

# CONTRÔLE GLYCEMIQUE EN REA



**D. GRIMAUD** DAR- Est. CHU de Nice  
**Lille, juin 2006**

# CONTRÔLE GLYCEMIQUE EN REA

## Métabolisme du glucose : rappels

**1 - Glucose = substrat**

**2 - Glucose = poison**

**- What to think ?**

**- How to do ?**

# METABOLISME DU GLUCOSE

**1 - Production de glucose : glycolyse, néoglucogénèse (AA, lactate)**

**2 - Utilisation du glucose = Entrée dans la cellule**

→ . cotransporteurs glucose-Na = SGLT

→ . transporteurs facilitateurs = GLUT

→ GLUT 1-3 : tissus insulino-indpds (hépatocytes,  $\phi$  endoth, épith, SNC,  $\phi$  immunes)

→ GLUT 4 (=récepteurs à l'insuline) : tissus insulino-dpds (muscle squelettique, cœur)

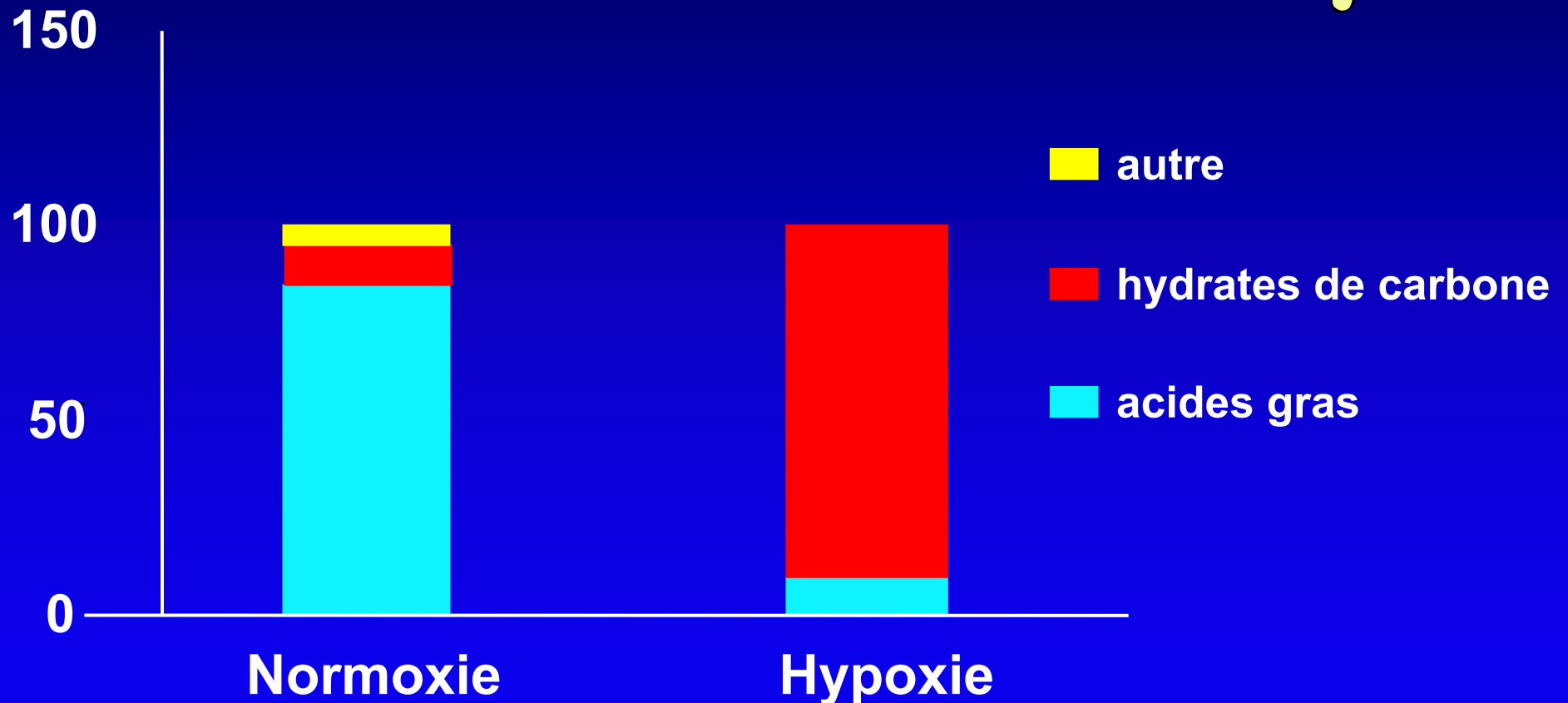
# METAB. ENERGETIQUE DU GLUCOSE

	glucose	lipides	protéines
Réserves (Kcal)	680	100 000	25 000
Consommation (Kcal/j)	700 (175g) (80%cerveau)	860 (100g)	240 (50g)
O <sub>2</sub> consommé (l/g)	0.747	2.013	1.045
Energie potentielle (kcal/g)	3.87	9.69	4.71
Eq. énergétique d'O <sub>2</sub> (kcal/l)	5.19	4.81	4.50


**lipides = stockage le plus efficace**  
**glucose = substrat énergétique le plus "rentable"**

# GLUCOSE = SUBSTRAT

Métabolisme myocardique  
en normoxie et en hypoxie



Hochachka *et al*, PNAS 2001

# GLUCOSE = SUBSTRAT



## GIK et myocarde

Diaz R *et al*, ECLA group, Circulation 1998; 98 : 227-34

29 hôpitaux de 6 pays d'Amérique Latine

407 patients avec IDM, 24 1<sup>ères</sup> heures des symptômes  
randomisation 2/1; 2 groupes thérapeutiques

**GIK forte dose**  
(G25% + 50 UI  
insuline/l + 80  
mmol KCl/l)

1,5 ml/kg/h (100ml/h)

**GIK faible dose**  
(G10% + 20 UI  
insuline/l + 40 mmol  
KCl/l)

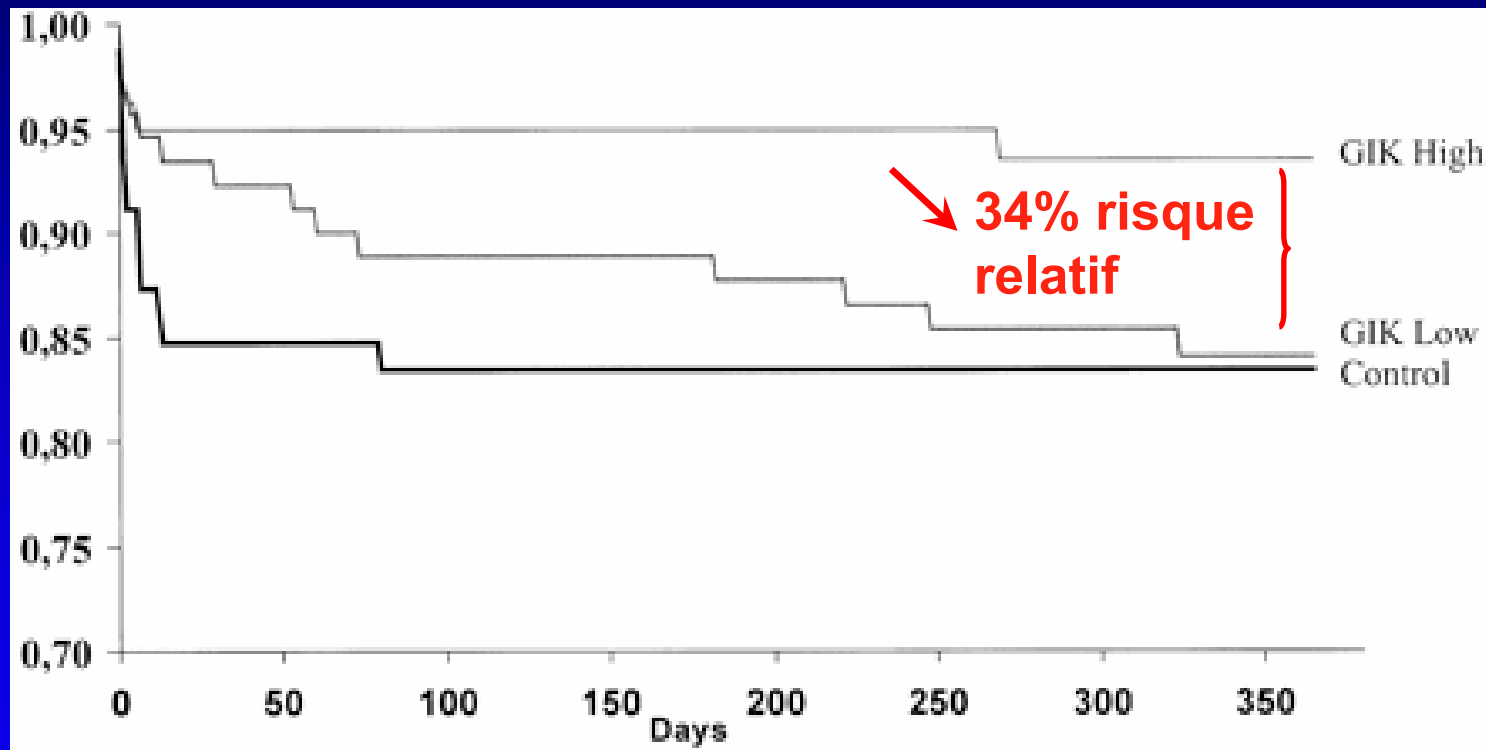
1 ml/kg/h (60ml/h)

**TRT standard**

# GLUCOSE = SUBSTRAT

## GIK et myocarde

Diaz R *et al*, ECLA group, *Circulation* 1998; 98 : 227-34



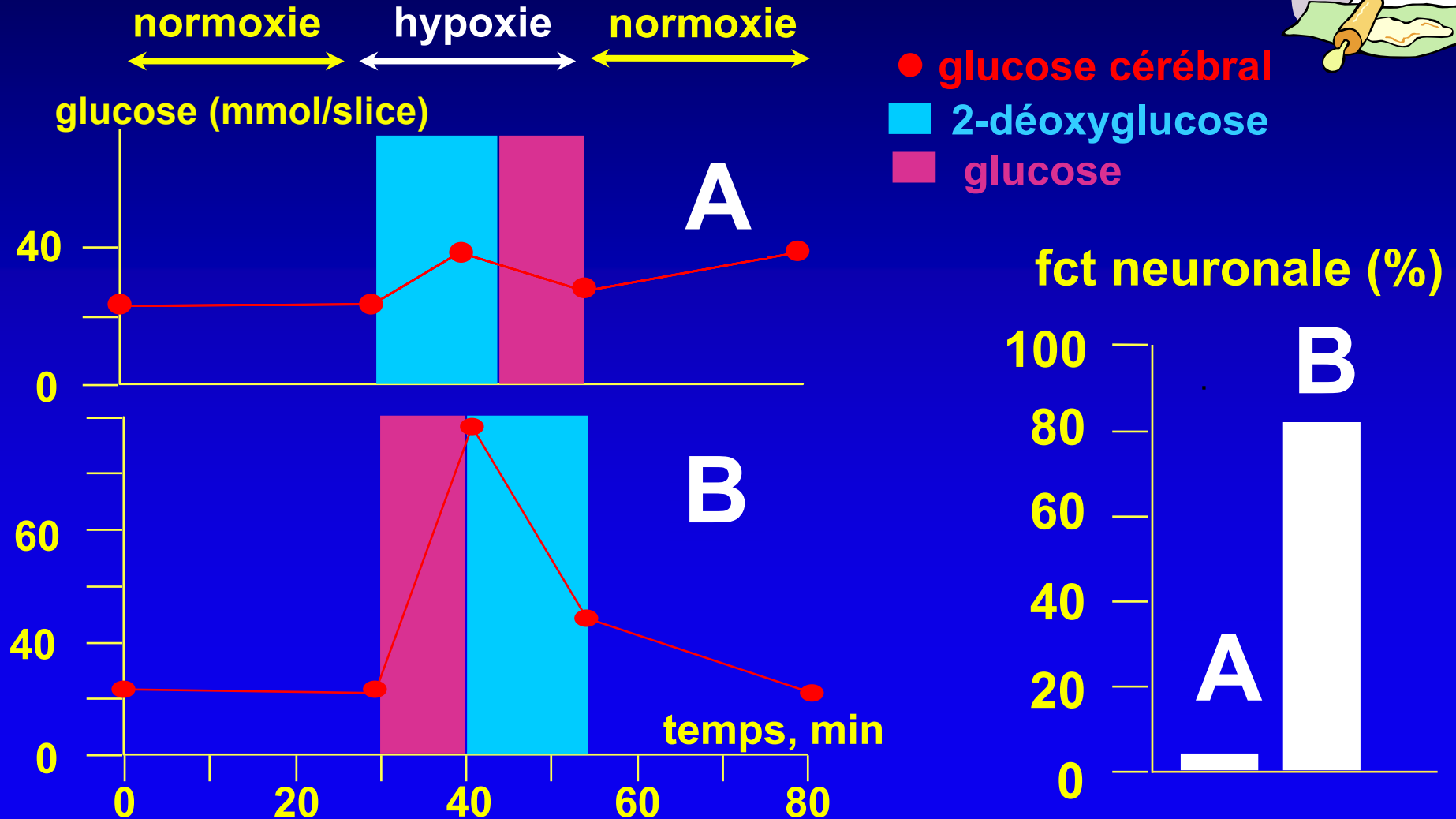
$p = 0.046$  (log-rank test)

Survie à un an chez les IDM reperfusés par thrombolyse (Kaplan-Meier)

# GLUCOSE = SUBSTRAT



(Schurr A *et al*, Brain Res, 1997; 20 : 348-57)





# GLUCOSE = POISON



## 1 - Mécanismes : "diabète de stress"

= lors d'une charge accrue aigue en glucose

. Insulinorésistance hépatique → ↗ glycémie et captation accrue par les tissus insulinoindépendants (GLUT 1 et 3) et défaut de protection

. ↘ H. de contre régul → hyperglyc. inhib. Secr. Insul.

. ↘ cytokines pro infl. et endotoxines

# GLUCOSE = POISON



= lors d'une charge accrue aigue en glucose

## 2 - Aggravation du stress oxydant

→ product. de ROS (reactive oxygene species)  
par ↙ glycolyse

(Weekers F *et al*, Endocrinology 2003; 144: 5329-38, Vanhorebeck I *et al*, Lancet 2005; 365: 53-9)

## 3 - Baisse de l'activité du "burst oxydatif" (mécan. de déf. antioxydants)

(Weekers F *et al*, Endocrinology 2003; 144: 5329-38, Vanhorebeck I *et al*, Lancet 2005; 365: 53-9)

# GLUCOSE = POISON



## Glucose et sepsis

Geerlings SE, FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 26 : 259-65

### patients diabétiques

#### Def. Humorale

- ↘ **complément**
- ↗ **cytokines**
- glycosylation des Ig**
- ↗ **adhérence**
- ↗ **virulence (C albicans)**

#### Def. Cellulaire

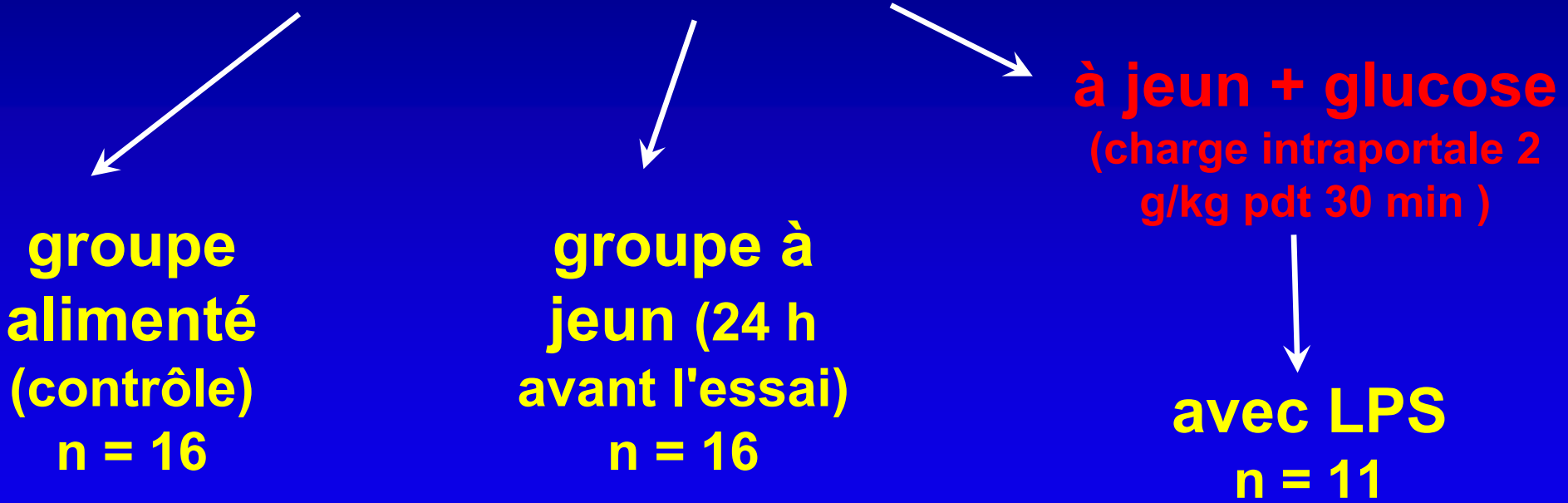
- ↘ **ϕ polymorphonucléaires**  
(↘ **chimiotactisme**)
- ↘ **monocytes, macrophages**  
(↘ **phagocytose**)
- ↘ **T- lymphocytes**



# HYPERGLYCEMIE ET SEPSIS

Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharides in rabbits (Losser MR *et al*, J Appl Physiol 1997; 83 : 1566-74)

## lapins en choc endotoxinique (LPS)



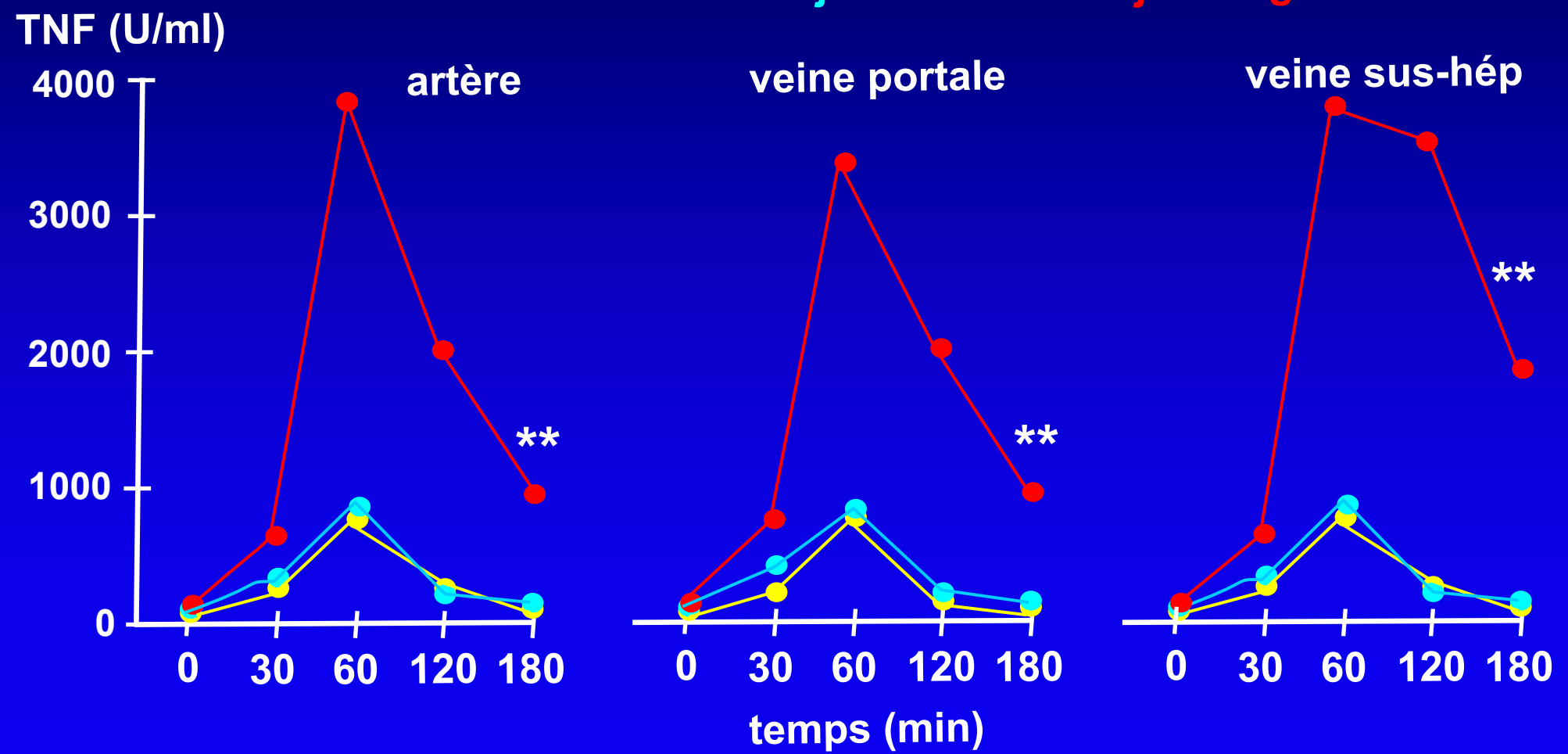
- Mesures :
- . activité plasm. TNF alpha, glycémie
  - . vélocités systémiques et circulation hépatique



# HYPERGLYCEMIE ET SEPSIS

(Losser MR et al, J Appl Physiol 1997; 83 : 1566-74)

— alimenté    — à jeun    — à jeun + glucose



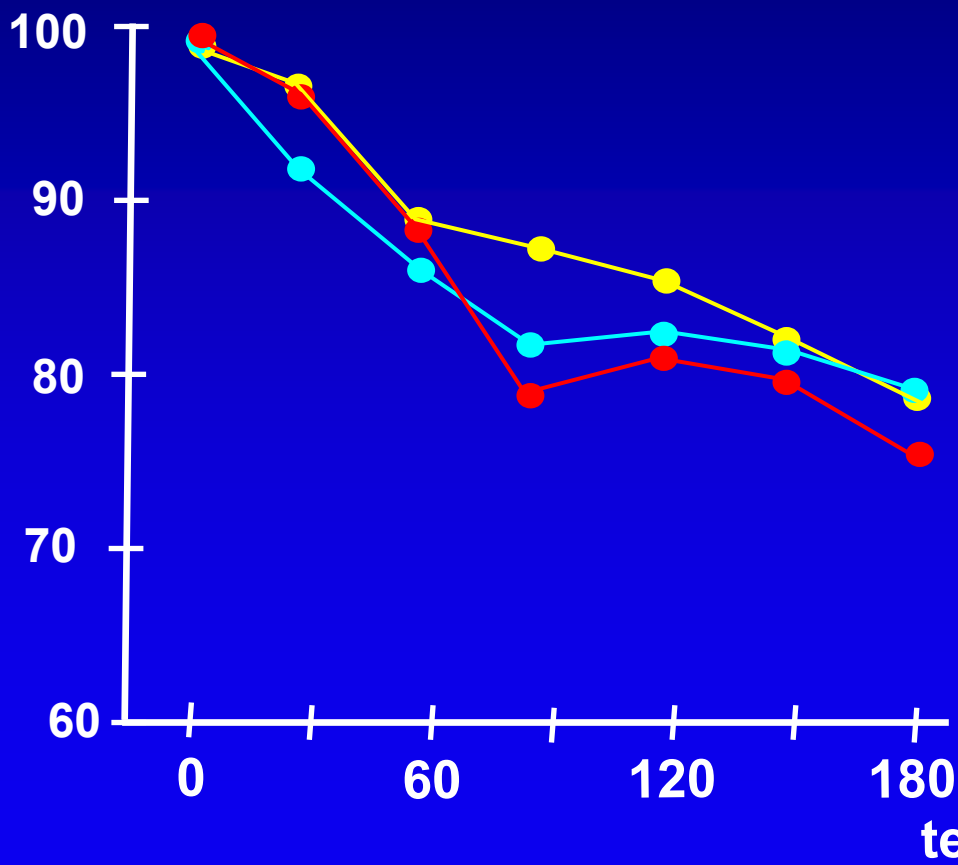


# HYPERGLYCEMIE ET SEPSIS

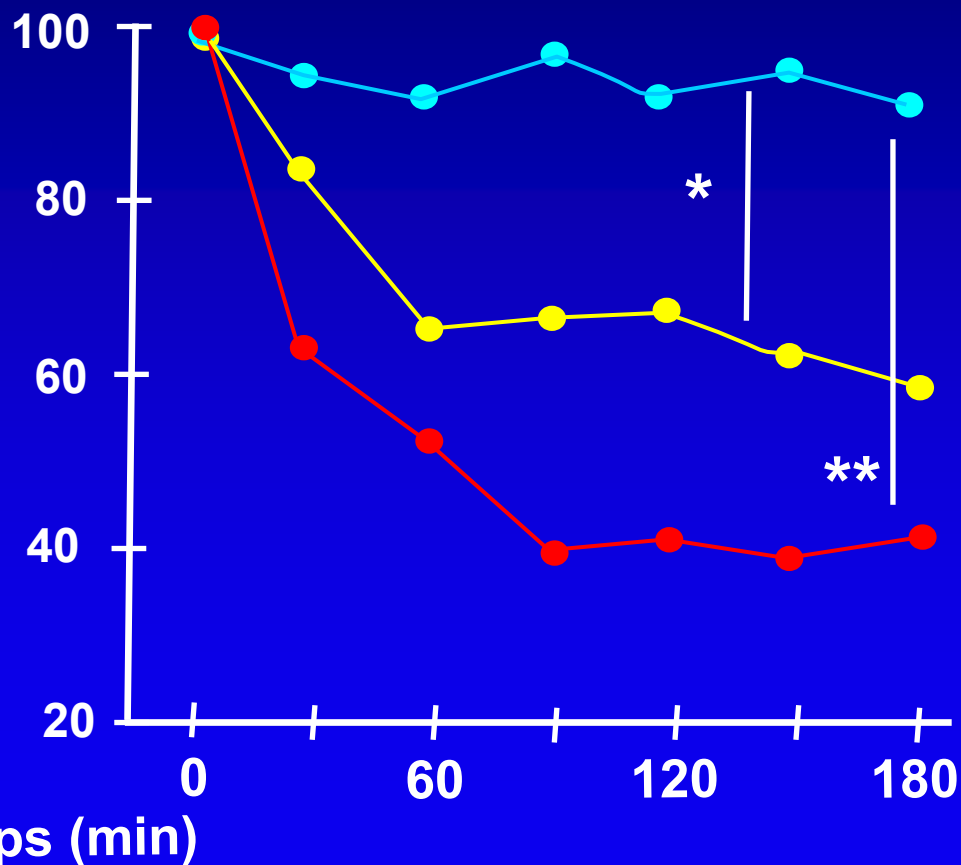
(Losser MR *et al*, J Appl Physiol 1997; 83 : 1566-74)

— alimenté    — à jeun    — à jeun + glucose

PAM (%)



V. artérielle (%)





# CONTRÔLE GLYCEMIQUE EN REA

"Intensive insulin therapy in critically ill patients"  
(Van Den Berghe G *et al*, New Engl J Med 2001; 345 : 1359-67)

**1548 patients en VC**

randomisation

**TRT conventionnel**

- . insuline si  $G > 2.15$  g/l
- . puis  $1.8 \leq G \leq 2$  g/l

**TRT intensif**

- . insuline si  $G > 1.1$  g/l
- . puis  $0.8 \leq G \leq 1.1$  g/l

**dextrometers toutes les 4 heures**

**apport de glucose = 200-300 g/j**

# CONTRÔLE GLYCEMIQUE EN REA



(Van Den Berghe G *et al*, New Engl J Med 2001; 345 : 1359-67)

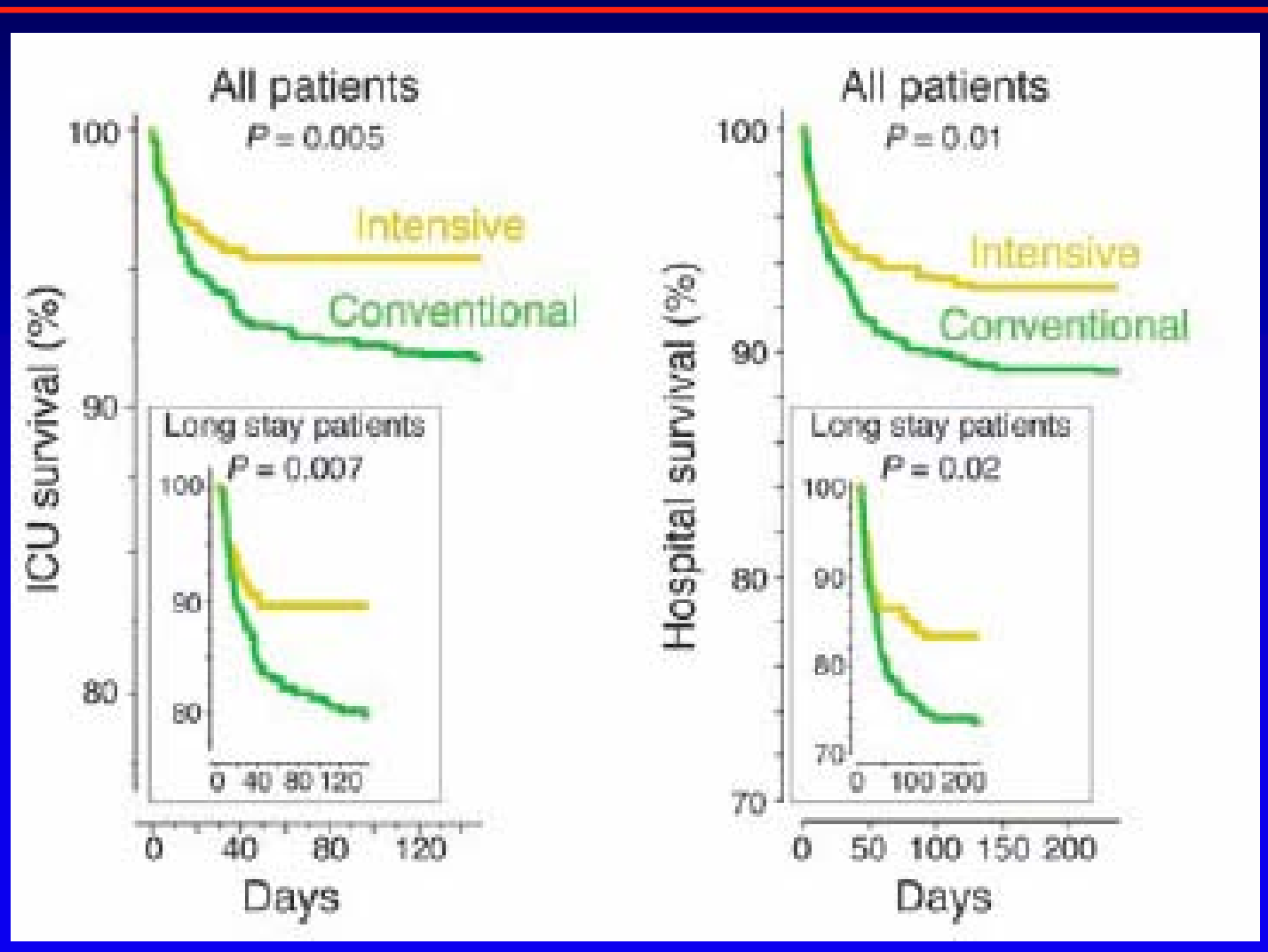
	TRT conventionnel n = 783	TRT intensif n = 765	
. administration d'insuline - nb (%)	<b>307 (39.2)</b>	<b>755 (98.5)</b>	p < 0.001
. dose d'insuline - UI/h median	<b>1.38</b>	<b>3</b>	p < 0.001
. glycémie du matin (g/l)			
- tous patients	<b>1.55±0.3</b>	<b>1.03±0.2</b>	p <0.001
- patients avec insuline	<b>1.73±0.3</b>	<b>1.03±0.2</b>	p <0.001
. hypoglycémie - nb (%)	<b>6 (1.9%)</b>	<b>39 (5.2%)</b>	



# CONTRÔLE GLYCEMIQUE EN REA



(Van Den Berghe G *et al*, New Engl J Med 2001; 345 : 1359-67)



# CONTRÔLE GLYCEMIQUE EN REA



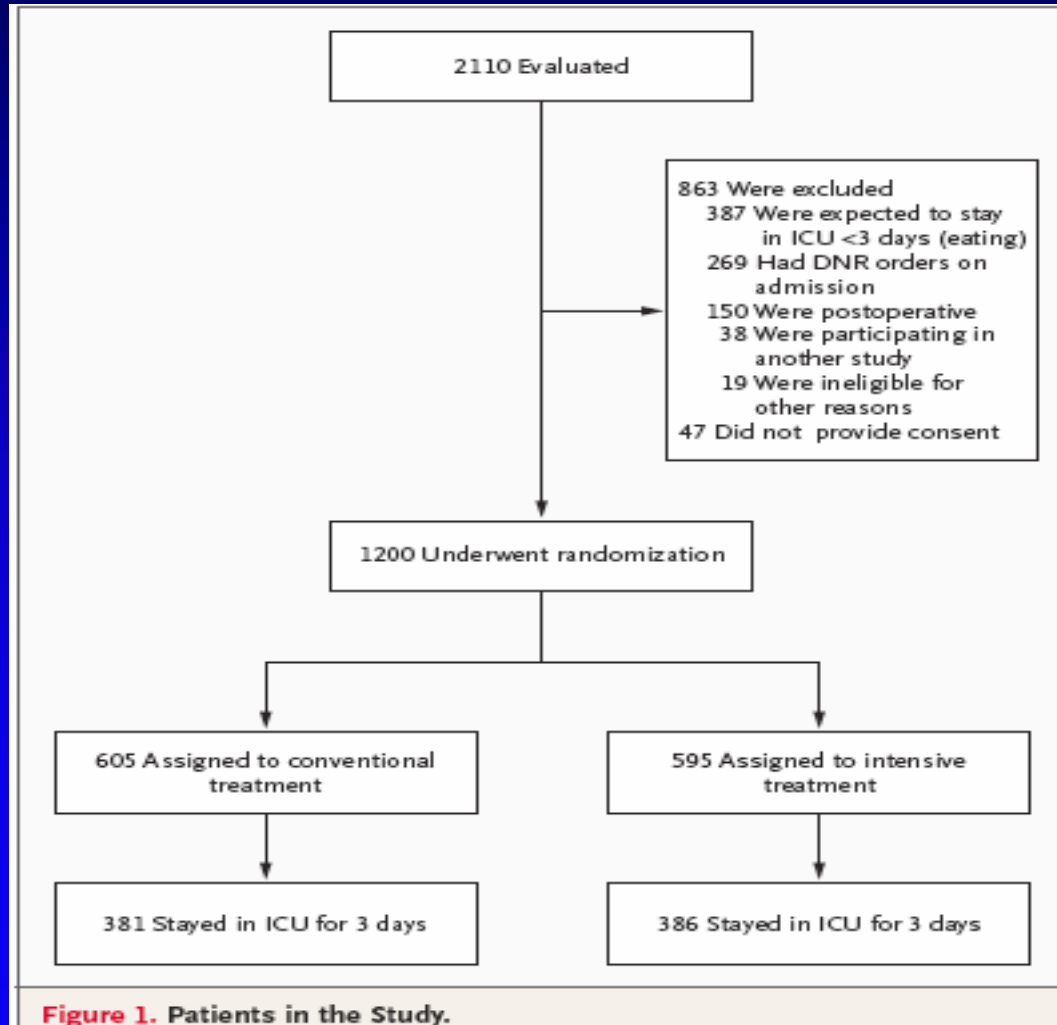
(Van Den Berghe G *et al*, New Engl J Med 2001; 345 : 1359-67)

	TRT conventionnel n = 783	TRT intensif n = 765	
. séjour en réa (j) quand réa > 5 j	<b>15 (9-27)</b>	<b>12 (8-20)</b>	p = 0.003
. durée de VC (j) quand réa > 5 j	<b>12 (7-23)</b>	<b>10 (6-16)</b>	p = 0.006
. dialyse ou CVVH - nb (%)	<b>64 (8.2)</b>	<b>37 (4.8)</b>	p = 0.007
. septicémie pdt réa - nb (%)	<b>61 (7.8)</b>	<b>32 (4.2)</b>	p = 0.003
. TRT avec AB > 10 j - nb (%)	<b>134 (17.1)</b>	<b>86 (11.2)</b>	p < 0.001

# Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU

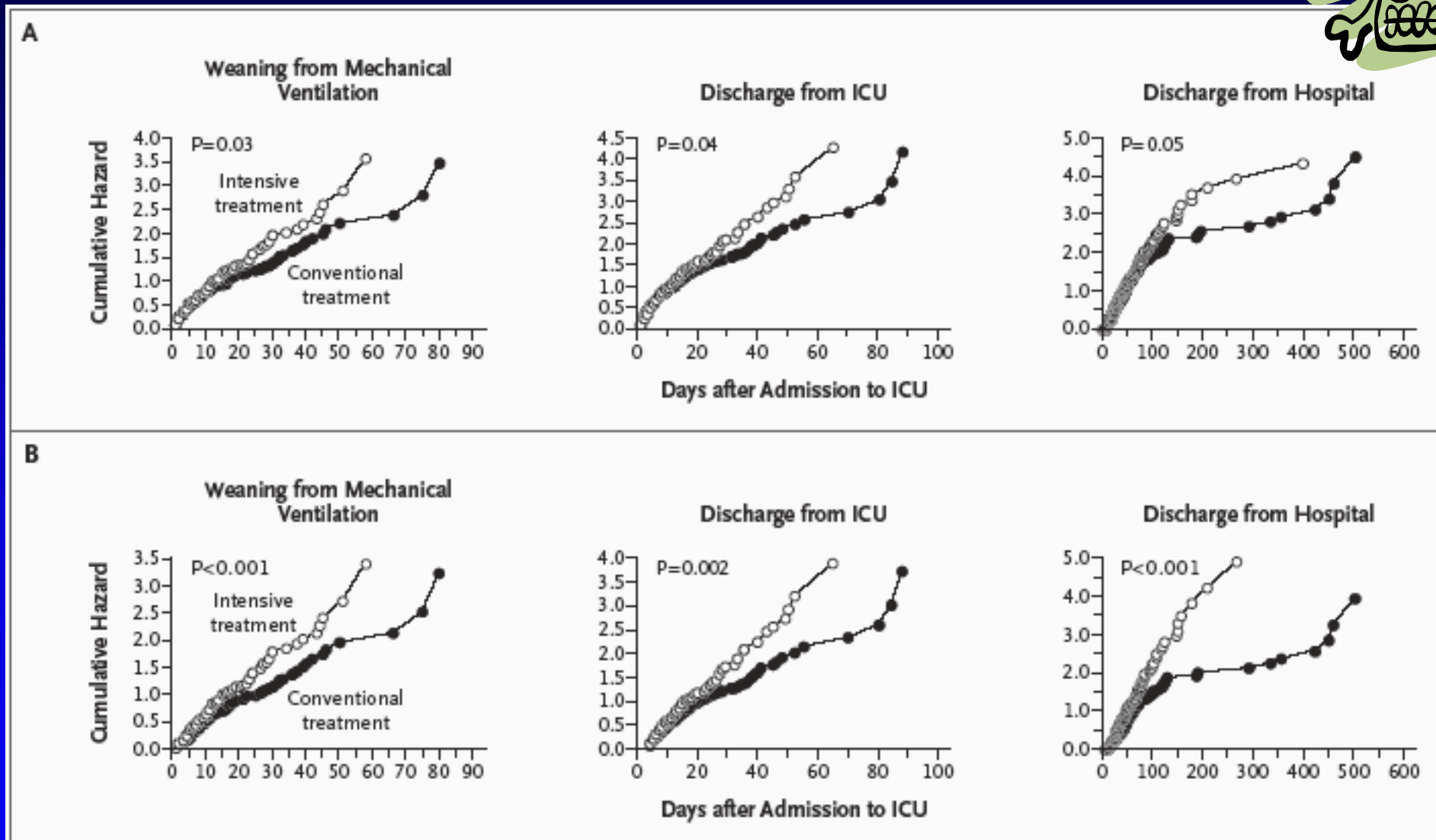
Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., Greet Hermans, M.D.,  
Wouter Meersseman, M.D., Pieter J. Wouters, M.Sc., Ilse Milants, R.N., Eric Van Wijngaerden, M.D., Ph.D.,  
Herman Bobbaers, M.D., Ph.D., and Roger Bouillon, M.D., Ph.D.

**New Engl J Med 2006; 354 : 449-61**



# Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU

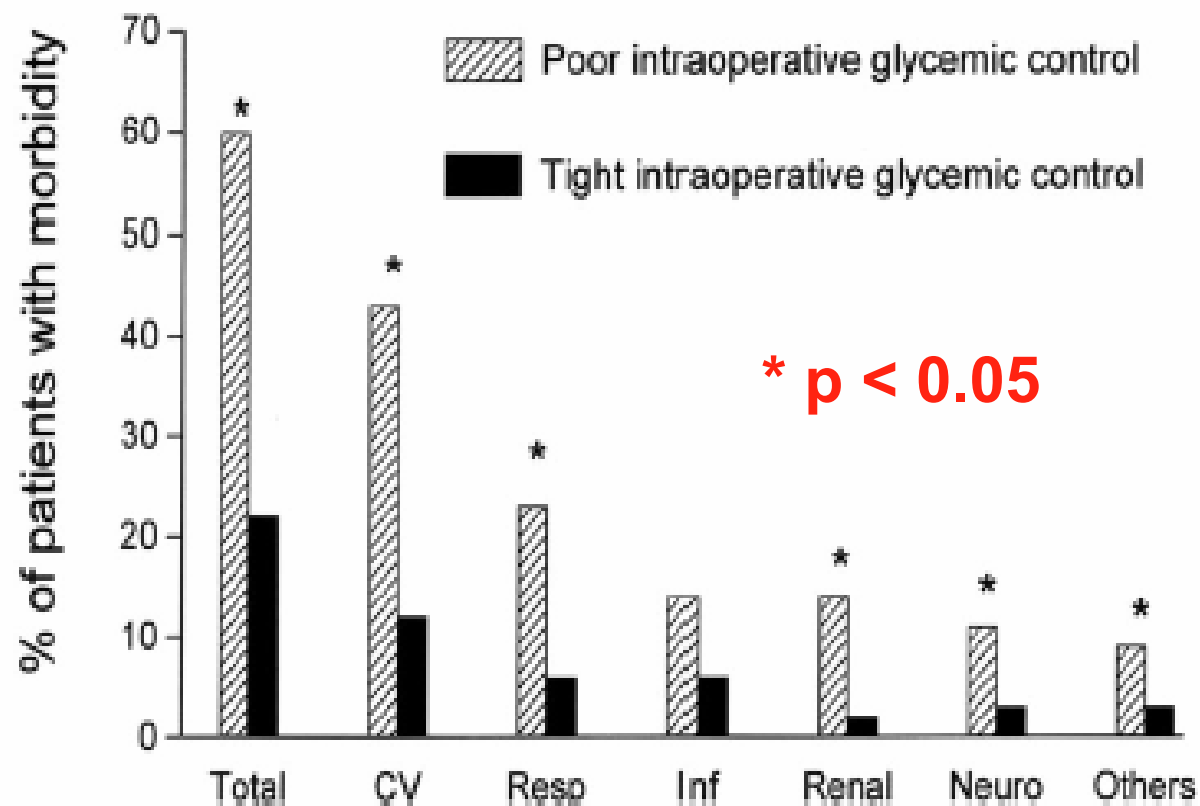
Van Den Berghe G *et al*, *New Engl J Med* 2006; 354 : 449-61



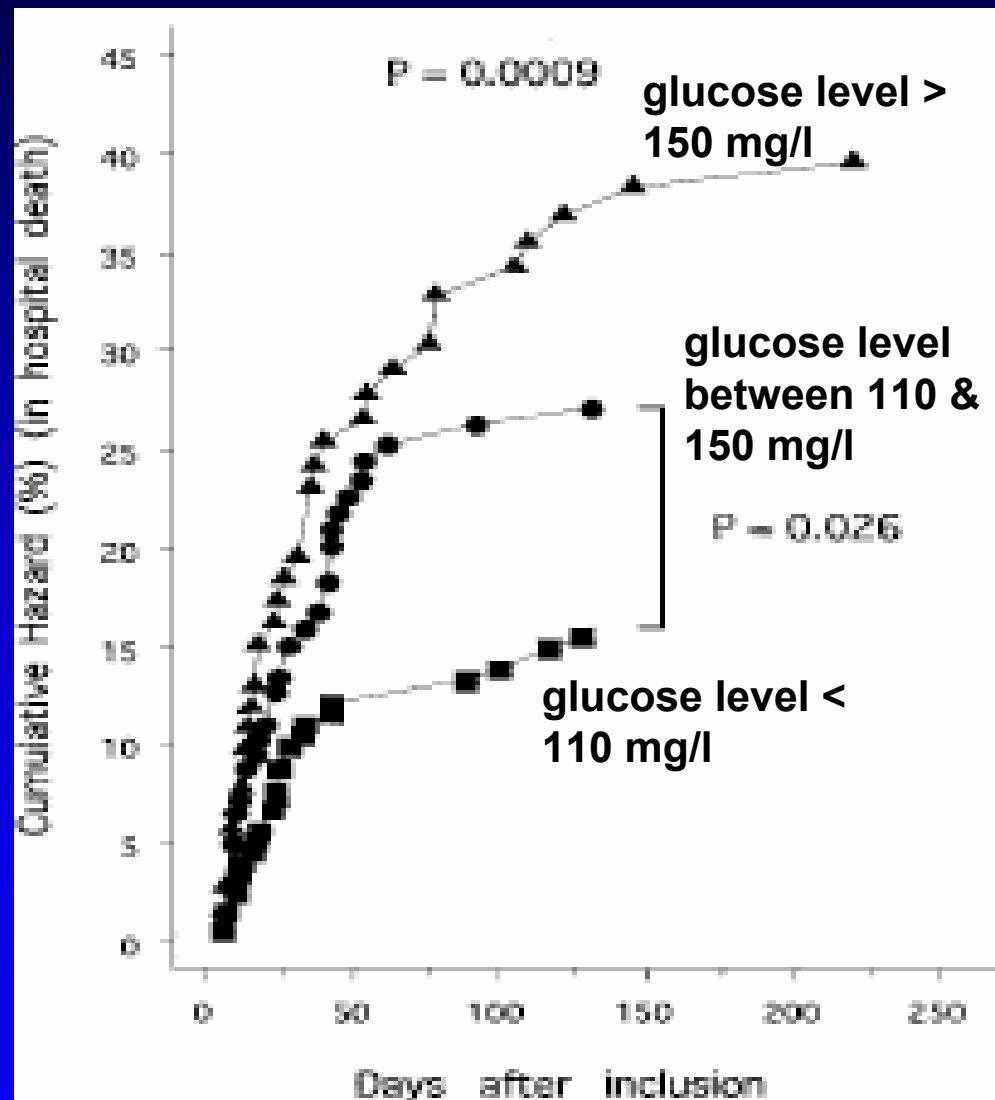
**Figure 3.** Effect of Intensive Insulin Therapy on Morbidity.

## INTRAOPERATIVE GLUCOSE CONTROL AND MORBIDITY

A. Ouattara, M.D., ... P. Coriat, et al, *Anesthesiology* 2005; 103:687–94



# TOXICITE : GLUCOSE OU INSULINOPENIE ?



Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill:  
Insulin dose versus glycemic control\*

Greet Van den Berghe, MD, PhD; Pieter J. Wouters, MSc; Roger Bouillon, MD, PhD; Frank Weekers, MD; Charles Verwaest, MD; Miet Schetz, MD, PhD; Dirk Vlasselaers, MD; Patrick Ferdinande, MD, PhD; Peter Lauwers, MD

Crit Care Med 2003 Vol. 31, No. 2

Figure 4. Kaplan-Meier cumulative risk of in-hospital death among long-stay (>5 days in the intensive care unit) patients with a mean blood glucose level of <110 mg/dL (*squares*), with a mean blood glucose level between 110 and 150 mg/dL (*circles*), and in patients with a mean blood glucose level of >150 mg/dL (*triangles*). At baseline, the three groups were comparable for the independent risk factors for adverse outcome as determined by multivariate logistic regression analysis (Table 1). A *p* value of .0009, obtained with Mantel-Cox log-rank test, indicates the significance level of the overall difference in risk of death among the groups, and a *p* value of .026 indicates the significance level of the difference between the <110 mg/dL and the 110–150 mg/dL groups.

# CONTRÔLE GLYCEMIQUE EN REA

## 1 - Apport d'insuline

- tjrs en IV en aigu
- bolus (/2 h) ou continu (SAP) +++

## 2 - Apports glucosés

- parentéral : G5% vs G30% = H<sub>2</sub>O?
- entéral +++

## 3 - Surveillance

- dextrometers répétés
- glycémie  $\leq 1,4 \text{ g.l}^{-1}$   
si difficile  $\leq 1,60 \text{ g.l}^{-1} \text{ ??}$

# CONTRÔLE GLYCEMIQUE EN REA

## En pratique = protocolisation +++

- 50 units Humulin R insulin in 50 mL normal saline (concentration 1 unit/mL).
- If patient is not being fed (i.e. no enteral feeding or TPN)
  - Infuse D50W at 16ml/hr centrally (i.e. approximately 200g dextrose/day)
  - OR  If no central IV access, infuse D10W peripherally at 80 mL/hr
 Once feeding is started, titrate the dextrose down by 4 mL/hr (for D50W) or by 20 mL/hr (for D10W) every hour until off

- INITIAL INFUSION RATE:** Measure blood glucose stat, "by glucose meter only"; when glucose > 6.1 mmol/L, start initial insulin infusion as follows:

Blood glucose (mmol/L)	< 6.1	6.1-8	8.1-12	> 12
Insulin infusion rate (units/hr)	Hold	1	2	3

OR Start insulin infusion rate at \_\_\_\_ units/hr

- INSULIN SLIDING SCALE:** Measure blood glucose from finger-sticks by glucose meter only q1-2 h and adjust insulin dose as follows: \*

NOTE: If feeds are temporarily stopped (i.e. prior to surgery) the insulin infusion should also be stopped until feeds are restarted.

Blood Glucose (mmol/L)	Insulin Infusion Adjustment
0 - 2.5	Call MD. Stop insulin infusion. Give 25 mL of D50W and recheck blood glucose in 30 min. When blood glucose is > 6.1, restart insulin at 50% of the previous rate**
2.6 - 3.9	Stop insulin infusion. Check blood glucose in 30 minutes***. When blood glucose is > 6.1, restart insulin at 50% of the previous rate**
4 - 4.4	If current rate > 5 units/hr: decrease rate by 2 units/hr If current rate ≤ 5 units/hr: decrease rate by 0.5 units/hr.
4.5 - 6	Target range (no change)
6.1 - 8	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 0.5 units/hr
8.1 - 10	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 1 units/hr
10.1 - 14	If the blood glucose is lower than the last test: no change. If the blood glucose is the same or higher than the last test: increase rate by 1.5 units/hr
14.1 - 22	Increase rate by 2 units/hr. If the blood glucose is > 14.1 for 3 consecutive tests, increase the insulin rate by 50% (e.g. from 8 units/hr to 12 units/hr) and call Physician. Check blood glucose in 30 min.
> 22	Call MD

- If at any time the blood glucose decreases by > 50%, decrease the insulin rate by 50% (e.g. from 8 units/hr to 4 units/hr) and recheck blood glucose in 1 hour.
- If blood glucose has not decreased to less than 10 mmol/L 8 hours after initiation of the protocol, contact a physician for a bolus insulin order
- When patient is no longer being continuously fed (i.e. trying diet as tolerated), contact MD for subcutaneous insulin sliding scale order.

\* if blood glucose has been stable for 12 hours (i.e. insulin drip changing by only +/- 0.5 units/hr) can decrease frequency of glucoscans to q3-4h. If subsequent readings require changes in insulin drip of > +/-0.5 units/hr resume q1-2h glucoscan frequency.

\*\* true type 1 insulin dependant diabetics should not have the insulin infusion shut off completely. For these patients, decrease the infusion rate to 0.5 units/hr, rather than stopping the infusion.

\*\*\* if blood glucose is the same or lower than the previous reading after holding the insulin infusion for 30 minutes, give 25 ml of D50W and recheck in 30 minutes.

Signature (Physician-Médecin)	Name printed-Nom imprimé	Date	Time-Heure
Signature (Nurse-Infirmière)	Date	Time-Heure	Signature (ACC-CCA)
			Date
			Time-Heure

## débit initial d'insuline

- INITIAL INFUSION RATE:** Measure blood glucose stat, "by glucose meter only"; when glucose > 6.1 mmol/L, start initial insulin infusion as follows:

Blood glucose (mmol/L)	< 6.1	6.1-8	8.1-12	> 12
Insulin infusion rate (units/hr)	Hold	1	2	3

OR Start insulin infusion rate at \_\_\_\_ units/hr

Kanji S et al, Intensive Care Med 2004; 30: 804-10



# Protocolisation DAR-Est, Nice

*But : glycémie capillaire  $< 1,4\text{g.l}^{-1}$*

## 1 ) Glycémie capillaire à l'entrée :

- $D < 1,4$  : RAS et contrôler 4 heures après
  - $1,4 < D < 1,8$  : faire 3 U IVD
  - $D > 1,8$  : faire 5 U IVD
- } à contrôler 1 heure après et réitérer les contrôles horaires 2 fois

2 ) Au bout de 2 bolus si  $D > 1,4$  → Faire un 3ème bolus et instaurer SAP d'actrapid

- $1,4 < D < 1,8$  : 1 U / h
  - $1,8 < D < 2,5$  : 2 U / h
  - $D > 2,5$  : 3 U / h
- } à recontrôler 1 heure après

## Protocolisation DAR-Est, Nice

3) Mesurer la glycémie toutes les heures jusqu'à obtention  $D < 1,4$  en ajustant à chaque fois le débit de l'horaire précédent :

- $0,5 < D < 0,8$  : diminuer le débit précédent de 1 U / H
- $0,8 < D < 1,4$  : maintenir le même débit
- $D > 1,4$  : augmenter le débit précédent de 1 U / h

4) ⇒ **Contrôle horaire après chaque bolus ou ajustement de débit**

⇒ Sinon dès obtention de l'objectif  $D < 1,4$  sans nécessité d'ajustement 2 heures de suite = espacer les contrôles glycémiques toutes les 4 heures

5) **Avis médical pour prescription complémentaire**

⇒ Si nécessité d'augmenter le débit 2 heures consécutives

⇒ Si glycémie  $< 0,50$  avec arrêt de la SAP

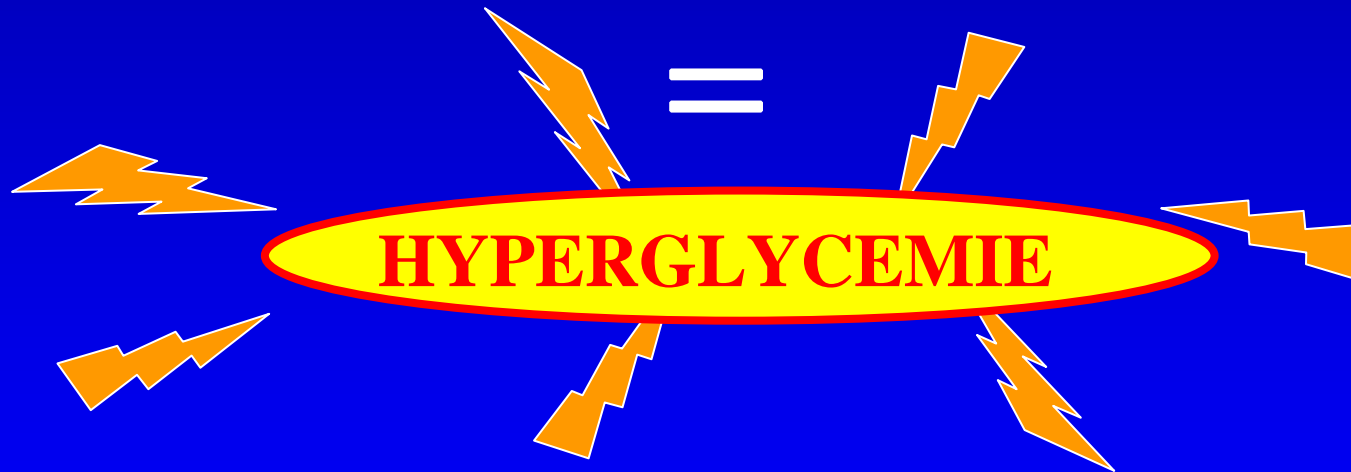
# CINQ QUESTIONS RESTENT POSEES (Coursin : Crit. Care 2004)

- 1- Un tel **contrôle glycémique** est-il applicable chez la plupart des **malades de SI de Réa ou d'Anesthésie** ?
- 2- La **rigueur du contrôle glyc.** est elle corrélée avec la **durée d'hospit.** et la **gravité du malade** ?
- 3- L'**intérêt** réside-t-il dans le **contrôle de la glyc.** dans l'**apport d'insuline** ou les **deux** ?
- 4- Quelle **place** joue l'**alimentation précoce** dans ces études ?
- 5- La **résistance à l'insuline** augmente-elle la **mortalité** et si oui comment la diminuer ?



# CONCLUSION

**1 seul risque commande tous les autres  
en chronique et en aigue**



**Mais glucose = substrat**

**Niveau de glycémie  $\leq 1,4$  g/l**