

TOXICITE de l'INSULINE ?

Dr MAXIME Virginie

Service de réanimation médicale

Hôpital Raymond Poincaré

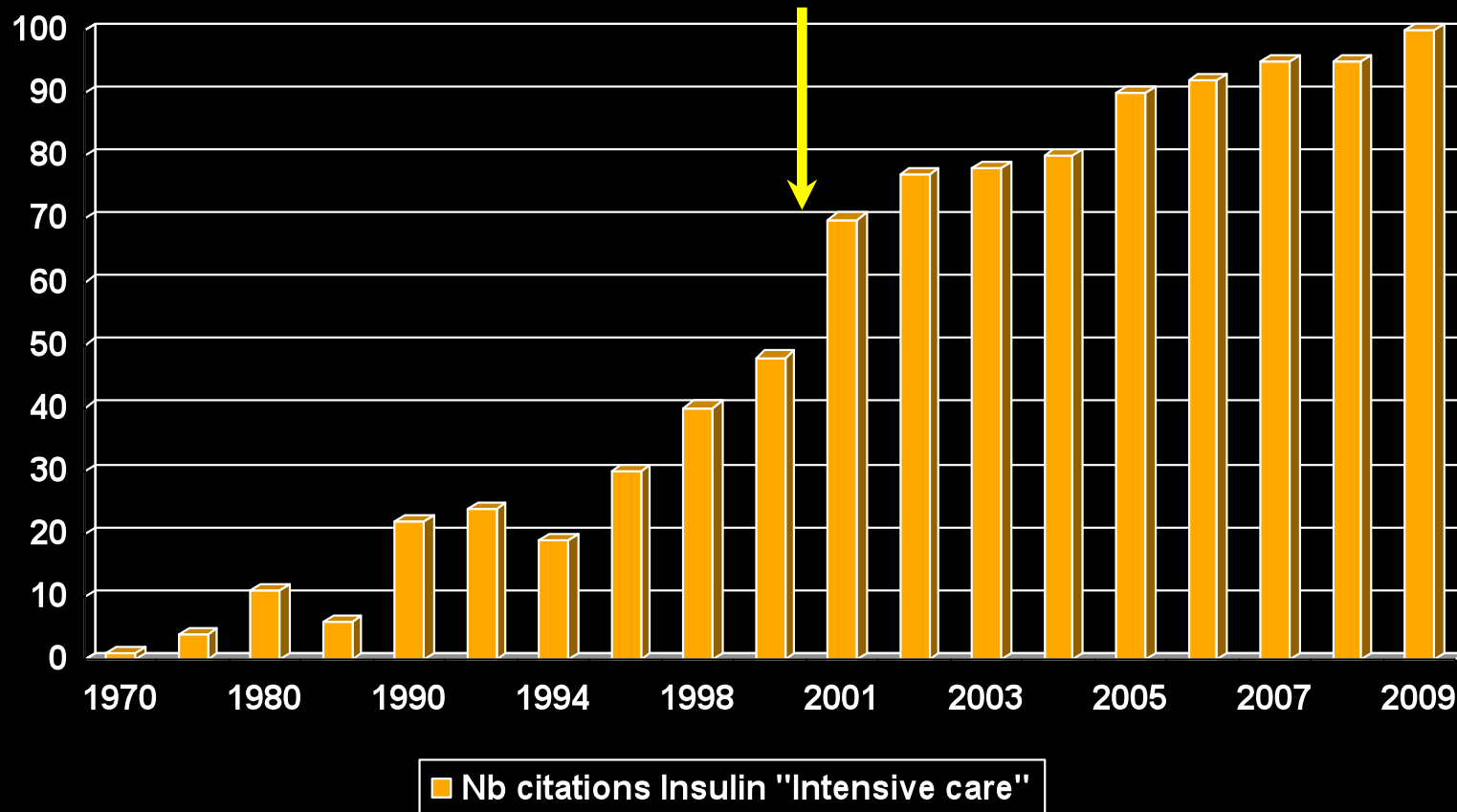
92380 Garches

virginie.maxime@rpc.aphp.fr

ORGANISATION

- Rôle de l'insuline
 - Métabolique
 - Non métabolique
- Insulinorésistance
- Insulinothérapie intensive
- Toxicité de l'insuline
 - Local
 - Hypoglycémies
 - Variabilité glycémique
- Recommandations

IMPACT OF INTENSIVE INSULIN THERAPY ON MEDICAL LITERATURE



From Annane

ROLE DE L'INSULINE

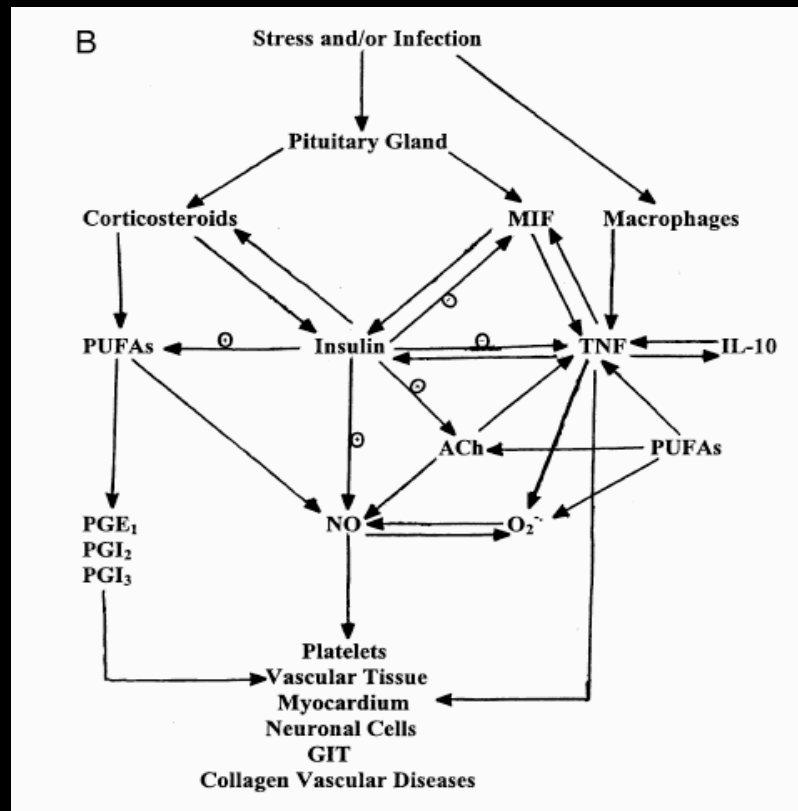
agent métabolique de stress

EFFETS METABOLIQUES DE L'INSULINE

- Métabolisme glucidique
 - Mobilisation du pool de transporteurs de glucose
 - Activation du gène de la glucokinase hépatique
 - Activation de la glycogène synthétase ; inhibition de la glycogène phosphorylase: néoglycogénèse
- Métabolisme lipidique
 - ↑ lipogénèse
- Métabolisme protidique
 - ↑ synthèse des protéines

EFFETS NON METABOLIQUES

Effets anti-inflammatoires de l'insuline



- Inhibition du TNF α
- Inhibition du MIF
 - *Hirsch NEJM 2002*
- Diminution du stress oxydant
 - *Dandona, Diabetes Care, 2010*
- Stimulation de la production de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales: vasorelaxation
- Réduction du facteur de transcription NF- κ B
 - *Das, Nutrition 2001*
- Augmentation de I κ B (prot inhibitrice qui lie NF- κ B)

Das Nutrition, 2001

Jeschke MG, Ann Surg 2004

EFFETS NON METABOLIQUES

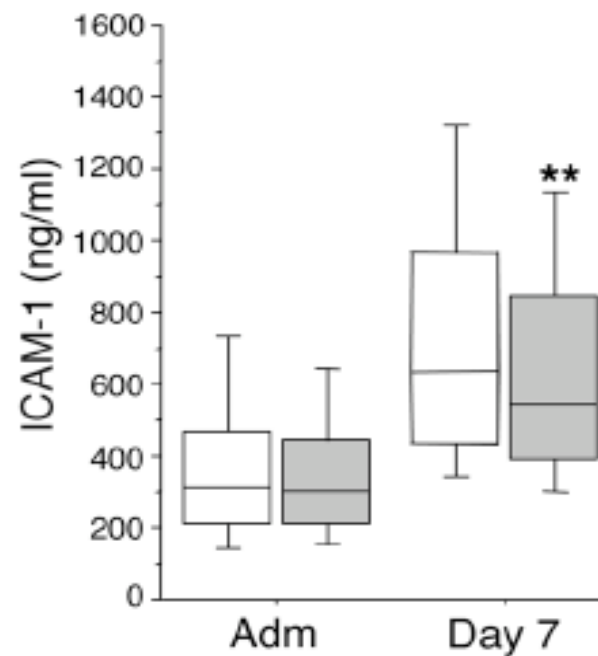
Prévention de la dysfonction endothéliale

Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients

Lies Langouche,¹ Ilse Vanhorebeek,¹ Dirk Vlasselaers,¹ Sarah Vander Perre,¹ Pieter J. Wouters,¹ Kristin Skogstrand,² Troels K. Hansen,³ and Greet Van den Berghe¹

Insulinothérapie intensive

Traitement conventionnel



Langouche, *J.Clin.Invest* 2005

EFFETS NON METABOLIQUES

Insuline: Protecteur myocardique

- Améliore l'inotropisme cardiaque in vivo
 - Stimulation sympathique
- Effet anti-apoptotique
- Diminue ischémie reperfusion
 - Gao Circulation 2002
 - Jonassen Circ Res 2001
- Rôle anti-aggrégant plaquettaire
 - ↓ production de TNF
 - ↑ production de NO, prostaglandines

INSULIN TREATMENT IN INTENSIVE CARE PATIENTS

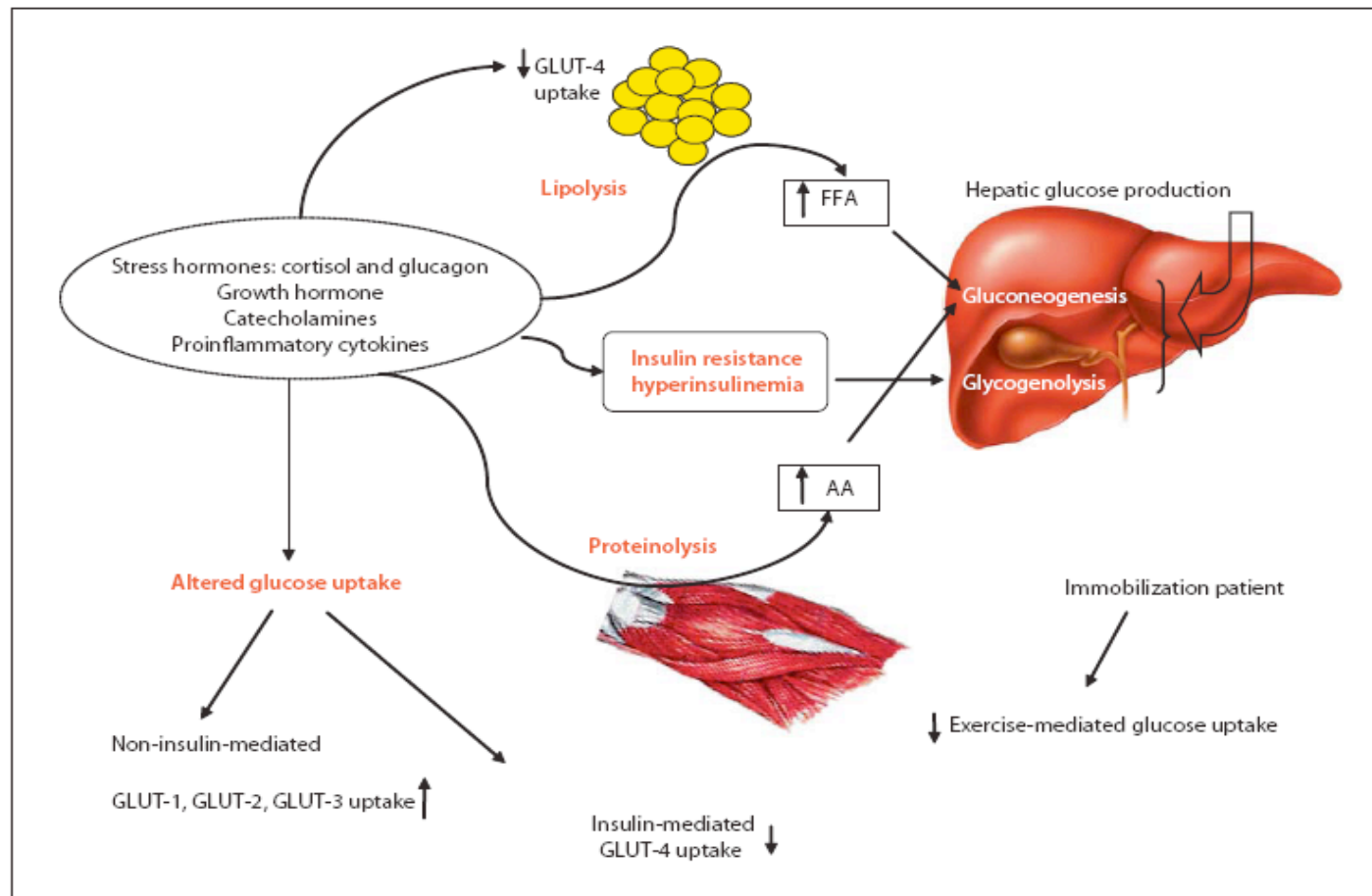
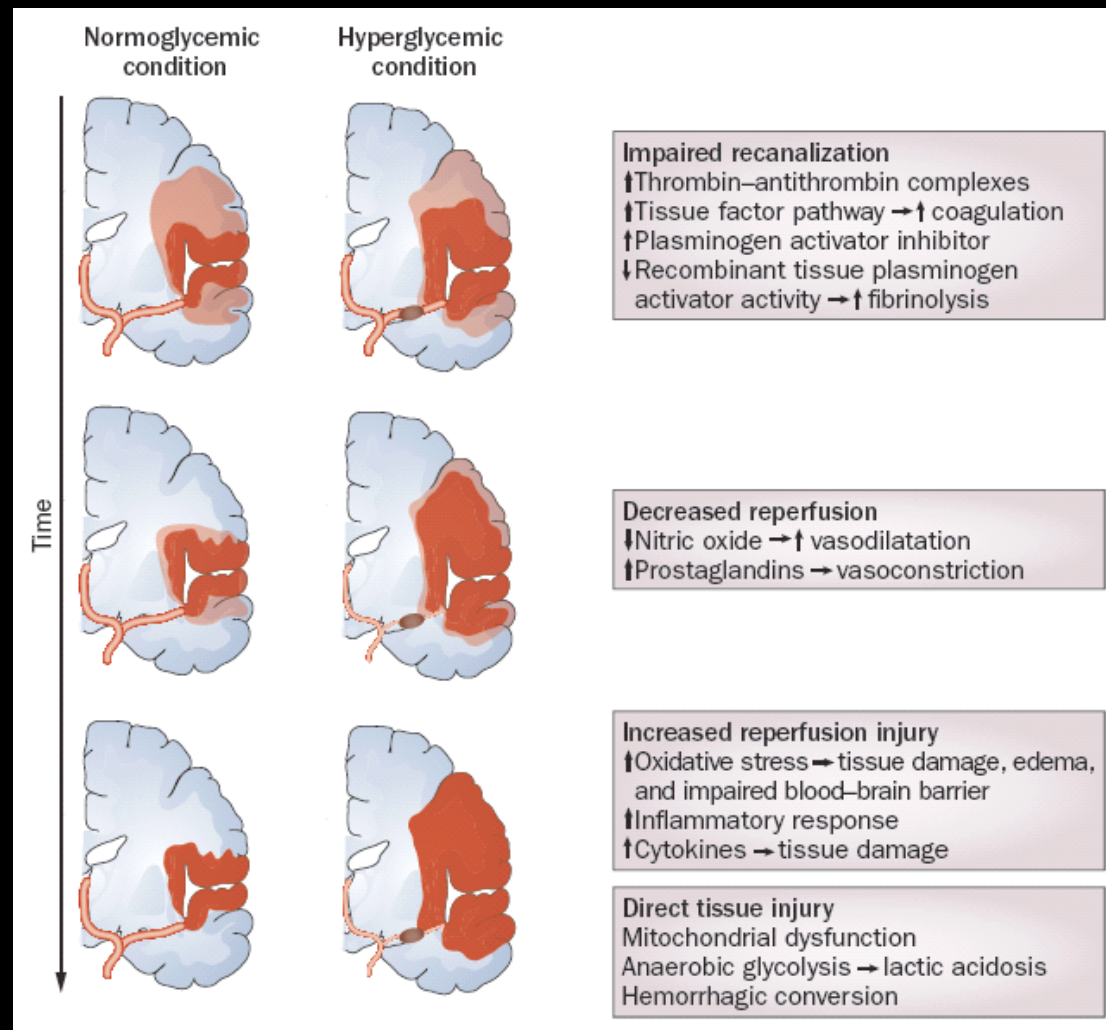
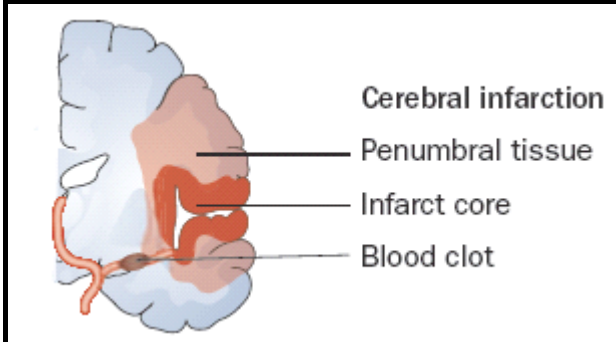


Fig. 1. Mechanisms of hyperglycemia in critical illness. AA = Amino acids; FFA = free fatty acids.

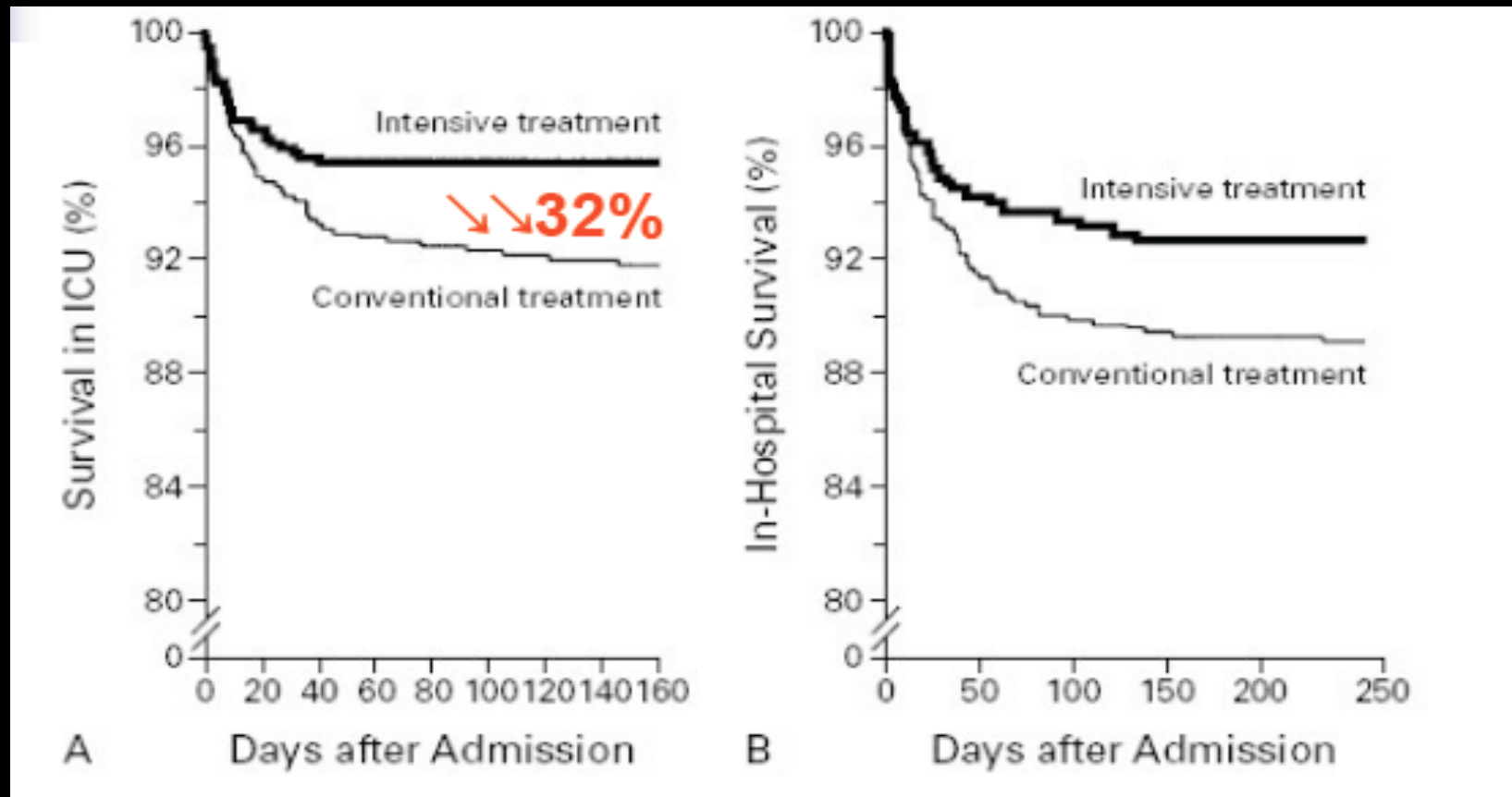
GLUCOSE



Kruyt et al, Nat rev Neurol 2010

**INSULINOTHERAPIE INTENSIVE
OU
CORRECTION DE L'HYPERGLYCEMIE**

EFFECTS OF INTENSIVE INSULIN THERAPY ON SURVIVAL IN SURGICAL ICU PATIENTS



1548 patients; bénéfice au delà de 5 jours de traitement

Van den Berghe, NEJM 2001

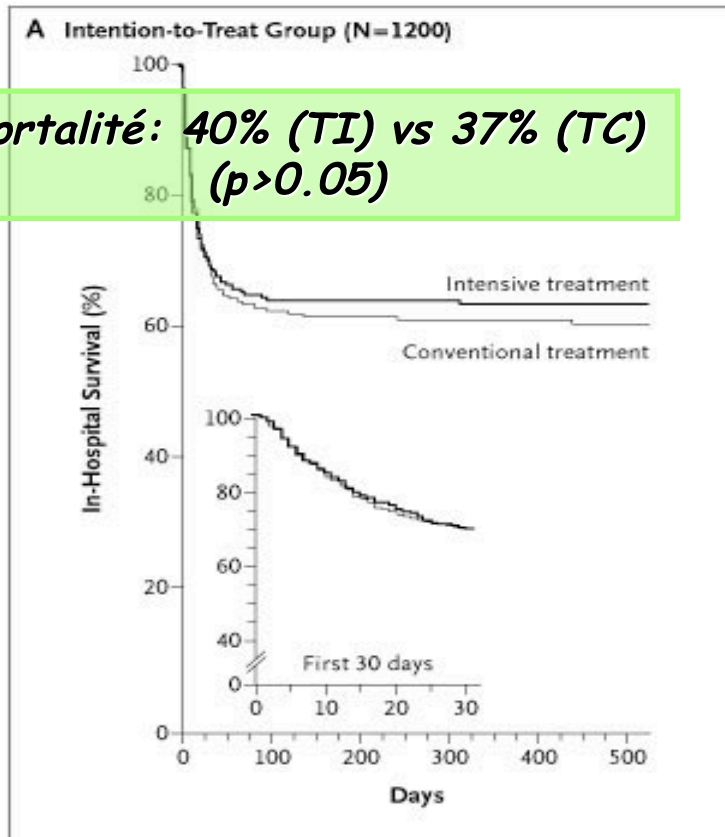
EFFECTS OF INTENSIVE INSULIN THERAPY ON SURVIVAL IN SURGICAL ICU PATIENTS

Diminution de:

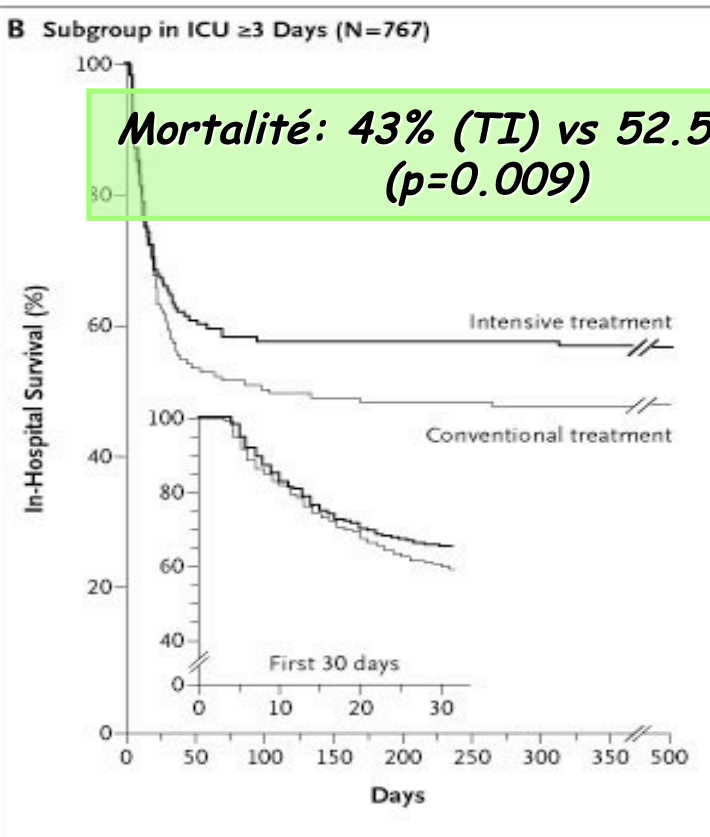
- 42% mortalité intra-hospitalière
- 46% septicémie
- 41% IRA nécessitant une hémofiltration
- 44% polyneuromyopathies de réanimation
- 50% nombre moyen de transfusion CG

INTENSIVE INSULIN THERAPY IN THE MEDICAL ICU

A Intention-to-Treat Group (N=1200)
Mortalité: 40% (TI) vs 37% (TC)
($p > 0.05$)



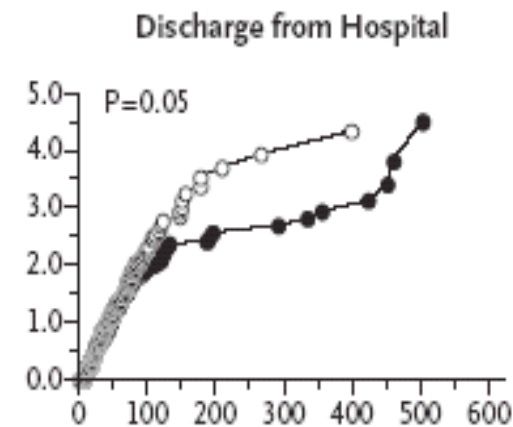
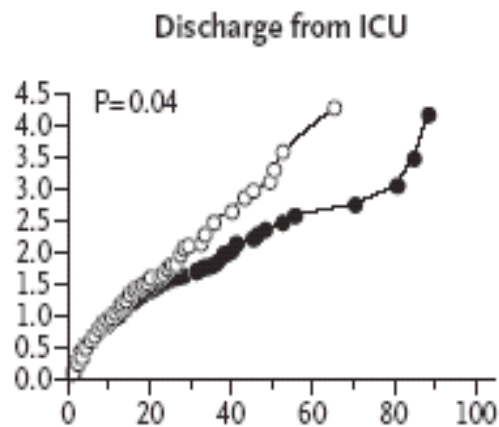
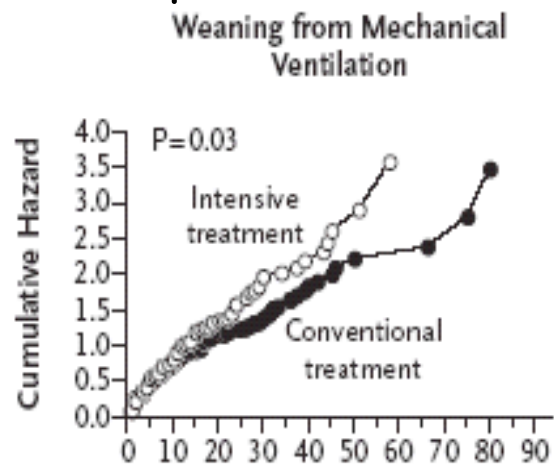
B Subgroup in ICU ≥ 3 Days (N=767)
Mortalité: 43% (TI) vs 52.5% (TC)
($p = 0.009$)



prospective, monocentrique
1200 patients

Van den Berghe, NEJM 2006

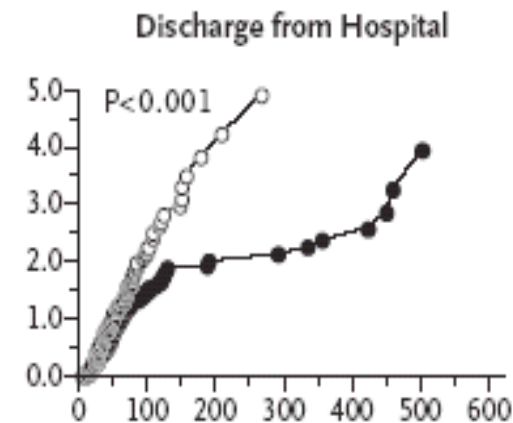
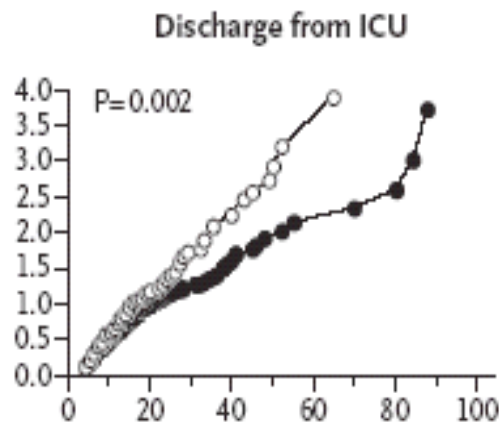
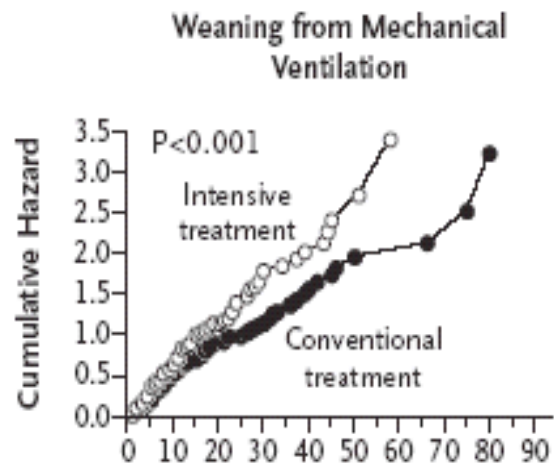
A Tous les patients



Days after Admission to ICU

OR=1.15 (1.01-1.32)

B Patients hospitalisés ≥ 3j

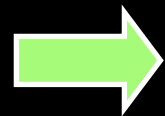


OR=1.34 (1.12-1.61)



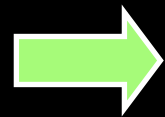
CONCLUSION DES DEUX ETUDES

- Insulinothérapie avec objectif glycémique strict

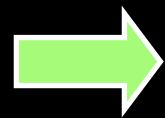


Amélioration du pronostic des patients

- de réanimation chirurgicale
- de réanimation médicale hospitalisés plus de 3j



Diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale, de la durée de ventilation mécanique, des polyneuropathies, de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital



Augmentation du nombre d'hypoglycémies mais pas d'augmentation des accidents graves liés à celles-ci



**TOXICITE DE L'INSULINE
OU
HYPOGLYCEMIES DELETERES**

TOXICITE LOCALE

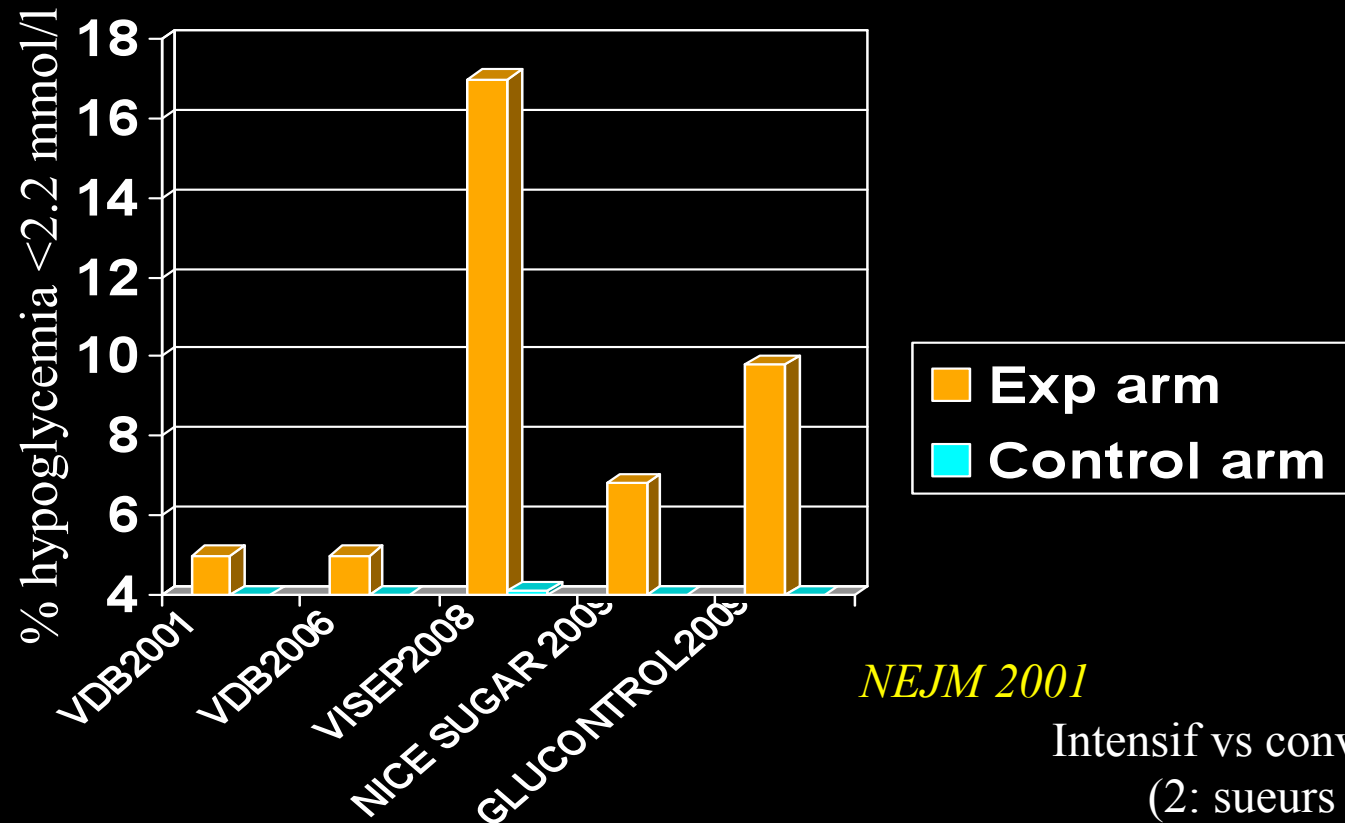
- Lipodystrophie, lipoatrophie
- Recherche systématique devant un diabète déséquilibré
 - Mécanisme physio-pathologique inconnu:
 - variation du nombre de vaisseaux dans le tissu sous cutané
 - changement structurel dans les tissus: gêne à la diffusion de l'insuline
 - Pas d'étude sur l'impact dans l'absorption/ action de l'insuline

Heinemann, J Diabetes Sci Technol 2010
Richardson Am J Clin Dermatol 2003

ETUDES MULTICENTRIQUES NEGATIVES SUR LE CONTRÔLE GLYCEMIQUE

	Design	End point	Nb patients	Nb hosp	Résultats
WISEP	2x2 Random Fluid + BG	28-d Mortality	1200	17	Stopped Hypogly
Glucontrol	Open label Random/ctrl Stratified	ICU Mortality	3500	19	Stopped Hypogly Hypo: I. intens:9,8% vs I.conv: 2,7% p<0,0001
Nice-Sugar	Open label Random/ctrl Stratified	90-d Mortality	7000	23	I. Intens augmente la mortalité DC: 27,5% vs 24,9%, p= 0,02 6 x plus d'hypoglycémies
COITSS	2x2 Random CT + BG	hospit Mortality	509	11	Effet hyperglycémiant de CT I. Intens vs I.Conv ne modifie pas mortalité

INCIDENCE OF SEVERE HYPOGLYCEMIA IN ICU



NEJM 2001

Intensif vs conv: 39 vs 6 patients
(2: sueurs et agitation)

NEJM 2006

Hypoglycémie: fdr indépendant de mortalité
OR: 7.5, IC 95%, 4.5-12.5; $p < 0.001$

POURQUOI DE TELS RESULTATS

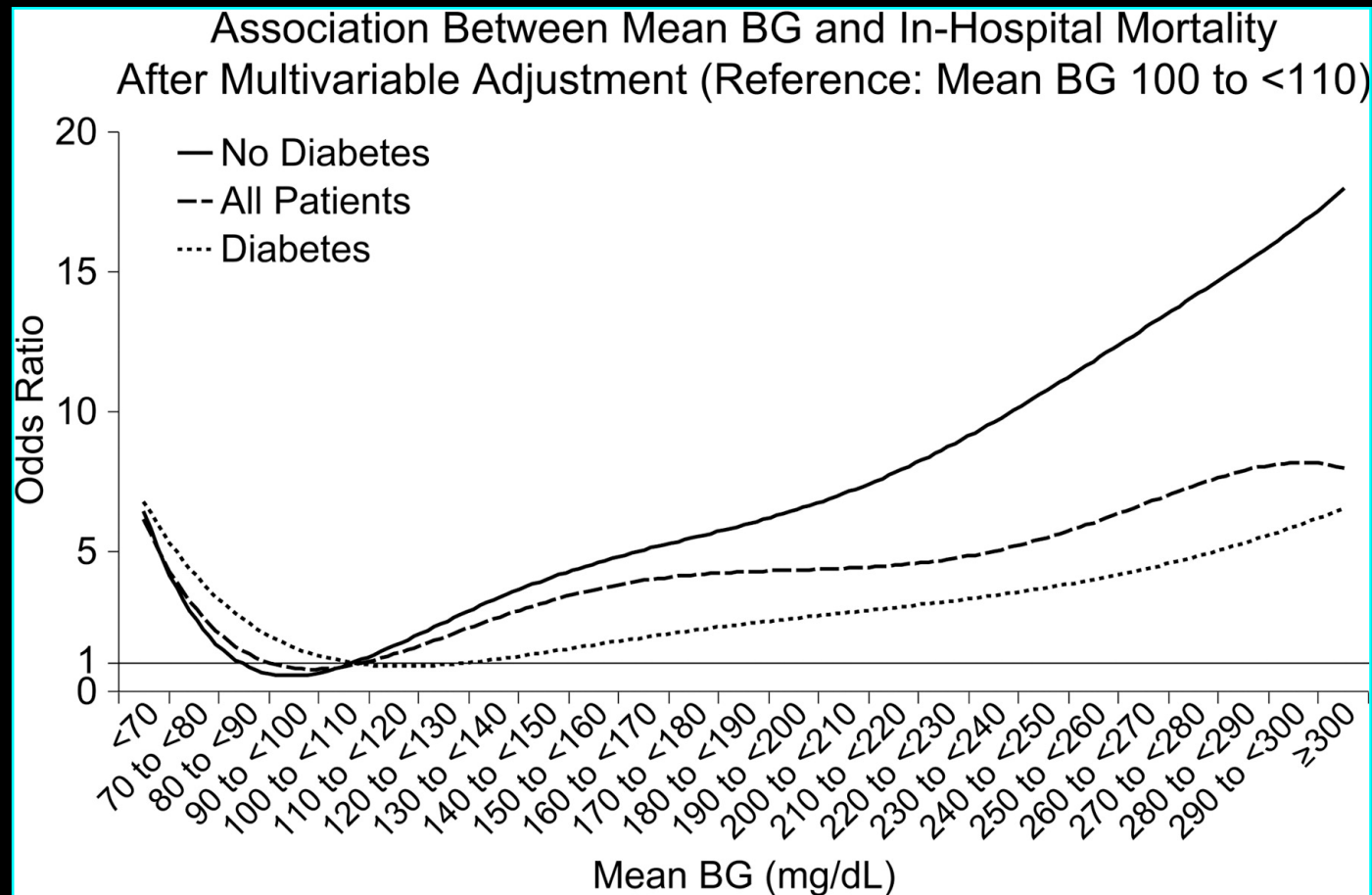
Intensive Insulin in Intensive Care

VDBerghe, NEJM 2001

Malhotra NEJM 2006

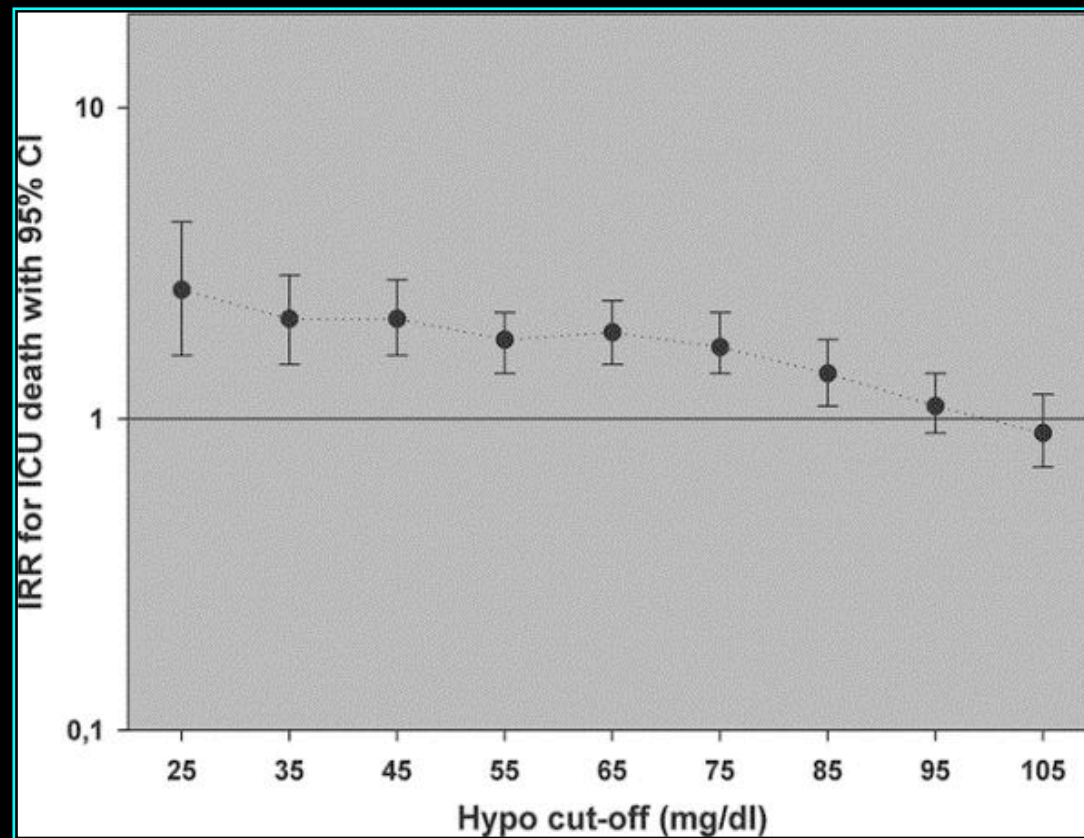
- Etude monocentrique: reproductibilité....
- Administration de calories par voie parentérale
- Prépondérance de patients en post op de chirurgie cardiaque
- Non respect possible de l'aveugle

BLOOD GLUCOSE LEVELS & MORTALITY



Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality *Hermanides, CCMed 2010*

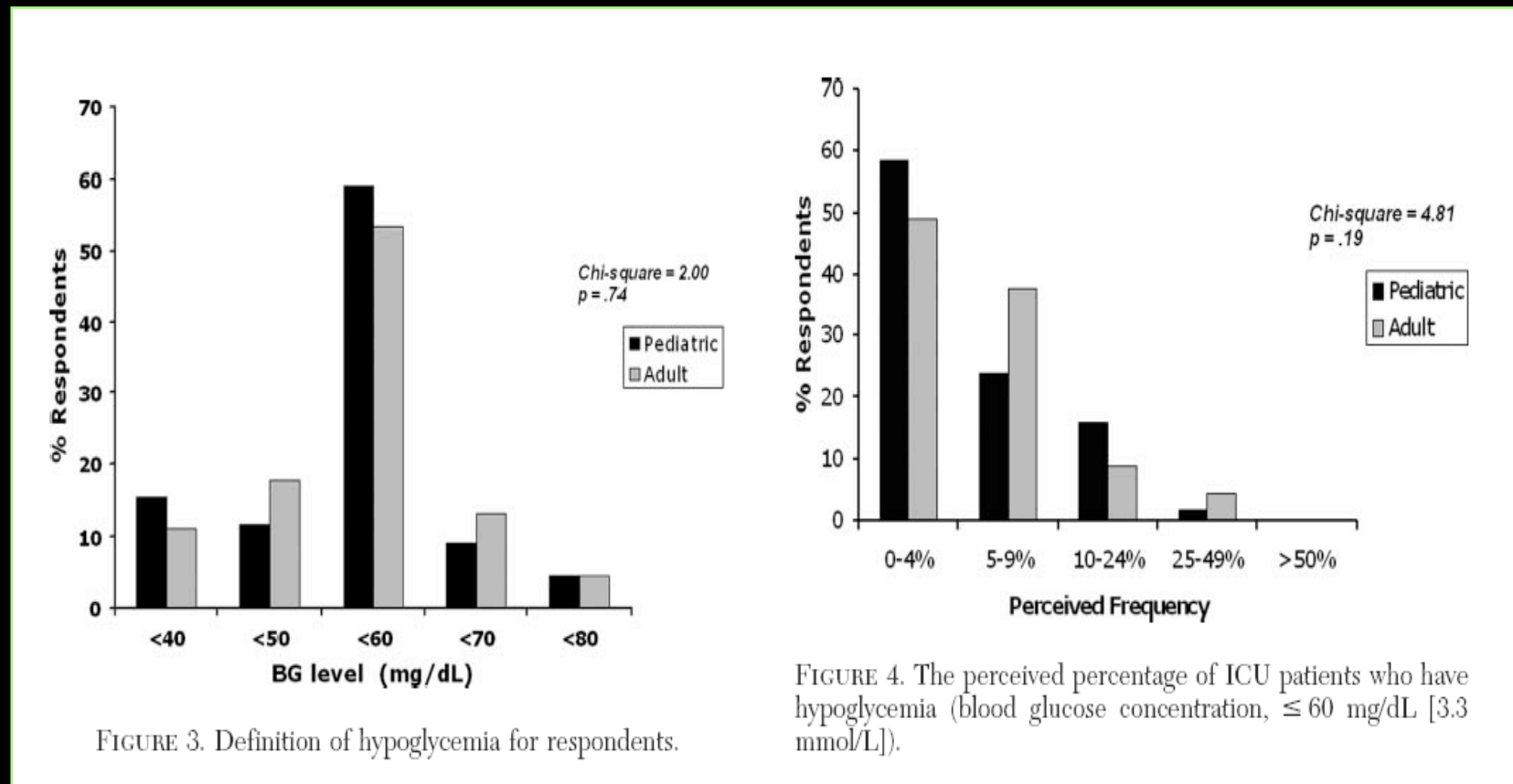
- Mortalité: 40/1000 si hypoglycémie, 17/1000 en l'absence d'hypoglycémie



HYPOGLYCEMIES / MORTALITE

Hypoglycémie/ ICU mortalité							
		an	Nb patients	Sce	Seuil hypo	Odds ratio	IC
VDBerghe	NEJM	06	1200	1 centre	< 40mg/dl	7.5	4.56 12.5
Egi, Bellomo	Mayo Clin Proc	10	4946	2 centres	< 81mg/dl	1,93	
Nice Sugar	NEJM	09	6104	Réa médico-chir	< 40mg/dl	6 x plus d'hypoglycémies	
Hermanides	CCMed	10	5961	Réa médico-chir	< 45mg/dl	2,1	1,6- 2,8
Krinsley	CCMed	07	5365	Réa médico-chir	< 40mg/dl	2,8	1,41- 3,7
Bagshaw	Ccare	09	66184	24 premières H	< 81mg/dl	1,41	1,31- 1,54
Vriesendorp	CCMed	06	2272	1 centre	< 45mg/dl	PAS de corrélation	

PROBLEMS WITH DEFINITIONS

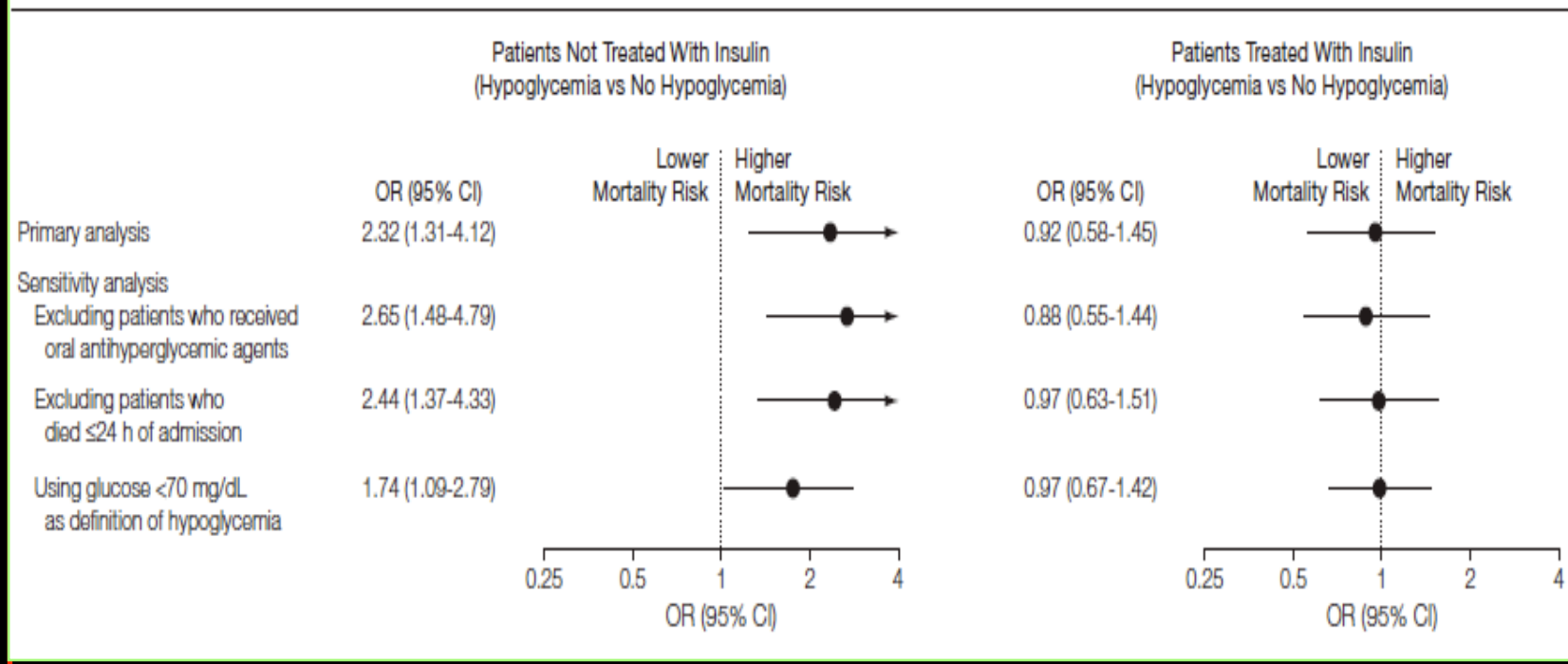


Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction



Kosiborod M et al JAMA 2009

Figure. Association Between Hypoglycemia and Mortality After Multivariable Adjustment



Rétrospectif, 40 centres, 7820 patients

INTENSIVE INSULIN IN INTENSIVE CARE

- Hypoglycémies
 - Echec de sécrétion des hormones de contre-régulation (Éphédrine, glucagon, cortisol, GH)
 - anomalie du SN Autonome
 - Manque de réserve physiologique dans les systèmes hormonaux, présage d'un mauvais pronostic

HYPOGLYCEMIES: EFFETS PRO-THROMBOTIQUES

- Outre-passent les effets anti-inflammatoires, anti-plaquettaires et anti-fibrinolytiques de l'insuline
 - Hyperaggrégabilité plaquettaire
 - Augmentation de CD40 à la surface des monocytes
 - (Hutton J Clin Pathol 1979, Razavi Metabolism 2009, Trovati Diabetes 1986, Vriesendorp Curr Opin Crit Care 2008)*
 - Augmentation des molécules d'adhésion:
 - intercellulaires: ICAM
 - vasculaires: VCAM, P-selectine, E-selectine, PAI-1, TNF α , IL-6.
 - Augmentation des facteurs de coagulation:
 - Thromboplastine, facteur VIII
 - Effet inhibiteur de fibrinolyse

HYPOGLYCEMIES: EFFETS PRO- INFLAMMATOIRES

- Effets pro-inflammatoires similaires à ceux de l'hyperglycémie
 - Augmentation des conc IL-6
 - Augmentation d'autres médiateurs pro-inflammatoires:
 - GB
 - espèces réactives de l'oxygène (ROS)
 - peroxydation des lipides
 - TNF- α , IL-1 β , IL-8.
- Majore le stress oxydatif

HYPOGLYCEMIE: NEUROGLYCOPENIE

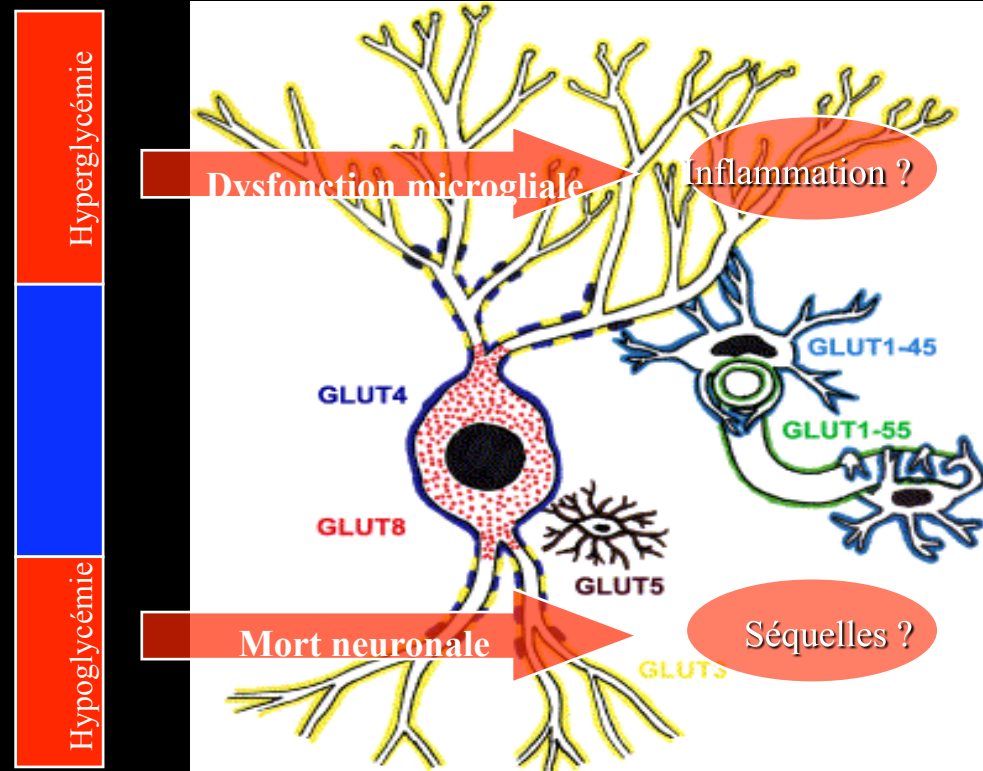
- Cliniquement
 - $< 0.3\text{g/l}$: signes d'hyperréactivité sympathique, signes focaux, convulsions
 - $< 0.1\text{ g/l}$: coma hypotonique, EME, œdème cérébral, tb du rythme, par atteinte du tronc cérébral
- Neuroglycopénie
 - (Vriesendorp CCM 2006, Fujioka Stroke 1997, Suh Jclin Invest 2007)
 - Perte des cellules neuronales *Auer, Met Brain Dis 2004*
 - Lésions hippocampe (mémoire à long terme) et gyrus denté

GLYCEMIE & CERVEAU

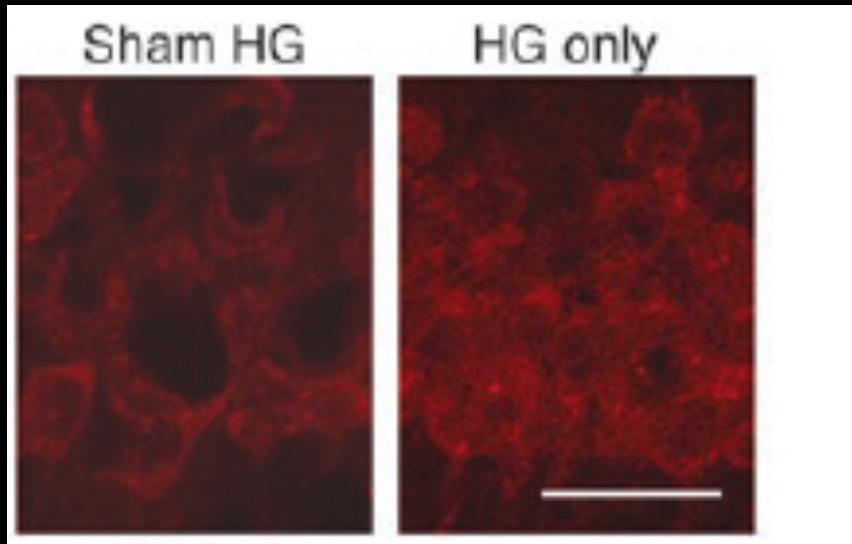
- Il semble exister une association entre les perturbations glycémiques et les lésions cérébrales.

- Lésions neurologiques observées au décours des hypoglycémies sont en partie liées à la recharge excessive en glucose (modification brusque de l'osmolarité cellulaire)

Sharshar, CC in press



GLUCOSE REPERFUSION AND NOT HYPOGLYCEMIA IS DANGEROUS !



Mort neuronale hypoglycémique
Secondaire à la perfusion de glucose
Via l'activation de la NADPH oxydase

Suh, J Clin Invest 2007

PREDISPOSING FACTORS FOR HYPOGLYCEMIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Table 3. Independent predictors of hypoglycemia

Arabi, CCMed 2009

Predictors	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	p
Intensive insulin therapy	50.65	17.36, 147.78	<.0001
Female gender	2.04	1.02, 4.07	.04
Diabetes	4.41	2.28, 8.50	<.0001
BMI (for each 1-point increase)	0.94	0.89, 0.98	.004
APACHE II score (for each 1-point increase)	1.05	1.01, 1.10	.01
Mechanical ventilation	3.17	1.10, 9.13	.03
Received CW	2.77	1.18, 6.46	.02
Received HD	0.39	0.13, 1.19	.10
ICU LOS (for each 1-day increase)	1.09	1.06, 1.12	<.0001

Diabète: altération de la contre régulation
CVVH: 4 fois plus d hypoglycémies

- Diminution Clairance de l insuline
- Amélioration Sensibilité à l insuline via l augmentation de la clairance des molécules inflammatoires; TNF α , interleukines

Liquide de substitution: bicarbonate:

- contient moins de glucose (100mg/dl) vs lactate (260mg/dl)
- modification du pH augmente glycolyse anaérobie , alors que lactates servent a néoglucogenèse

Utilisation d octréotide

- pouvoir vasoconstricteur splanchnique après chir digestive
- Inhibe sécrétion de GH, insuline, glucagon

Homme/femme: seuil de contre régulation diminue (?)

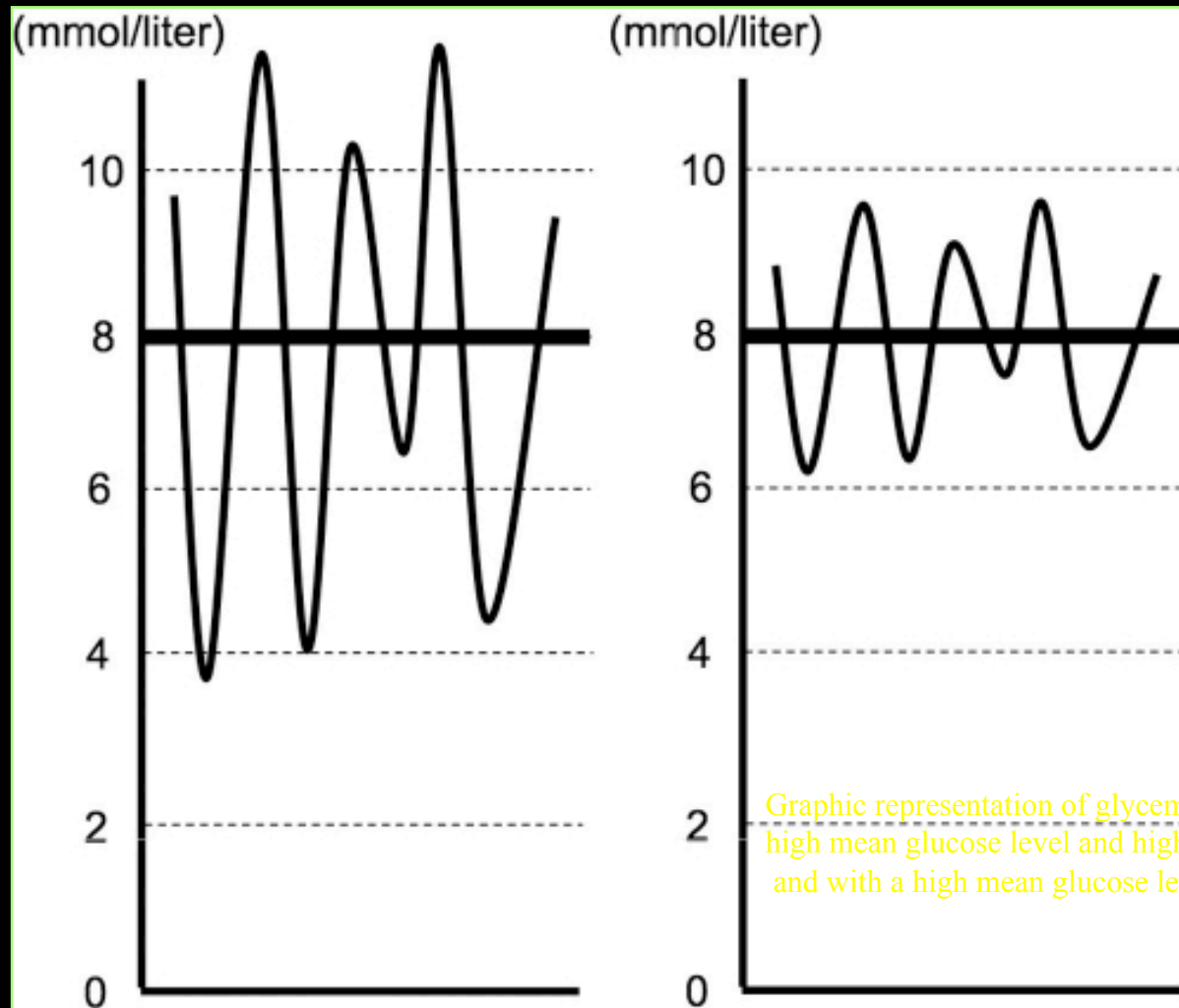
Vriesendorp CCMed 2006

**L'HYPOGLYCEMIE
ANNULE
LES EFFETS DE L'EUGLYCEMIE
HYPERINSULINIQUE**

VARIABILITE GLYCEMIQUE

REDUCING VARIABILITY IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS : A NEW THERAPEUTIC TARGET?

Bellomo, J Diabetes Sci Technol 2009



ETUDE VARIABILITE GLUCOSE

Auteur	Revue	Année	type	Nb patients	Rea	Odds ratio variabilité glycémique/ ICU mortalité
Hermanides	CCMed	2010	Rétrospectif	5728	Rea med-chir	12,4 (IC 95%, 3,2 - 47,9; p< 0,001)
Al-Dorzi	Anaesth Intens Care	2010	Cohorte	523	Rea med-chir	1,08 (IC 95%, 1,00 - 1,18)
Krinsley	Diabetes Sci and Tech	2009		4084	Rea med-chir	NON diabétique: MGL 70- 99 mg/dl: 10,2% Dc si CV <15%; 58,3% si CV 50% MGL 100-119 mg/dl: 10,6% Dc si CV <15%; 55,6% si CV 50% Diabétiq
Rake	Pediatr CCMed	2010	Rétrospectif	101	Réa ped	1,03 (IC 95%, 1,01 - 1,05)
Dossett	Am Surg	2008	Rétrospectif	8088	Rea chir	
Krinsley	CCMed	2008	Rétrospectif	3252	Rea med-chir	Mortalité fonction des quartiles de coef de variation 12,1%, 19,9%, 27,7%, 37,8%
Egi Bellomo	Anesth	2006		7049		
Ali	CCMed	2008	Rétrospectif	1246	Patients septiques	4,73 (IC 95%, 2,6- 8,7)

FACTEURS PREDICTIFS DE FLUCTUATION GLYCEMIQUE

- Glycemic fluctuation predicts mortality in critically ill patients *Al-Dorzi Anaesth Inten Care*
 - Age: 1.3 IC 95%, 1.02- 1.05
 - Diabète: 3.00 IC95%, 1.74- 5.17
 - Dose d'insuline quotidienne: 1.04 IC95%, 1.03- 1.05
- Glycemic Variability and Mortality in Critically Ill Patients: The Impact of Diabetes *Krinsley J Diabetes Science Techno 2009*
 - Pas d'association variabilité glycémique et mortalité chez le diabétique
 - **Minimiser la variabilité glycémique peut avoir un impact sur la survie des patients non diabétiques**

QUELLE(S) CIBLE(S) GLYCEMIQUE(S) ? POUR QUELS PATIENTS? RECOMMANDATIONS

- Pas de contrôle strict de la glycémie en urgence
- Patients adultes chirurgicaux (card) en réa:
 - < 10 mmol/l ou 1,8g/l
- Patients adultes en réa
 - < 10 mmol/l ou 1,8g/l
- Eviter les variations glycémiques trop importantes
- Insulinothérapie strictement en intra-veineux

CONCLUSION

- Nécessaire de clarifier les relations entre hypoglycémies/ resucrage/ variabilité glycémique / mortalité
- Reste à redéfinir le seuil d'hypoglycémies, la magnitude de la variabilité glycémique et sa valeur pronostic. Vers le développement de logiciels de mesure continue de la glycémie???

THE REAL LIFE (2003)

Glycaemia Threshold	IC Units
110 mg/dL	3
120 mg/dL	5
150 mg/dL	19
180	
200	

