeldt *et al.* ermittelten so einen Diabetikeranteil von 22,2 %. Müller-Wieland *et al.* ermittelten einen Diabetikeranteil bei Patienten  $\geq 55$  Jahre von 42,3 % [3, 82].

Wir sehen durch diesen Vergleich unsere Hypothese bestätigt, dass in unserer Studie der hohe Anteil an nicht-diagnostizierten Diabetikern durch eine lückenhafte Codierung beeinflusst ist. Für diese Annahme spricht außerdem, dass 20 Patienten, welche zuvor an der Befragung teilgenommen hatten und dort eine Diabeteserkrankung angaben, im Verlauf ihres stationären Aufenthalts keine entsprechende Kodierung erhielten. Im Vergleich hierzu lag der Anteil der nicht-diagnostizierten Diabetiker bei den Teilnehmern der Befragung bei 1,9 %, was annähernd dem vom Robert-Koch-Institut ermittelten Wert von 2,0 % Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung entspricht [43].

Um die ICD-10 Kodierungsqualität zu verbessern, erachten wir regelmäßige Schulungen des Krankenhauspersonals im Umgang mit dem DRG-System als sinnvoll. Dies könnte zusätzlich auch für eine detaillierte Anamneseerhebung sensibilisieren. Wir sehen auch die Möglichkeit, dass eine konsequente Kodierung von vorliegenden Komorbiditäten wie Diabetes (E10. - E14., O24.), Prädiabetes (R73.-) oder Adipositas (E66.-) die Höhe der Vergütung eines Patienten verbessert und somit auch im Interesse des Klinikträgers ist.

### **5.4.2 Längere Liegezeiten und Prä-/Diabetes assoziierte Kosten**

Bei unseren Ergebnissen zeigte sich eine signifikant längere Verweildauer bei Patienten mit Diabetes und eine klare Tendenz in diese Richtung auch bei prädiabetischen Patienten innerhalb der einzelnen Fachbereiche. Wir sehen unsere Ergebnisse hier im Einklang mit einer umfangreichen Studienlage, welche eine erhöhte Komplikationsrate sowie das vermehrte Vorhandensein von Komorbiditäten als Erklärung für die verlängerte Verweildauer bei Prä-/Diabetikern sieht [3, 81, 83]. Bei uns zeigte sich die verlängerte Verweildauer besonders deutlich in den Fachbereichen septische Unfallchirurgie sowie Hand-Plastische-Rekonstruktive-Verbrennungschirurgie (siehe Abbildung 7).

Bei der Interpretation der Liegezeiten der einzelnen Fachbereiche gilt es zu beachten, dass die Komplexität der Eingriffe stark zwischen den Fachbereichen variiert. Daraus resultiert eine unterschiedlich lange Aufenthaltsdauer für die Patienten, welche keinen direkten Vergleich zwischen den einzelnen Fachbereichen zulässt.

Im Fachbereich HPRV verdoppelte sich die Aufenthaltsdauer der Diabetiker im Vergleich zur Kontrollgruppe (16,2 vs. 6,9 Tage). Auch Prädiabetiker lagen im Schnitt 3,5 Tage länger auf dieser Station. Da in diesem Fachbereich überwiegend Haut- und Weichteildefekte versorgt werden, wirken sich hier Komplikationen mit Wundheilungsstörungen sowie Gewebeabstoßung und Infektionen besonders dramatisch aus. Dies kann als direkter Einflussfaktor auf diese Zahlen interpretiert werden.

In der septischen Unfallchirurgie hatten Diabetiker im Schnitt eine um 9,3 Tage längere Verweildauer im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $\emptyset$  6,9 Tage). Prädiabetische Patienten lagen durchschnittlich 1,7 Tage länger auf dieser Station. Prä-/Diabetiker entwickeln häufiger periprothetische Gelenkinfekte als stoffwechselgesunde Patienten [84]. Wir sehen dies in unseren Ergebnissen bestätigt. Im Fachbereich septische Unfallchirurgie war jeder zweite Patient Prä-/Diabetiker. Hier wurden vermehrt Implantat-assoziierte Komplikationen kodiert. Betrachtet man den Fachbereich Endoprothetik, in welchem vorwiegend Operationen mit Gelenkersatzimplantaten durchgeführt werden, fällt auf, dass

hier keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verweildauer der drei Gruppen bestehen. Es ist also davon auszugehen, dass die geringen Unterschiede der Liegezeiten in der Endoprothetik durch die sofortige Verlegung beim Auftreten einer infektiösen Komplikation auf die Station der septischen Chirurgie beeinflusst sind.

Der Fachbereich Arthroskopie unterscheidet sich durch minimalinvasive Operationstechnik, kurze OP-Dauer, häufig ambulante Durchführung der OP und durchschnittlich jüngerer Patientenclientel deutlich von allen anderen Fachbereichen. Studien zeigen, dass sich OP-Dauer, Patientenalter und Ausmaß des operativ entstandenen Weichteilschadens direkt auf die Entstehung von Komplikationen auswirken [85-89]. Wir interpretieren diese Variablen als Einflussfaktoren, weshalb wir in diesem Fachbereich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen konnten.

Aufgrund nur weniger Aufnahmen in den Fachbereichen Querschnitt, Wirbelsäule und Rehabilitation während des Erhebungszeitraumes für unsere Studie können in diesen Fachbereichen keine allgemeingültigen Aussagen zur Auswirkung von Prä-/Diabetes auf Komplikationsauftreten und Verweildauer getroffen werden.

Die Autoren Pscherer *et al.* führten über den Zeitraum von 4 Jahren (2012–2015) bereits eine retrospektive Analyse der Behandlungsdauer und Behandlungskosten von Diabetikern in unserer Klinik durch. Die Autoren konnten ebenfalls signifikant verlängerte Liegezeiten von Diabetikern nachweisen. Außerdem ermittelten sie signifikant höhere Behandlungskosten von Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern [81]. Sie beziffern den Mehraufwand an Behandlungskosten, welche Diabetiker an der BG-Klinik Tübingen in den untersuchten Fachabteilungen (sept. Chirurgie, Endoprothetik, Traumatologie) innerhalb von 4 Jahren verursachten, auf 1932929,42 €. Wir schätzen die finanzielle Mehrbelastung für die BG-Klinik als nochmals deutlich höher ein. Als Gründe sehen wir hier den durch die alleinige Auswertung von DRG-Codierung deutlich unterschätzten Anteil an Diabetikern (siehe Abschnitt 5.5.1). Außerdem werden in der Studie von Pscherer *et al.* keine Prädiabetiker berücksichtigt. Diese

machen aber mit 36,1 % einen großen Anteil am Patientenkollektiv aus und wiesen in unserer Studie mit verlängerter stationärer Verweildauer und höheren Komplikationsraten zwei Faktoren auf, welche einen höheren finanzielle Aufwand bedingen.

Im Follow Up der vorliegenden Studie soll deshalb eine detaillierte Analyse der von Prä-/Diabetikern verursachten Mehrkostenzusammensetzung erfolgen. Durch die frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten und die daraus abgeleiteten Interventionen wie z.B. medikamentöse Einstellung des Blutzuckers kann das Komplikationsauftreten reduziert werden. Damit verkürzt sich auch die Liegezeit. Dies schafft Kapazitäten für Neuaufnahmen und könnte eine Erhöhung der Fallzahlen bewirken. Eine zusätzlich optimierte Kodierungsqualität kann die Vergütung dieser Patienten verbessern. Langfristig kann so ein Screening von Risikopatienten auch einen finanziellen Vorteil für die Klinik bedeuten.

Kähm *et al.* konnten in ihrer Studie (2018) zeigen, dass mit Diabetes Typ 2 assoziierte Komplikationen nicht nur in dem Abrechnungsquartal, in welchem sie erstmalig auftraten, Kosten verursachen, sondern auch in den Folgejahren erheblichen Einfluss auf die Gesamtkosten der Gesundheitsversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung ausüben [32]. Dies lässt den Rückschluss zu, dass um so früher Risikopatienten als solche identifiziert werden nicht nur Folgekomplikationen verhindert werden können, sondern auch die direkten und indirekten diabetesassoziierten Kosten reduziert werden können.

### **5.5 Screening sinnvoll, ja oder nein?**

Dauerhaft erhöhte Blutglucosewerte führen unbehandelt häufig zu schweren Folgeerkrankungen, die nahezu jedes Organ betreffen können. Viele dieser Folgeerkrankungen und der damit verbundenen Komplikationen müssen im Verlauf auch stationär behandelt werden. Allein auf Grund dieser Tatsache ist mit einem relevanten Anteil an Prä-/Diabetikern im stationären Sektor zu rechnen. Zusätzlich steigen seit Jahren die Zahlen für Prävalenz und Inzidenz des Diabetes Typ 2 in der Allgemeinbevölkerung [43]. Trotzdem existieren im nationalen und internationalen Vergleich keine standardisierten Screeningverfahren für den stationären Sektor.

Die hohen Anteile an Prädiabetikern und Diabetikern in unserer Studie untermauern diese Annahme und zeigen, wie wichtig ein Screening aller Patienten bei stationärer Aufnahme ist. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass sich die etablierten Fragebögen nicht nur zur Risikovorhersage, sondern auch als Screening-Instrument bezüglich einer bereits bestehenden prä-/diabetischen Stoffwechsellage eignen. Ein nicht-invasives Screening kann hierbei eine effiziente Entscheidungshilfe darstellen, ob die zusätzliche Erhebung eines HbA1c-Wertes sinnvoll ist [39].

Wir beobachteten jedoch auch, dass eine so umfangreiche Erfassung von Risikofaktoren, wie sie bei den Fragebögen FINDRISK und GDRS angewendet werden, bei unserer Patientenklientel nicht nötig ist. Wir konnten einige Schlüsselfaktoren identifizieren, mit welchen die sichere Erkennung von Risikopatienten möglich war.

### **5.5.1 Identifikation von Schlüsselfaktoren**

Das Geschlecht beeinflusst das Gesundheitsbewusstsein und -verhalten in unterschiedlicher Weise. Neben den biologischen (genetisch und hormonell bedingten) geschlechtsspezifischen Unterschieden spielen auch Einflüsse von Gesellschaft, Kultur, Geschlechterrollen und psychosoziale Faktoren sowie die Kommunikation bei der Prävention, der Diagnose und Therapie des Diabetes eine wichtige Rolle [90]. Wie unter Abschnitt 5.2.2 zuvor bereits beschrieben wiesen unsere Ergebnisse teils große geschlechterspezifische Unterschiede auf.

#### **5.5.1.1 Schlüsselfaktoren Männer**

Bei unseren männlichen Probanden identifizierten wir erhöhte Werte bei BMI, Alter, Taillenumfang und Zigarettenkonsum so wie eine geringe Körpergröße als Schlüsselfaktoren, welche mit erhöhten HbA1c-Werten assoziiert waren. Signifikant war dies bereits ab HbA1c-Werten von  $\geq 5,7$  %. Wir sehen unsere Ergebnisse hier im Einklang mit einer umfangreichen Studienlage, welche diese Faktoren mit einem erhöhten Risiko für eine Diabetes Typ 2 Erkrankung assoziieren [43, 53, 54, 62-64].

### 5.5.1.2 Schlüsselfaktoren Frauen

Die Schlüsselfaktoren der weiblichen Probanden waren schwerer zu ermitteln. Das höhere Alter und eine geringere Körpergröße waren die einzigen signifikanten Unterschiede der Probanden der Prä-/Diabetesgruppe zur Kontrollgruppe. Erhöhte Werte von BMI, Taillenumfang und Zigarettenkonsum wiesen erst ab HbA1c-Werten von  $\geq 5,9\%$  Tendenzen bezüglich einer Assoziation mit einem bereits vorhandenen gestörten Blutzuckerstoffwechsel auf. Literaturbasierte Erklärungsansätze für diese Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Probanden in unserer Studie finden sich ebenfalls unter Abschnitt 5.2.2.

Fast die Hälfte der in Europa lebenden Diabetiker sind Frauen [91]. Obwohl geschlechterspezifische Unterschiede Screening, Diagnose und Behandlungsstrategien beeinflussen, werden diese kaum berücksichtigt. Nach unserem Kenntnisstand ist unsere Studie die erste, welche die Vorhersagekraft der etablierten Fragebögen FINDRISK und GDRS nach Geschlechtern getrennt untersucht hat.

In der Abfrage von geschlechterspezifischen Risikofaktoren sehen wir eine Möglichkeit, weibliche Risikopatienten sicherer identifizieren zu können. Gestationsdiabetes beispielsweise ist ein starker weiblicher Risikofaktor für die mögliche Entwicklung eines Diabetes Typ 2. Studien konnten hierzu zeigen, dass die Inzidenz für einen Diabetes Typ 2 bei Frauen mit einem Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte um mehr als 70,0 % höher liegt als bei Prädiabetikerinnen [46, 92, 93].

Um die geschlechterspezifischen Unterschiede bei der Verteilung der Fettdepots berücksichtigen zu können, könnte eine zusätzliche Erhebung des Waist-Hip-Ratio (WHR) erfolgen. Das WHR gibt das Verhältnis von Taillenumfang zum Hüftumfang an und ermöglicht eine einheitliche Beurteilung der Körperfettverteilung. Ein erhöhtes Waist-Hip-Ratio korreliert mit einem erhöhten viszeralen Fettanteil [94, 95].

Zusätzlich könnte eine geschlechterspezifische Unterscheidung bei der Berechnung der Risikoscores die Sensitivität der Screening-Tests für

Risikopatienten beider Geschlechter verbessern. Beispielsweise könnte durch eine unterschiedliche Gewichtung bei der Berechnung des Risikofaktors Alter auf risikomodulierende Einflüsse wie die Menopause Rücksicht genommen werden. Hierfür benötigt es weitere Studien, um diese Hypothesen genauer zu untersuchen.

### **5.5.2 Warum wir ein flächendeckendes Screening für unsere Klinik empfehlen**

Bei 52,4 % Prä-/Diabetikeranteil wies jeder zweite Patient, welcher im Zeitraum unseres Screenings stationär aufgenommen wurde, erhöhte Blutglucosewerte auf. Die Number needed to Screen (NNS), um einen Prädiabetiker zu erkennen, liegt in unserer Studie bei 2,8. Sie ist damit um fast die Hälfte geringer als in der Studie der Kollegen Kufeldt *et al.* mit einer NNS von 4,2 [3]. Die NNS für nicht-diagnostizierten Diabetes liegt in unserer Klinik bei 10,9 und ist damit für diese Patienten Klientel um mehr als die Hälfte geringer als in der Studie von Kufeldt *et al.* (NNS = 27,3). Dies lässt den Schluss zu, dass mit einem flächendeckenden Prä-/Diabetes Screening an einer unfallchirurgisch geprägten Klinik wie unserer nochmals effektiver Risikopatienten identifiziert werden können im Vergleich zu einem Haus der Maximalversorgung.

Durch die Abfrage von Schlüsselfaktoren kann eine erste Aussage über das Prä-/Diabetesrisiko eines Patienten getroffen werden. Auf dieses Ergebnis aufbauend kann in einem weiteren Schritt der HbA1c-Wert ermittelt werden. Diese Kombination aus nicht-invasivem und invasivem Screening spart Kosten und Ressourcen, indem es die HbA1c-Wert Messung erst bei einem in der Befragung ermittelten Risiko empfiehlt.

Von solch einem Screening und den daraus resultierenden Folgen für die weitere Therapie können sowohl Patienten mit elektiv geplanten Operationen als auch notfallmäßig eingelieferte Patienten profitieren. Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt die prä-/diabetische Stoffwechsellage festgestellt wird, gibt es unterschiedliche Möglichkeiten zu intervenieren und das Follow-Up der Risikopatienten zu verbessern.

Für elektive geplante Operationen könnte beispielsweise im Zuge des Prämedikationsgesprächs der Anästhesie, welches häufig bereits mehrere Wochen vor dem geplanten OP-Termin vorgesehen ist, ein Screening stattfinden. Sollten hier erhöhte HbA1c-Werte festgestellt werden, könnte noch eine Regulation der Blutzuckerwerte z.B. seitens des Hausarztes vor dem operativen Eingriff erfolgen. Studien konnten bereits zeigen, dass sich eine medikamentöse Therapie mit Antidiabetika positiv auf den postoperativen Verlauf auswirkt. So scheint eine Therapie mit DDP4-Inhibitoren zusätzlich auch einen positiven Effekt auf die Knochenqualität und Frakturheilung aufzuweisen. Die Regenerationsfähigkeit des Knochens verbessert sich unter Gliptin-Therapie vor allem bei älteren, adipösen Patienten [96]. Auch eine Medikation mit Metformin wirkt sich positiv auf die Knochenqualität aus [97]. Weitere Studien zeigten einen Rückgang um bis zu 60,0 % von periprothetischen Gelenksinfekten nach Kniegelenkersatz bei einer zuvor optimierten Blutzuckereinstellung [84].

Aber auch für Patienten, welche notfallmäßig eingeliefert werden und zeitnah eine operative Intervention erhalten, kann das Erstellen eines individuellen Risikoprofils und die Erhebung des HbA1c-Wertes Vorteile bieten. So konnten Studien zeigen, dass durch eine intensivierete Insulingabe das Überleben von Intensivpatienten signifikant verbessert werden kann. Dies galt auch für Nicht-Diabetiker, was durch die nach Trauma, operativen Eingriffen oder intensivierter Kortisontherapie häufiger vorkommenden hyperglykämischen Phasen erklärt werden kann [98].

Wird noch während des Krankenhausaufenthalts eine entsprechende medikamentöse Therapie begonnen, erwarten wir eine Reduktion der kurz- und mittelfristig auftretenden postoperativen Komplikationen. Wird die Therapie auch nach dem Krankenhausaufenthalt konsequent fortgeführt, kann dies nicht nur positive Auswirkungen auf den weiteren Heilungsverlauf haben, sondern auch ergänzt durch Lifestyleinterventionen eine Senkung des kardiovaskulären Risikos bedeuten. Die Studienlage bezieht sich hierbei vor allem auf die Gruppe der Diabetiker. Aber auch Prädiabetiker profitieren von einer Therapie mit Antidiabetika. Das Risiko zur Entwicklung eines Diabetes Typ 2 konnte dadurch reduziert werden [13] [16-18].

Prädiabetiker profitieren besonders stark von einer Änderung ihrer bisherigen Lebensgewohnheiten. Eine Kombination von vermehrter körperlicher Aktivität, einer modifizierten Ernährung und einer Verringerung des Körpergewichts zeigen positive Effekte und können zu einer Verringerung des Diabetesrisikos zwischen 15,0 % - 70,0 % innerhalb 1-6 Jahren führen. Mehrere Studien konnten dies bereits belegen. [16, 99, 100]. Bei unserer Patientenklientel könnten sich Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität zusätzlich auch positiv auf Erkrankungen des Bewegungsapparates auswirken und damit einen erneuten Krankenhausaufenthalt hinauszögern oder sogar verhindern. Wir sehen diese Studienlage als Bestätigung unserer Annahme, dass auch Prädiabetiker von einem Risikoscreening und entsprechenden Maßnahmen profitieren und es dadurch zu einer Reduktion von postoperativen Komplikationen kommen kann.

### **5.5.3 Implementierung in den Klinikalltag – Zukunftsvision**

Beispiele, wie solch ein kombiniertes Screening in den Klinikalltag integriert werden kann, existieren im nationalen und internationalen Vergleich nicht. Bisher wurden nur Studien durchgeführt, welche mittels flächendeckender Erhebung des HbA1c-Wertes ein Patientenkollektiv untersucht haben [3, 81, 82, 84].

Fast alle Patienten, welche an unserem Level 1 Traumacenter aufgenommen werden, benötigen eine chirurgische Intervention. Hierfür ist ein zusätzliches Aufklärungsgespräch durch die Anästhesie zwingend erforderlich. Die Prämedikation durch die Anästhesie bildet deshalb eine Schnittstelle für Patienten aller Fachbereiche. Ein Prä-/Diabetesscreening lässt sich hier gut in den stationären Aufnahmeprozess implementieren. Zusätzlich findet in diesem Rahmen auch eine routinemäßige Blutabnahme mit Anforderung von Laborwerten statt. Für unsere Studie fand die Befragung der Patienten bereits in diesem Setting statt. Neben der Abfrage einer bestehenden Diabetes Erkrankung werden auch die identifizierten Schlüsselfaktoren bereits standardmäßig erhoben und digital erfasst. Lediglich der Taillenumfang müsste zusätzlich erhoben werden. Da die DAG eine Messung des Taillenumfangs erst ab einem BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  empfiehlt [101], wird die Anzahl der zusätzlich benötigten Messungen bereits vorab eingeschränkt.

Die digitale Erfassung der Schlüsselfaktoren ermöglicht das automatisierte Erstellen eines Risikoprofils individuell für jeden Patienten. Liegt durch die Kombination mehrerer Faktoren ein erhöhtes Risiko für Prä-/Diabetes vor, kann die Empfehlung zur zusätzlichen Messung des Taillenumfangs sowie zur Anforderung eines HbA1c-Wertes gestellt werden. Außerdem könnten durch eine direkte Vernetzung von Screeningprogramm und Klinikinformationssystem Risikopatienten für das medizinische Personal gesondert hervorgehoben werden und z.B. eine automatisierte Laboranforderung des HbA1c-Wertes erfolgen.

Für Patienten, welche als Notfälle stationär aufgenommen werden und anschließend intensivmedizinisch betreut werden, entfällt der zuvor geschilderter Ablauf. Intensivpatienten entwickeln unabhängig von einem vorbestehenden Diabetes häufig eine als Stresshyperglykämie bezeichnete Stoffwechsellage. Studien beschreiben Prävalenzen der Hyperglykämie zwischen 46 % - 80 % [102, 103]. Die regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerstatus wird deshalb unter anderem bereits in der aktuellen S3- Leitlinien für Patienten mit Sepsis empfohlen [104]. Wir erachten es deshalb als notwendig, bei diesen Patienten auch ohne eine vorangegangene Erfassung der Schlüsselfaktoren im Aufnahmelabor standardmäßig zusätzlich den HbA1c-Wert zu erheben.

### **5.6 Ausblick**

Mit dieser Studie konnten wir die Grundlagen für das Implementieren eines Prä-/Diabetiker Screenings an einem Level 1 Traumacenter legen. Im weiteren Verlauf streben wir die Entwicklung eines digitalen Screeninginstruments mit den von uns identifizierten Schlüsselfaktoren an. Außerdem erfolgt eine detaillierte Analyse der von Prä-/Diabetikern verursachten Mehrkostenzusammensetzung und der damit verbundenen höheren finanziellen Belastungen von Krankenhäusern. Zusätzlich soll untersucht werden, ob sich diese Mehrkosten durch ein vorangegangenes Screening und damit verbundene Identifizierung und individuelle Behandlung von kostenintensiven Risikopatienten reduzieren lassen.

Von Interesse kann hierbei auch sein, ob und in welchem Maß sich das vorangegangene Screening auf das Auftreten von postoperativen

Komplikationen auswirkt. Hierbei spielt die Entwicklung eines angepassten Behandlungskonzepts für diese Risikopatienten eine wichtige Rolle.

Zusätzlich erachten wir es als notwendig, eine genauere Analyse der Schlüsselfaktoren bei Frauen mit Prä-/Diabetes durchzuführen. In der vorliegenden Studie konnten diesbezüglich nur Tendenzen aufgezeigt werden, welche sich jedoch in Ansätzen mit Erkenntnissen von Forschenden der Gendermedizin zu Diabetes decken [105].

### 6 Zusammenfassung

Weltweit wird ein Anstieg der Prävalenz von Prädiabetes und Diabetes beobachtet. Es ist davon auszugehen, dass sich ein relevanter Anteil von Prä-/Diabetikern auch im stationären Sektor wiederfindet. Geschätzte 2,0 % der erkrankten Diabetiker in Deutschland sind nicht diagnostiziert. Bei Prädiabetikern dürfte diese Zahl nochmals höher liegen. Durchschnittlich vergehen 6 Jahre, bis eine ärztliche Diagnose erfolgt.

Die Folgen eines gestörten Glucosestoffwechsels sind vielfältig und verlaufen häufig komplikationsreich. Damit verbunden ist eine hohe finanzielle Belastung des Gesundheitssystems. Viele dieser Komplikationen könnten verhindert werden, wenn Risikopatienten rechtzeitig detektiert und behandelt werden. Zur Früherkennung eines Diabetes-Risikos empfiehlt die Deutsche-Diabetes-Gesellschaft Fragebögen wie den GDRS oder FINDRISK. Durch Abfrage von Risikofaktoren ermitteln sie ein Erkrankungsrisiko innerhalb von 5 - 10 Jahren. Sie kommen überwiegend im ambulanten Bereich zum Einsatz. Eine standardisierte Erfassung von Prä-/Diabetikern im stationären Sektor existiert bisher nicht.

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von Prä-/Diabetikern in einem Level 1 Traumacenter zu ermitteln. Hierzu wurde im Zeitraum von zwei Monaten bei allen stationären Aufnahmen der HbA1c-Wert erhoben. Diese Kohorte wurde mit einem zeitlichen Abstand von 2 - 4 Monaten nochmals bezüglich des Auftretens von kurz- bis mittelfristigen Komplikationen ausgewertet. Um die Eignung der Fragebögen GDRS und FINDRISK auch als Screening-Instrument validieren zu können, wurden 1/3 der Patienten zusätzlich befragt.

36,1 % der Patienten waren Prädiabetiker. 7,8 % diagnostizierte Diabetiker und 9,2 % nicht-diagnostizierte Diabetiker. Diese Zahlen liegen deutlich über dem Bundesdurchschnitt. Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 5,9$  % entwickelten signifikant häufiger eine kurz- bis mittelfristige Komplikation. Besonders häufig entwickelten Prä-/Diabetiker Wundheilungsstörungen, infektiös- und Implantat-assoziierte Komplikationen sowie Komplikationen mit Knochenveränderungen. Dabei wurden Prä-/Diabetiker signifikant länger stationär behandelt.

Besonders die klinische und die optimierte GDRS Version wiesen eine hohe Vorhersagekraft bezüglich bereits erhöhter HbA1c-Werte auf. Sie eignen sich somit auch als Screening-Instrument. Bei unserer Patientenklientel war eine so umfangreiche Erfassung der Risikofaktoren wie in den Originalversionen nicht nötig. Als Schlüsselfaktoren konnten wir bei den männlichen Probanden der Prä-/Diabetesgruppe höheres Alter und BMI, größeren Taillenumfang und verstärkten Zigarettenkonsum identifizieren. Die weiblichen Probanden waren diesbezüglich deutlich schwerer zu klassifizieren. Lediglich bei höherem Alter lag eine signifikante Assoziation mit erhöhten HbA1c-Werten vor. Bei erhöhtem BMI, größerem Taillenumfang und verstärktem Zigarettenkonsum wiesen sie Tendenzen für ein vermehrtes Vorkommen in der Prä-/Diabetikergruppe auf.

Aufgrund der von uns ermittelten hohen Prävalenzen von Prä-/Diabetikern erachten wir die Implementierung eines Screenings für alle Krankenhausaufnahmen als dringend notwendig. Betont wird dies durch das von uns beobachtete vermehrte Komplikationsauftreten ab einem HbA1c  $\geq 5,9$  % und die signifikant längere stationäre Behandlungsdauer von Prä-/Diabetikern. Durch die gezielte Abfrage der von uns definierten Schlüsselfaktoren lassen sich Risikopatienten sicher identifizieren. Dies erhöht die Effizienz für Laboranforderungen von HbA1c-Werten und spart Kosten. Eine Integration des Screenings in das anästhesiologische Aufnahmegespräch erachten wir als optimales Setting, da hier bereits ein Großteil der Schlüsselfaktoren digital erfasst wird. Dies reduziert den Mehraufwand für das medizinische Personal.

Im Follow Up streben wir die Implementierung des Screenings in den Klinikalltag an. Hierzu müssen genauere Untersuchungen der Schlüsselfaktoren bei Frauen erfolgen. Des weiteren findet eine detaillierte Analyse der von Prä-/Diabetikern verursachten Mehrkostenzusammensetzung statt. Außerdem soll untersucht werden, ob sich diese Mehrkosten durch ein vorangegangenes Screening und damit verbundene Identifizierung von kostenintensiven Risikopatienten reduzieren lassen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Saeedi, P., et al., *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2019. **157**.
2. Porta, M., et al., *Estimating the delay between onset and diagnosis of type 2 diabetes from the time course of retinopathy prevalence*. Diabetes Care, 2014. **37**(6): p. 1668-74.
3. Kufeldt, J., et al., *Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2018. **126**(2): p. 123-129.
4. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. Diabetes Care, 2021. **44**(Suppl 1): p. S15-s33.
5. Organization, W.H., *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation*. 2006.
6. Tabák, A.G., et al., *Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study*. Lancet, 2009. **373**(9682): p. 2215-21.
7. Mason, C.C., R.L. Hanson, and W.C. Knowler, *Progression to type 2 diabetes characterized by moderate then rapid glucose increases*. Diabetes, 2007. **56**(8): p. 2054-61.
8. Weir, G.C. and S. Bonner-Weir, *Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes*. Diabetes, 2004. **53 Suppl 3**: p. S16-21.
9. Polonsky, K.S., et al., *Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects*. J Clin Invest, 1988. **81**(2): p. 435-41.
10. Ferrannini, E., A. Gastaldelli, and P. Iozzo, *Pathophysiology of prediabetes*. Med Clin North Am, 2011. **95**(2): p. 327-39, vii-viii.
11. Kanat, M., et al., *Distinct  $\beta$ -cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance*. Diabetes, 2012. **61**(2): p. 447-53.
12. DeFronzo, R.A., *Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Diabetes, 2009. **58**(4): p. 773-95.
13. Tabák, A.G., et al., *Prediabetes: a high-risk state for diabetes development*. Lancet, 2012. **379**(9833): p. 2279-90.
14. Gerstein, H.C., et al., *Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies*. Diabetes Res Clin Pract, 2007. **78**(3): p. 305-12.
15. Wagner, R., et al., *Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes*. Nat Med, 2021. **27**(1): p. 49-57.
16. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
17. Gerstein, H.C., et al., *Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **368**(9541): p. 1096-105.
18. Kullmann, S., et al., *Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial*. Diabetes Care, 2022. **45**(2): p. 398-406.
19. Hamann, C., et al., *Bone, sweet bone--osteoporotic fractures in diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol, 2012. **8**(5): p. 297-305.

## Literaturverzeichnis

---

20. Chen, C., et al., *Trends in Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Osteopenia Among U.S. Adults With Prediabetes, 2005-2014*. *Diabetes Care*, 2020. **43**(5): p. 1008-1015.
21. Park, H.Y., et al., *The risk of hip fractures in individuals over 50 years old with prediabetes and type 2 diabetes - A longitudinal nationwide population-based study*. *Bone*, 2021. **142**: p. 115691.
22. Shieh, A., et al., *Prediabetes and insulin resistance are associated with lower trabecular bone score (TBS): cross-sectional results from the Study of Women's Health Across the Nation TBS Study*. *Osteoporos Int*, 2022.
23. Abbott, C.A., et al., *The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort*. *Diabet Med*, 2002. **19**(5): p. 377-84.
24. Bongaerts, B.W., et al., *Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(9): p. 1891-3.
25. Armstrong, D.G., A.J.M. Boulton, and S.A. Bus, *Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(24): p. 2367-2375.
26. *Faktenblatt diabetesbedingte Amputationen der Nationalen Diabetes-Surveillance*. 2019, Robert-Koch Institut. p. Seite 60-61.
27. Berbudi, A., et al., *Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System*. *Curr Diabetes Rev*, 2020. **16**(5): p. 442-449.
28. Muller, L.M., et al., *Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus*. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(3): p. 281-8.
29. Luc, K., et al., *Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes*. *J Physiol Pharmacol*, 2019. **70**(6).
30. Atlas, I.-I.D. *Germany - Diabetes report 2000 - 2045*. 2021 November 2021 3. Februar 2021, 11:40uhr]; Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/77/de.html>.
31. Jacobs, E., et al., *Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany*. *Diabet Med*, 2017. **34**(6): p. 855-861.
32. Kähm, K., et al., *Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany*. *Diabetes Care*, 2018. **41**(5): p. 971-978.
33. Köster, I., et al., *The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDIM study*. *Diabetologia*, 2006. **49**(7): p. 1498-504.
34. DDG. *S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter* 2018; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-017l\\_S2k\\_Diabetes\\_mellitus\\_im\\_Alter\\_2018-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-017l_S2k_Diabetes_mellitus_im_Alter_2018-09.pdf).
35. Paprott, R., et al., *Validation of the German Diabetes Risk Score among the general adult population: findings from the German Health Interview and Examination Surveys*. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016. **4**(1): p. e000280.
36. Bergmann, A., et al., *A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population*. *Horm Metab Res*, 2007. **39**(9): p. 677-82.
37. Mühlenbruch, K., et al., *Derivation and external validation of a clinical version of the German Diabetes Risk Score (GDRS) including measures of HbA1c*. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2018. **6**(1): p. e000524.
38. Mühlenbruch, K., et al., *Update of the German Diabetes Risk Score and external validation in the German MONICA/KORA study*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. **104**(3): p. 459-66.
39. Trefflich I., J.C., Jannasch F., Jäger S., Schulze MB., Mühlenbruch K., *Application of diabetes risk scores in health checkups - A comparison of the German Diabetes Risk*

- Score (GDRS) and FINDRISK test. *Ernaehrungs Umschau*, 2018. **65**(11/2018): p. 180–186.
40. Matthias Nauck, C.G., Astrid Petersmann, Dirk Müller-Wieland, Ulrich A. Müller, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Erwin Schleicher, Rüdiger Landgraf, *Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft*. *Diabetologie* 2020, 2020. **15**: p. 9-17.
41. Bernabe-Ortiz, A., et al., *Diagnostic accuracy of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) for undiagnosed T2DM in Peruvian population*. *Prim Care Diabetes*, 2018. **12**(6): p. 517-525.
42. Schulze, M.B., et al., *An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(3): p. 510-5.
43. Institut, R.K., *Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut (2019) Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019*. 2019, Robert Koch-Institut, Berlin.
44. Hernandez, R.K., et al., *Patient-related risk factors for fracture-healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database*. *Acta Orthop*, 2012. **83**(6): p. 653-60.
45. Mauvais-Jarvis, F., *Gender differences in glucose homeostasis and diabetes*. *Physiol Behav*, 2018. **187**: p. 20-23.
46. Kautzky-Willer, A., J. Harreiter, and G. Pacini, *Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus*. *Endocr Rev*, 2016. **37**(3): p. 278-316.
47. Mauvais-Jarvis, F., et al., *Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine*. *Lancet*, 2020. **396**(10250): p. 565-582.
48. Yassin, A., et al., *Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study*. *Diabetes Care*, 2019. **42**(6): p. 1104-1111.
49. Mauvais-Jarvis, F., et al., *Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications*. *Endocr Rev*, 2017. **38**(3): p. 173-188.
50. Schwingshackl, L., et al., *Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *Eur J Epidemiol*, 2017. **32**(5): p. 363-375.
51. Miller, V., et al., *Global dietary quality in 185 countries from 1990 to 2018 show wide differences by nation, age, education, and urbanicity*. *Nature Food*, 2022. **3**(9): p. 694-702.
52. Meisinger, C., et al., *Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study*. *Arch Intern Med*, 2002. **162**(1): p. 82-9.
53. Schulze, M.B., et al., *Comparison of anthropometric characteristics in predicting the incidence of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam study*. *Diabetes Care*, 2006. **29**(8): p. 1921-3.
54. Garg, A., *Regional adiposity and insulin resistance*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(9): p. 4206-10.
55. Garawi, F., et al., *Global differences between women and men in the prevalence of obesity: is there an association with gender inequality?* *Eur J Clin Nutr*, 2014. **68**(10): p. 1101-6.
56. Lemieux, S., et al., *Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness*. *Am J Clin Nutr*, 1993. **58**(4): p. 463-7.

57. Power, M.L. and J. Schulkin, *Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins*. Br J Nutr, 2008. **99**(5): p. 931-40.
58. von der Lippe E., P.F., *Age at natural menopause: Results from the German Health Interview and Examination Survey*. European Journal of Public Health 2016. **26**: p. 301-302.
59. Carr, M.C. and J.D. Brunzell, *Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2601-7.
60. Logue, J., et al., *Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women?* Diabetologia, 2011. **54**(12): p. 3003-6.
61. Geer, E.B. and W. Shen, *Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance*. Gend Med, 2009. **6 Suppl 1**(Suppl 1): p. 60-75.
62. Pan, A., et al., *Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. **3**(12): p. 958-67.
63. Willi, C., et al., *Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2007. **298**(22): p. 2654-64.
64. Driva, S., et al., *The Effect of Smoking Cessation on Body Weight and Other Metabolic Parameters with Focus on People with Type 2 Diabetes Mellitus*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(20).
65. Audrain-McGovern, J. and N.L. Benowitz, *Cigarette smoking, nicotine, and body weight*. Clin Pharmacol Ther, 2011. **90**(1): p. 164-8.
66. Holloway, A.C., et al., *Fetal and neonatal exposure to nicotine in Wistar rats results in increased beta cell apoptosis at birth and postnatal endocrine and metabolic changes associated with type 2 diabetes*. Diabetologia, 2005. **48**(12): p. 2661-6.
67. National Center for Chronic Disease, P., S. Health Promotion Office on, and Health, *Reports of the Surgeon General, in The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. 2014, Centers for Disease Control and Prevention (US): Atlanta (GA).
68. WHO, *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour*. 2020, World Health Organization 2020: Geneva.
69. Meigs, J.B., L.A. Cupples, and P.W. Wilson, *Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study*. Diabetes, 2000. **49**(12): p. 2201-7.
70. Williams, B., et al., *[2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]*. G Ital Cardiol (Rome), 2018. **19**(11 Suppl 1): p. 3s-73s.
71. Wintermeyer, E., et al., *Assessment of the Influence of Diabetes mellitus and Malnutrition on the Postoperative Complication Rate and Quality of Life of Patients in a Clinic Focused on Trauma Surgery*. Z Orthop Unfall, 2019. **157**(2): p. 173-182.
72. Korbelt, L. and J.D. Spencer, *Diabetes mellitus and infection: an evaluation of hospital utilization and management costs in the United States*. J Diabetes Complications, 2015. **29**(2): p. 192-5.
73. Martin, E.T., et al., *Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016. **37**(1): p. 88-99.
74. Shah, B.R. and J.E. Hux, *Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(2): p. 510-3.

## Literaturverzeichnis

---

75. Retzepe, M. and N. Donos, *The effect of diabetes mellitus on osseous healing*. Clin Oral Implants Res, 2010. **21**(7): p. 673-81.
76. Pscherer, S., et al., *Delayed Fracture Healing in Diabetics with Distal Radius Fractures*. Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 2017. **84**(1): p. 24-29.
77. Feigl, S., *Hormone und Knochenstoffwechsel*. Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel, 2021. **14**(2): p. 48-54.
78. Svejme, O., et al., *Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women*. Bjog, 2012. **119**(7): p. 810-6.
79. (DVO), D.d.D.W.O.G.e.V. *S3 Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern*. [S3- Leitlinie] 2017 [cited 2022 16.5.2022 17:30 pm]; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/183-001I\\_S3\\_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie\\_2019-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001I_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf).
80. Auzanneau, M., et al., *Diabetes in the Hospital—A Nationwide Analysis of all Hospitalized Cases in Germany With and Without Diabetes, 2015-2017*. Dtsch Arztebl Int, 2021. **118**(24): p. 407-412.
81. Pscherer, S., et al., *Retrospective Analysis of Diabetics with Regard to Treatment Duration and Costs*. Z Orthop Unfall, 2017. **155**(1): p. 72-76.
82. Müller-Wieland, D., et al., *Survey to estimate the prevalence of type 2 diabetes mellitus in hospital patients in Germany by systematic HbA1c measurement upon admission*. Int J Clin Pract, 2018. **72**(12): p. e13273.
83. Worley, N., et al., *Diabetes as an Independent Predictor for Extended Length of Hospital Stay and Increased Adverse Post-Operative Events in Patients Treated Surgically for Cervical Spondylotic Myelopathy*. Int J Spine Surg, 2017. **11**(2): p. 10.
84. Chan, V.W.K., et al., *Universal haemoglobin A1c screening reveals high prevalence of dysglycaemia in patients undergoing total knee arthroplasty*. Hong Kong Med J, 2020. **26**(4): p. 304-310.
85. Polanczyk, C.A., et al., *Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery*. Ann Intern Med, 2001. **134**(8): p. 637-43.
86. Ozrazgat-Baslanti, T., et al., *Preoperative assessment of the risk for multiple complications after surgery*. Surgery, 2016. **160**(2): p. 463-72.
87. Matar, W.Y., et al., *Preventing infection in total joint arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2010. **92 Suppl 2**: p. 36-46.
88. Kaafarani, H.M., et al., *Predictors of surgical site infection in laparoscopic and open ventral incisional herniorrhaphy*. J Surg Res, 2010. **163**(2): p. 229-34.
89. *Prävention postoperativer Wundinfektionen*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018. **61**(4): p. 448-473.
90. Legato, M.J., et al., *Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations*. Gend Med, 2006. **3**(2): p. 131-58.
91. Federation, I.D. *IDF Diabetes Atlas 2021*; 10th:[Available from: <https://www.diabetesatlas.org>].
92. Ratner, R.E., et al., *Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(12): p. 4774-9.
93. Bellamy, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2009. **373**(9677): p. 1773-9.

94. Ashwell, M., T.J. Cole, and A.K. Dixon, *Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **290**(6483): p. 1692-4.
95. Seidell, J.C., et al., *Regional distribution of muscle and fat mass in men--new insight into the risk of abdominal obesity using computed tomography*. Int J Obes, 1989. **13**(3): p. 289-303.
96. Ambrosi, T.H., et al., *Adipocyte Accumulation in the Bone Marrow during Obesity and Aging Impairs Stem Cell-Based Hematopoietic and Bone Regeneration*. Cell Stem Cell, 2017. **20**(6): p. 771-784.e6.
97. Vestergaard, P., L. Rejnmark, and L. Mosekilde, *Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk*. Diabetologia, 2005. **48**(7): p. 1292-9.
98. van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in critically ill patients*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1359-67.
99. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
100. Yoon, U., L.L. Kwok, and A. Magkidis, *Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials*. Metabolism, 2013. **62**(2): p. 303-14.
101. e.V., D.A.G. *Definition von Übergewicht und Adipositas*. 2022 [cited 2022 3.5.2022 15:30 p.m.]; Available from: <https://adipositas-gesellschaft.de/ueber-adipositas/definition-von-adipositas/>.
102. Cook, C.B., et al., *Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals*. J Hosp Med, 2009. **4**(9): p. E7-e14.
103. Honiden, S. and S.E. Inzucchi, *Metabolic Management during Critical Illness: Glycemic Control in the ICU*. Semin Respir Crit Care Med, 2015. **36**(6): p. 859-69.
104. Brunkhorst, F.M., et al., *S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge*. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2020. **115**(2): p. 37-109.
105. Kautzky-Willer, A., et al., *Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations (Update 2019)*. Wien Klin Wochenschr, 2019. **131**(Suppl 1): p. 221-228.

## **8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde im Siegfried-Weller-Institut für unfallmedizinische Forschung der BG-Klinik Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. sc. hum. Sabrina Ehnert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. sc. hum. Sabrina Ehnert, Frau PD Dr. med. MIPH Mika Rollmann und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Nüssler.

Die Befragung der Probanden sowie Erfassung der Daten wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie und nach Anleitung durch Frau PD Dr. sc. hum. Sabrina Ehnert eigenständig durch mich.

Die Verwendung der Abbildung 1 erfolgt mit freundlicher Genehmigung durch das Deutsche Zentrum Diabetesforschung (DZD).

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

### **9 Danksagung**

Der größte Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. Sabrina Ehnert. Vielen Dank für die Überlassung des spannenden Dissertationsthemas, deine hoch engagierte Betreuung, für deine Hilfestellungen und deine stets konstruktiven Vorschläge.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Nüssler für die Aufnahme als Doktorandin an Ihrem Institut sowie Ihren Korrekturen und konstruktiven Anregungen zu meiner Arbeit. Für Ihre aufmerksame Korrektur danke ich auch Frau PD Dr. Mika Rollmann.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder, bei meinem Partner und meinen Freunden bedanken. Danke für eure Unterstützung, eure Ratschläge und eure Geduld über die gesamte Zeit der Entstehung dieser Arbeit hinweg und darüber hinaus.