



Hyperglycémie et diabète chez le patient sous nutrition parentérale au long cours

Didier Quilliot

Unité Transversale de Nutrition

Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition

CHU de NANCY

NUTRITION PARENTERALE ET DIABETE

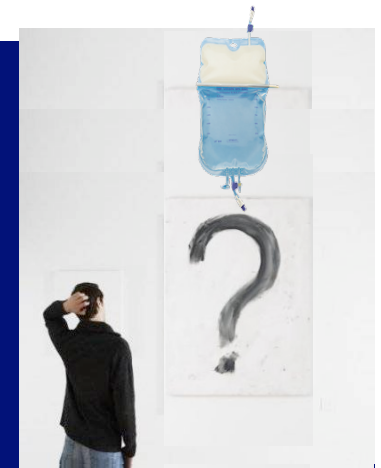
Nutrition parentérale: effet hyperglycémiant

Complications liées à l'hyperglycémie sous NP

- A court et moyen terme
- Au long cours

Prise en charge de l'hyperglycémie

- Quels objectifs glycémiques ?
- Quels traitements ?



METABOLISME DU GLUCOSE PERFUSE

Néoglucogenèse $\neq 0$ \longrightarrow Glucose \longleftarrow Parentérale

Autre utilisation du glucose

- Glycogène hépatique (70g) et musculaire (150 à 300g)
- Glycolyse anaérobie
- Lipogenèse *de novo*



Insuline

Oxydation

À 4 mg/kg/min : 50% oxydé
Si \nearrow : limite = 3-4 mg/kg/min
60kg : 170g /12h

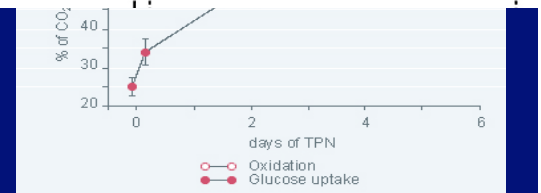
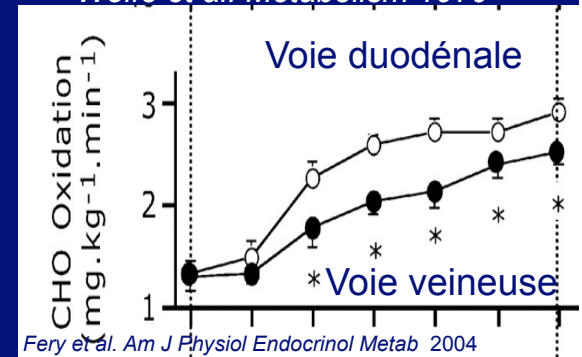
Insuline 80 UI/l \Rightarrow 9-10 mg/kg x min

Reinauer H et al. J Clin Chem Clin Biochem. 1990

23 mg/kg/min si clamp prolongé
Stockage = 19 mg/kg x min
Oxydation = 4 mg/kg x min

Stéatose foie
 \nearrow Tg

Jacot et al. Metabolism 1982
Wolfe et al. Metabolism 1979



Jacot et al. Metabolism 1982

Vella et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002

Néoglucogenèse
≠ 0

Glucose

Parentérale

Stockage

- Glycogène hépatique et musculaire
- Glycolyse anaérobie
- Lipogenèse de novo

Insuline

Oxydation

Max= 3 mg/kg/min
Jacot et al.

À 4 mg/kg/min : 50% oxydé
Si > limite = 3 mg/kg/min

Wolf et al.

Hyperglycémie

Hyperosmolaire

↳ Fonction immunitaire

Hypo-phosphatémie

Rétention hydrique

Activation sympathique

Lipogenèse hépatique= stéatose hépatique

↗ Insuline

Endogène

Exogène

Hyperglycémie = Facteur de complications métaboliques

Facteurs favorisant l'hyperglycémie

Débit de perfusion ↗



200 g de glucose sur 24 h
= 2,3 mg/kg/min
NPAD : 200 g de glucose sur 10h
= 5,5 mg/kg/min

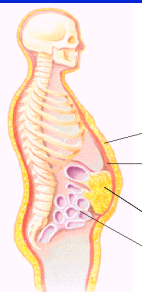
hyperglycémie

Vieillesse
Glucotoxicité
Lipotoxicité ?

↗ l'insulinorésistance

- Stress
- Agression
- Obésité
- Lipides
- ...

Médicaments :
Glucocorticoïdes
B-mimétiques
Estroprogestatifs
Octréotide
Cyclosporine
Tacrolimus
Pentamidine
Diurétiques ...



↘ Insulino-sécrétion

- Pancréatite chronique
- Chirurgie pancréas
- ...



Prévalence de l'hyperglycémie sous NP ?

Dépend de la glycémie « seuil » : 1,8 g/l ou > 2 g/l

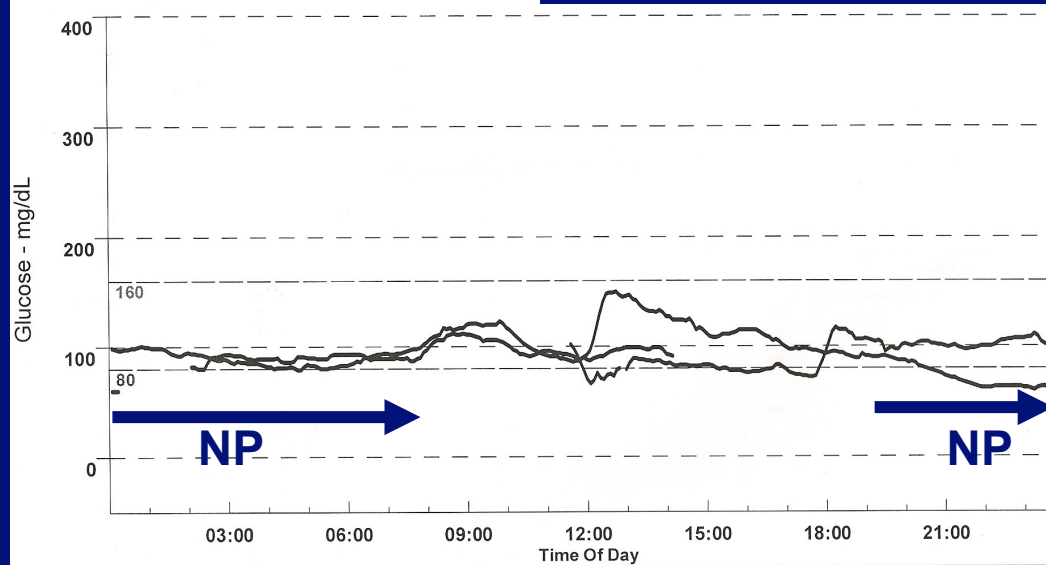
- Fonction du débit de glucose (*Rosmarin et al. Nutr Clin Pract 1996*)
Etude sur 102 patients non diabétiques sous NP Totale
 - 37 patients > 5 mg/kg/min = **18** hyperglycémie > 2,2 g/l **18/37 patients**
 - **19** < 4 mg/kg/j = **0** hyperglycémique
 - Corrélation entre le débit de glucose et la glycémie
- Diabète antérieur à la NP :
Parmi les patients hyperglycémiques hospitalisés
 - 53% (*Valero et al. Clin Nutr 1996*)
 - 27% des patients sous NP (*Wah Cheung et al. Diabetes Care 2005*)
 - 19,2% (*Pasquel et al Diabetes Care 2010*)
- Hyperglycémie induite
 - 20% des patients ayant une NP ont une glycémie > **3g/l** (!!)
(*McMahon et al. 1997*)

En NPAD ??

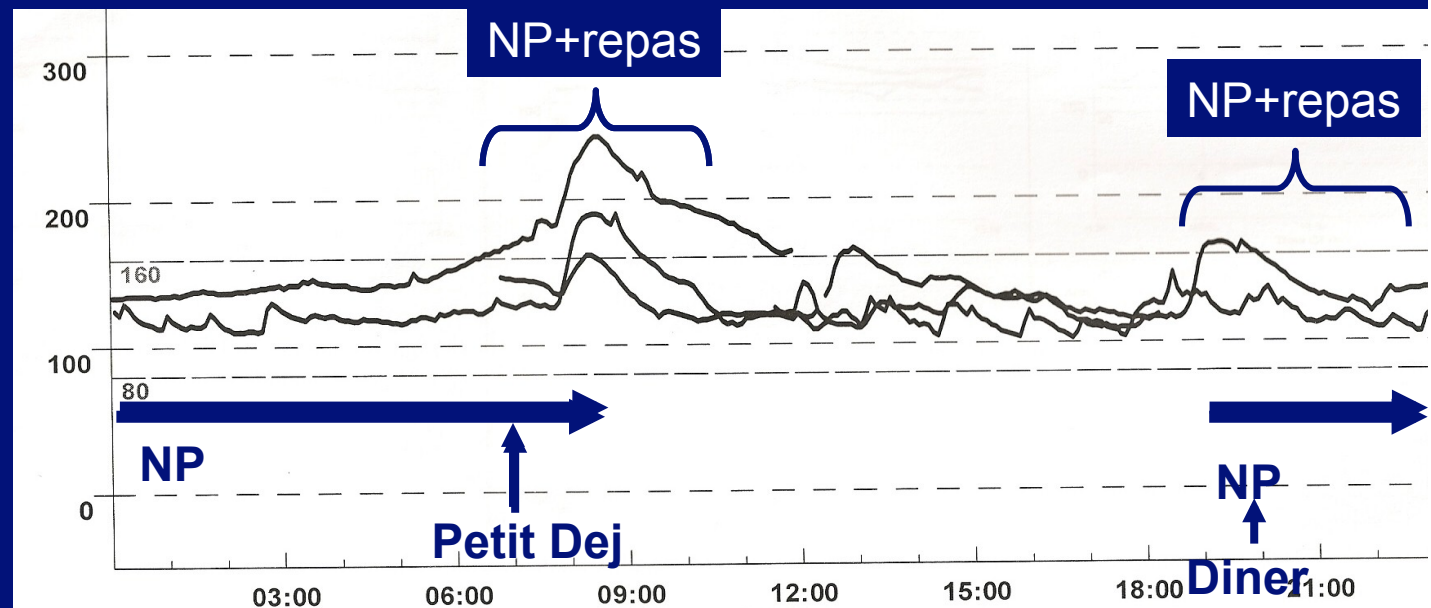
- Forbes UCH London : 4 diabétiques /53 patients

Femme 60 ans
grêle court
150g de glucose
4,5 mg/kg/min

HOLTER GLYCEMIQUE

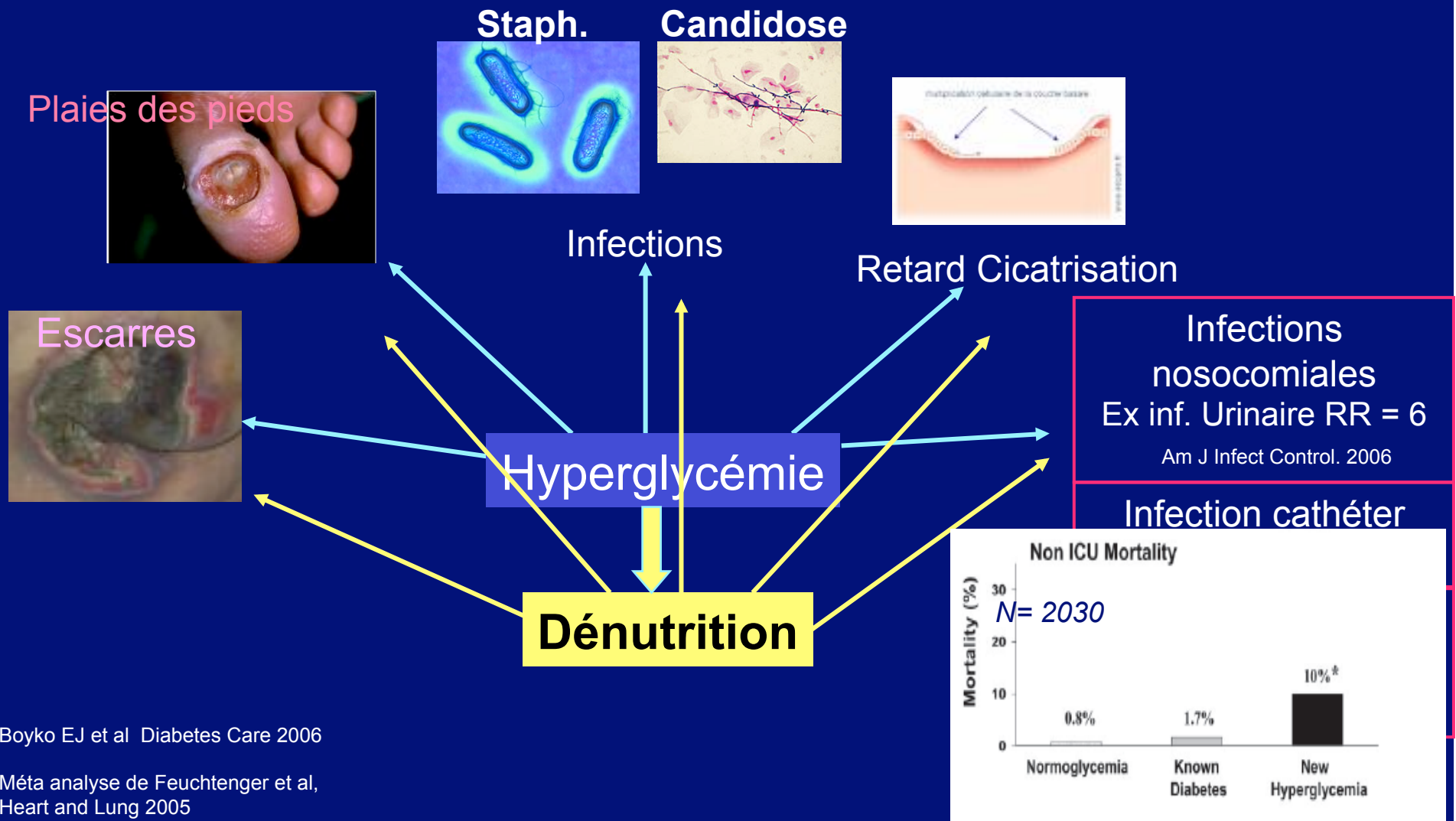


Homme 79 ans
NP avant chir sur 14 heures
3 mg/kg/min



Importance de la régulation glycémique

Hyperglycémie : facteur de risque de complications trophiques et infections



Boyko EJ et al Diabetes Care 2006

Méta analyse de Feuchtenger et al,
Heart and Lung 2005

Importance de la régulation glycémique chez les patients en Nutrition Parentérale

ETUDES DE MORBI-MORTALITE NUTRITION PARENTERALE à L'HOPITAL

A COURT TERME

	Cheung(2005) <i>Diabetes Care</i>	Lin(2007) <i>Am J Med Sci</i>	Sarkisian(2010) <i>Can j Gastroenterology</i> <i>(sous press)</i>	Pasquel(2010) <i>Diabetes Care</i>
Type d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
n =	109	457	100	276
Type de Patient	Chir abdo/ileus 27% diab 12,1± 20 j	Mixed 17,8± 17,7 j	Hors réa	Mixed 19,2% diab 15± 24 j
Age ± SD	51,9 ± 18,7	66,4 ± 16,3	61,9 ± 17	51 ± 18
Mesure de la glycémie	Capil. / 4h Insuline si > 1,8 g/l	Capil. / 6h Insuline si > ?	Capil. Variable Insuline si > 1,8 g/l	Avant et pendant Insuline si > 1,8 g/l

Risque de mortalité Patients NP

impact de la glycémie moyenne

	Cheung(2005) <i>Diabetes Care</i>	Lin(2007) <i>Am J Med Sci. 2007</i>	Sarkisian(2009) <i>Gastroenterology</i>	Pasquel(2009) <i>Diabetes Care</i>
Hyperglycémie	> 1,65 g/l vs <1,25 g/l	> 1,8 g/l vs <1,15 g/l	> 1,8 g/l vs < 1,8 g/l	> 1,8 g/l vs 1,22 g/l
Mortalité OR	10,90 (2,0-60,5)	5,0 (2,4-10,6)	7,22 (1,08-48,3)	2,80 (1,20-6,80)
Infection	3,9 (1,2-12,0)	3,1 (1,5-6,5)	0,9 (0,3-2,5)	NA
Cardiaque	6,2 (0,7-57,8)	1,6 (0,3-7,2)	1,3 (0,1-12,5)	NA
Ins Ren Aiguë	10,9 (1,2-98,1)	3,0 (1,2-7,7)	1,9 (0,4-8,6)	2,2 (1,0-4,8)
Septicémie	2,5 (0,7-9,3)	NA	NA	NA
Toutes complications	4,3 (1,4-13,1)	5,5 (2,5-12,4)	NA	NA

Complications liées à l'hyperglycémie

Nutrition parentérale totale : impact de la glycémie moyenne ou avant branchement
 WahCheug et al *Diabetes Care* oct 2005

Table 2—Risk of complication by blood glucose level quartile after adjusting for age, sex, and presence of preexisting diabetes

n=111	<1,25 g/l (OR)	1,25 – 1,40 OR (95% CI)	P	1,40 – 1,65 OR (95% CI)	P	> 1,65 OR (95% CI)	P
Any infection	1	1.3 (0.4–4.2)	0.71	2.8 (0.9–8.8)	0.08	3.9 (1.2–12.0)	0.02
Septicemia	1	0.8 (0.2–3.6)	0.73	1.0 (0.2–4.5)	1.0	2.5 (0.7–9.3)	0.17
Acute renal failure	—	1	—	14.8 (1.7–129.1)	0.02	10.9 (1.2–98.1)	0.03
Cardiac complications	1	1.1 (0.1–18.7)	1.0	4.9 (0.5–47.4)	0.17	6.2 (0.7–57.8)	0.11
Death	1	1.0 (0.1–8.0)	1.0	3.4 (0.6–19.9)	0.18	10.9 (2.0–60.5)	<0.01
Any complication	1	1.2 (0.4–3.8)	0.76	4.1 (1.4–12.4)	0.01	4.3 (1.4–13.1)	<0.01

Data determined by stepwise logistic regression analysis. ORs are expressed using blood glucose ≤ 6.9 mmol/l as a reference category. Because there were no cases of acute renal failure in the lowest quartile of blood glucose, the combined blood glucose groups <6.9 and $6.9-7.8$ mmol/l were used as the reference category.

PASQUEL *Diabetes Care* 33:739–741, 2010

n= 276	<1,21 g/l	1,21 - 1,50 g/l	1,51 - 1,8 g	>1,8 g/l
Mortalité Gly pré PN Gly per PN		2,2 [1,1 - 4,0] (p= 0,02)	3,41 [1,3 - 8,7] (p=0,01)	2,2 [0,9 to 5,2] (p <0,01) 2,8 (1,2-6,8) (p <0,01)
Pneumonie				3,1 (1,4-7,1)
Ins Rénale				2,3 (1,1-5,0)

Lin LY et al. *Am J Med Sci.* May 2007

n= 457	<1,14 g/l	1,14 - 1,37 g/l	1,37 - 1,8 g/l	>1,8 g/l
Mortalité		2,1 [1,1 - 4,0] (p= 0,02)	2,3 [1,2 - 4,5] (p=0,01)	5,0 [2,4 to 10,6] (p <0,01)

Risque lié à l'↑ de la glycémie moyenne de 0,1 g/l

Infection	1,09 [1,05 - 1,13]) (P < 0,01),	} risque de complications ↑ 7-10%
Compl. card.	1,10 [1,03 - 1,17] (P < 0,01)	
Ins rénale	1,07 [1,03 - 1,11]) (P < 0,01)	
Ins respi	1,08 [1,02 - 1,14]) (P < 0,01)	

Quels objectifs glycémiques ?

A court et moyen terme

Hyperglycémie sous Nutrition Parentérale : délétère !!

⇒ **Réa**: Reco *American Diabetes Association*
= 1,4 - 1,8 g/L

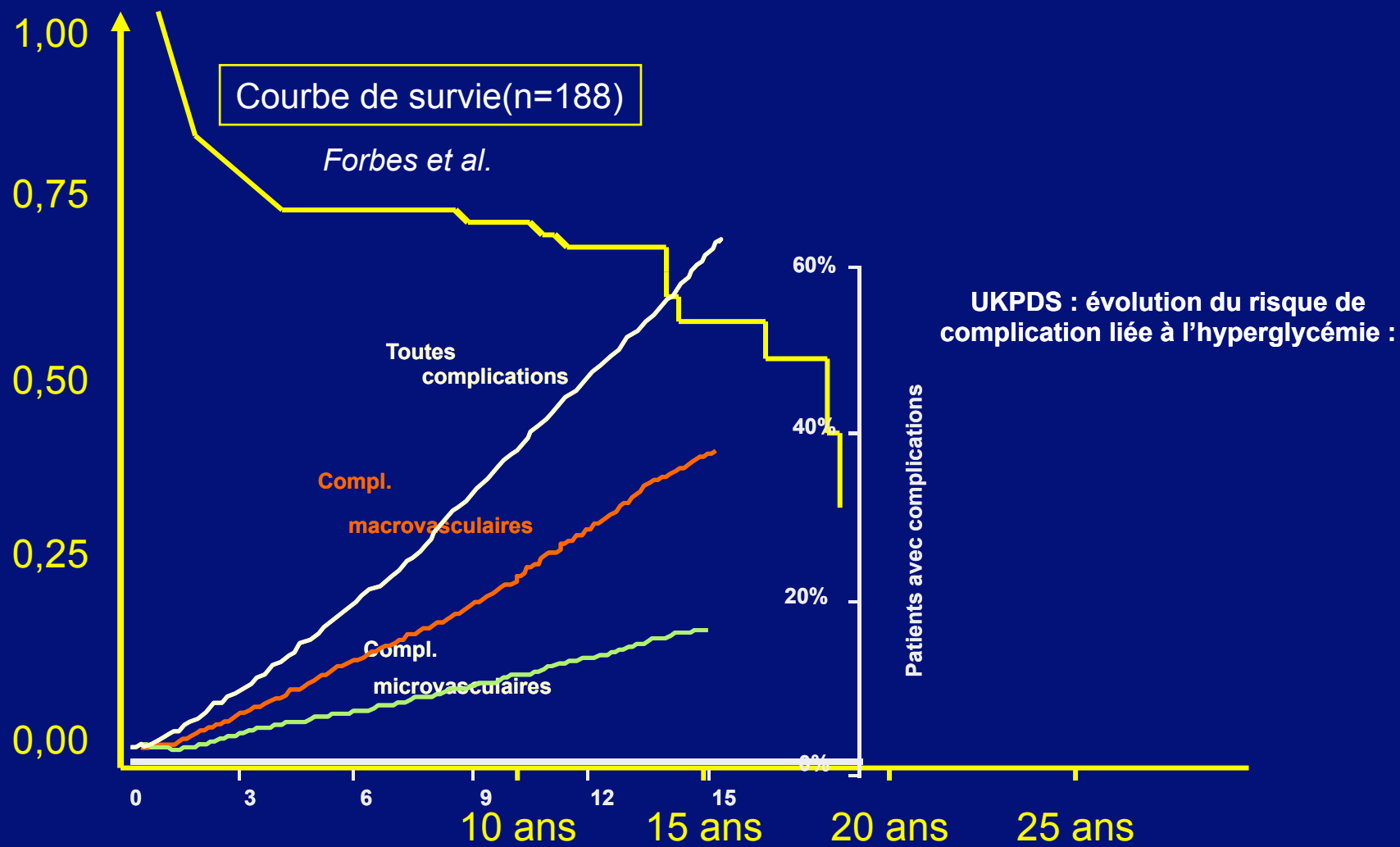
⇒ **NP**: recommandations ?

- Prise en charge recommandée si > 2 g (ASPEN-ESPEN)
- Glycémie toutes les 6 heures X 2j puis au moins 3/j

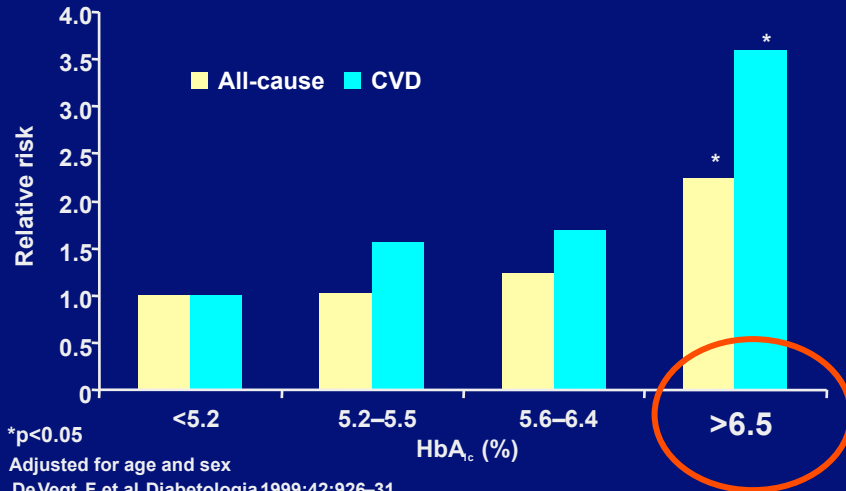
**Etudes : ↗ Risque de complications si sup à 1,4 g/l !!
objectif plus bas !!**

Manque d'étude prospective randomisée

Quels objectifs glycémiques à long terme ?



Risque relatif de mortalité en fonction du niveau d'HbA1c



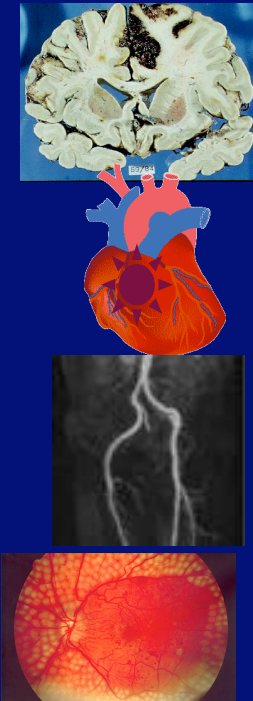
UKPDS-DCCT

10% AVC
5 /1000/an

25% d'IDM
17,4 /1000/an

12% Amputation

Rétinopathie



Hyperglycémie sous nutrition parentérale



↗ **HbA1c**

1 Etude 6 patients non diabétiques sous NP : HbA1c = 7,3 à 8,7 %

Mirtallo et al. JPEN 1983



↗ **Risque de complications chroniques ?**
Pas de donnée

Quels objectifs glycémiques à long terme ?

⇒ **Fixer un objectif d'HbA1c !**

Généralement : < 6,5 % (Rec. Europ) < 7% (ADA)

- À jeun : 0,80 – 1,30 g/l
- Pic Post-prandial : < 1,6 - 1,8 g/l (ADA et Rec Europ)

NP ⇒ situation post-prandiale prolongée

Objectif HbA1c

6% = glycémie moyenne à 1,2 g/l
7% = glycémie moyenne à 1,5 g/l

NPAD



10 à 12 heures
d'hyperglycémie prolongée

HyperG limitée à la NP

Objectif < 1,6 g/l

Diabète connu

Objectif + strict < 1,4 g/l

Comment traiter l'hyperglycémie ?

PAS EN ↘ LES APPORTS EN GLUCIDE
Eventuellement ↘ le débit

1) Insuline ou ADO ?

➤ Traitement de choix = **Insuline**

2) Quelle insuline ? Quel schéma insulinique ?

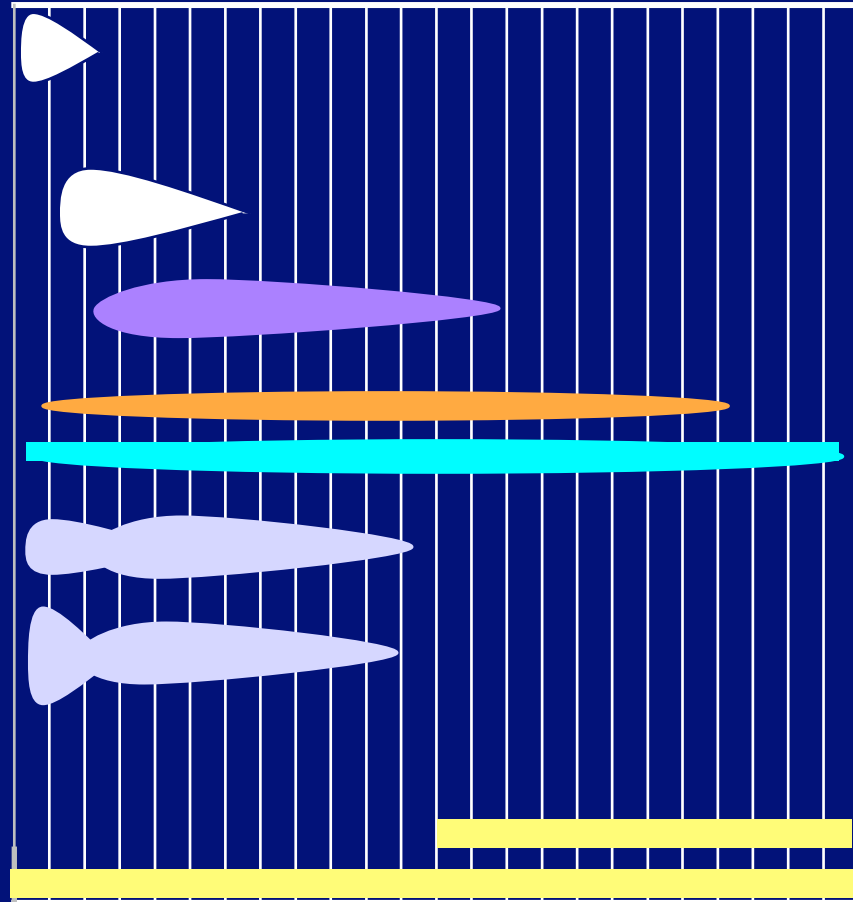
Les insulines

Humalog®(lispro)
Novorapide® (aspart)
Rapide (Umlin®)
Insulatard® - NPH
Levemir®
Lantus®
Profil 30®
Humalog Mix25®

Nutrition Parentérale

Moment de l'injection S.C.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 h



Objectifs :

Couvrir les besoins en insuline pendant la NA +/- repas

1) Insuline sous-cutanée couvrant la durée de passage de la NP

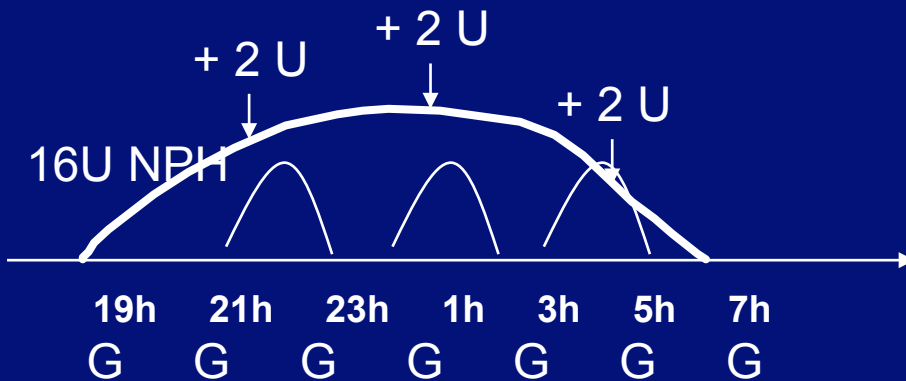
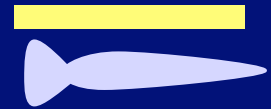
Comment adapter les doses ?

Dose initiale :

- 0,5 à 1 u/10g de glucose perfusé
- Surveillance glycémique toutes les 2 h
- Si $> 1,6$ g/l : dose de correction (+ 2U d'insuline analogue rapide)
- Additionner les doses pour le lendemain

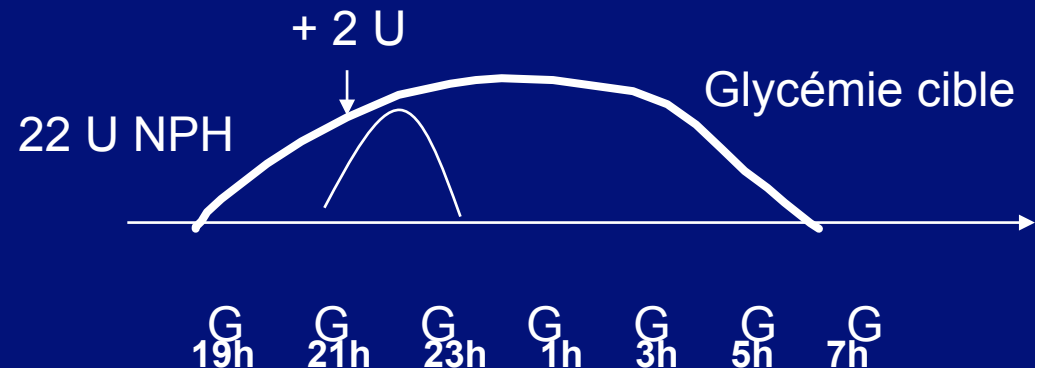
1 injection NPH ou mix (analogue /NPH)

7 h 12 h 19 h



Ce qui ne marche pas : « Sliding scale »
Glycémie \Rightarrow ~~dose d'insuline~~
Umpierrez et al. Diabetes Care 2007

Adaptation des doses : sur la glycémie en fin d'action de l'insuline



2) Insuline dans la poche: méthode validée ou à valider ?

- **Adsorption stable** : pas de relargage secondaire (?)
- **Biodisponibilité** = variable !!!

≈ 50% (adsorption poche, filtre, tubulures),

↳ 95%

- Adsorption variable selon le type de plastique, la T°,.....
- Fonction de la dose d'insuline
- Présence ou non de vitamines et oligo-éléments ++! !

↗ ↗ biodisponibilité **85 %** (Weber SS Am J Hospit Pharm 1979 , MA Christianson et al. JPEN, 2006)

- Les acides aminés: type et quantité
- Variable selon le type de poche
 - binaire/ternaire
 - selon le fabricant ? (présence de Zinc ??)

- Façon d'homogénéiser le mélange ?

•C Bélanger et al. *Pharmacothérapie Théorique* 2000
•Marcuard et al. *JPEN* 1990
•Valero et al. *Clin Nutr.* 1996
•Leahy et al. *Endocr Pract.* 2006

Avantages

- ↘ risque d'hypoglycémie en cas d'arrêt de la NP
- Apports constants d'insuline (?)
- Facilité pour le patient: évite une injection

**Analyse internet : protocole très utilisé en Amérique du nord X 40 ans
Etudes dans la littérature ??**

Long H et al. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2009 (article en chinois)

- Insuline sous cut vs insuline dans la poche = NS

Hongsermeier T et al. , JPEN 1993 : Etude non comparative de faisabilité,
nombre limité d'hypoglycémies, analyse des doses....

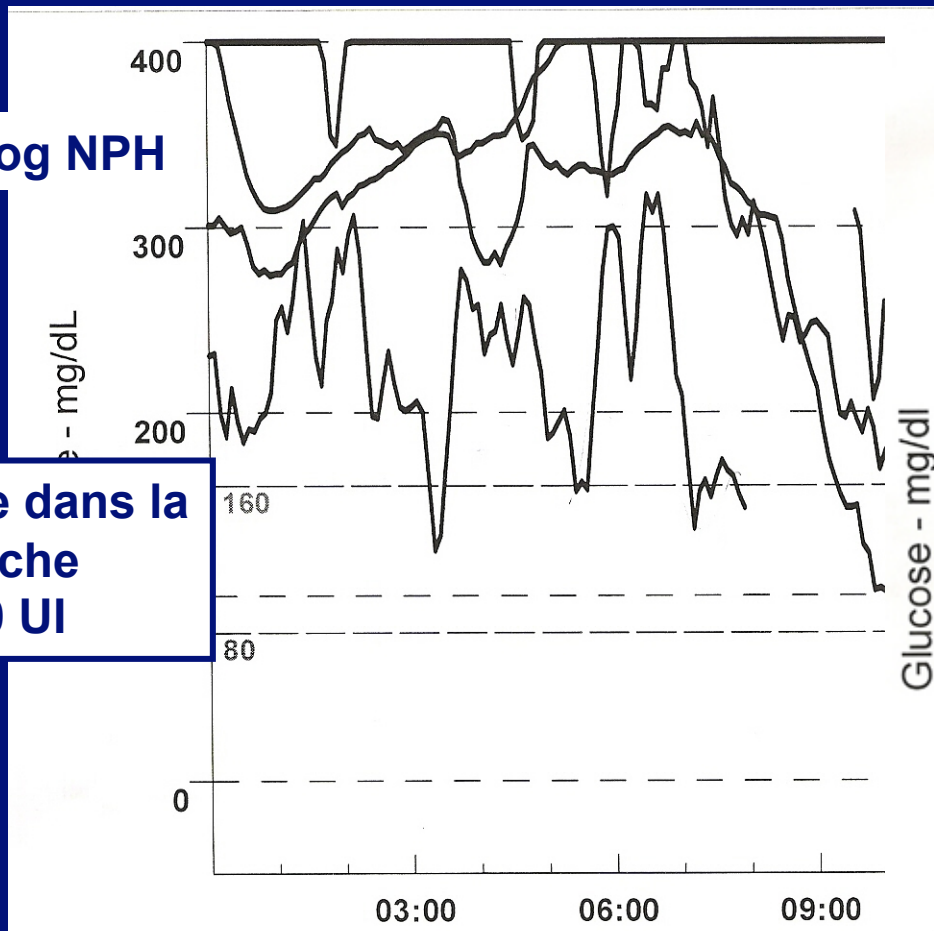
Insuline dans la poche et Fluctuations glycémiques :

- Patient diabétique, cirrhotique, séquelles de pancréatite aiguë
- NP 4 jours /semaine
- Mélange ternaire 240g glucose /13h # 5mg/kg/min
- Insuline dans la poche de nutrition parentérale

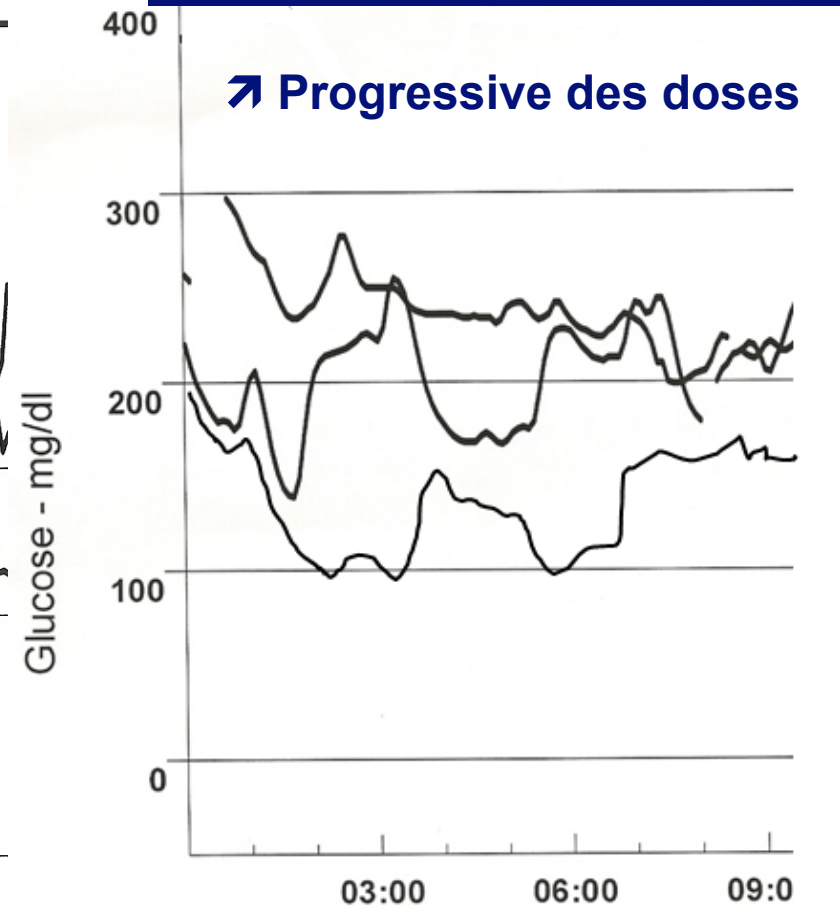


Humalog NPH

**Insuline dans la poche
40 UI**

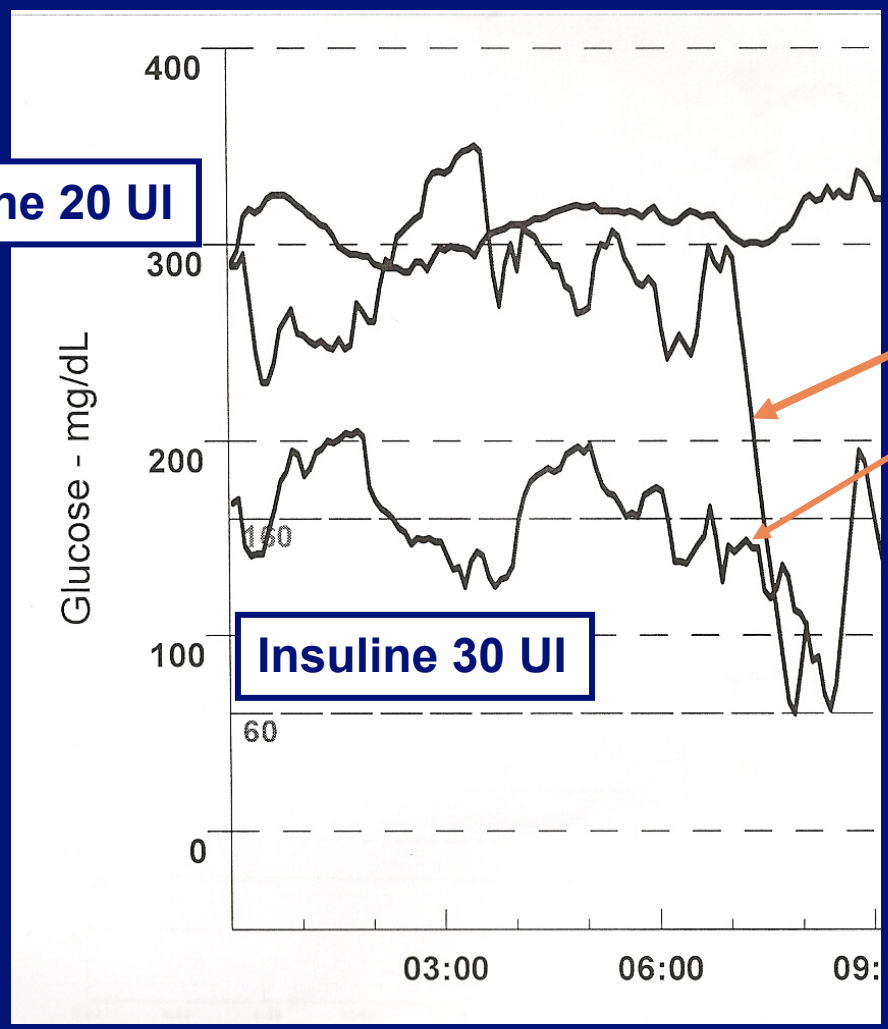


↗ Progressive des doses



Patient Diabétique, pancréatite chronique, tumeur gastrique
Traité par sulfamides hypoglycémiants
Mélange ternaire 1250 ml /12h
Glucose = 3,8 mg/kg/min

Insuline 20 UI



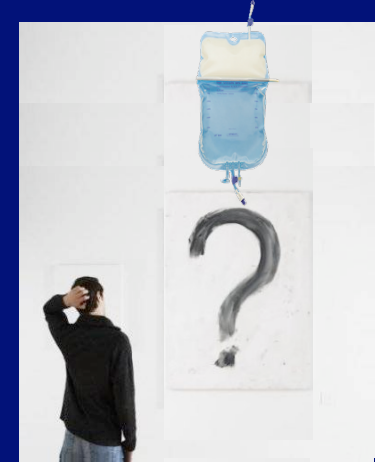
Arrêt de la poche
Avec pallier

Insuline 30 UI

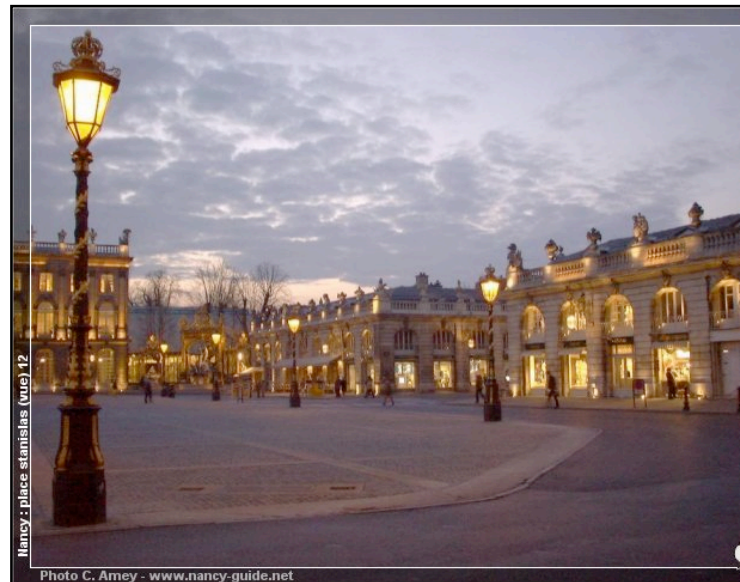
Conclusion

NPAD et hyperglycémie = des questions

- L'insulinothérapie dans la poche : oui mais... selon quelles modalités, quelles précautions...?
Absence d'étude validant la méthode
- Impact de la NP au long cours, de l'hyperglycémie sur l'HbA1c et les complications chroniques ?
Absence d'étude
- Quel objectif glycémique sous Nutrition Parentérale pour HbA1c < 6,5 – 7% : **< 1,6 g/l (?)**

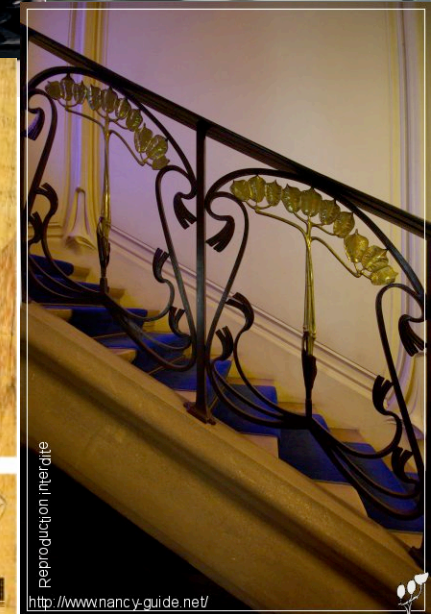


Je vous remercie



Nancy - place stanislav (vue) 12

Photo C. Amey - www.nancy-guide.net



Reproduction interdite

<http://www.nancy-guide.net/>

2) NE fractionnée : Adapter l'insuline à la durée de passage

Principe : 1 injection avant chaque poche

3 poches par jour



➤ **Passage rapide en gravité (< 2h)**

- Schéma : « basal bolus »
- ou 3 humalog mix 30 – 50

➤ **Passage sur > 4 h : schéma « classique »**

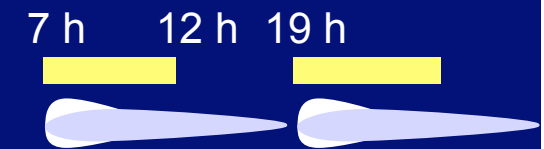
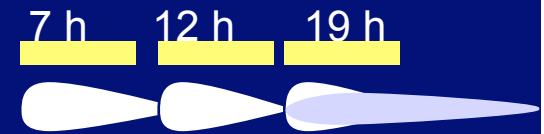
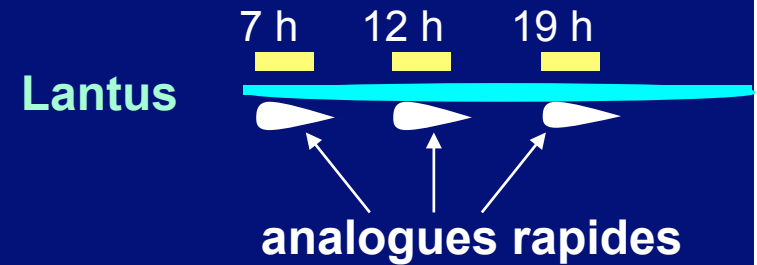
- 3 rapides ordinaires, 1 NPH (ou mix 30 – 50)

- 1 ou 2 poches par jour



➤ **1 ou 2 injections mélange d'insuline (rapide ou analogue /NPH)**

➤ **NP : alternative = Insuline dans la poche de NP ?**



1) NA continue au long court

1) Insuline voie veineuse ou dans la poche de NP

2) Insuline à longue durée d'action (24 H)

Glargine (Lantus®)



Lantus® Etude de Fatati *et al*, *acta Diabetologia*, 42, 2005

n =25 patients

+ Nutr parentérale

Equilibre correct en 7 jours (glycémie moyenne à 1,5 g/l)

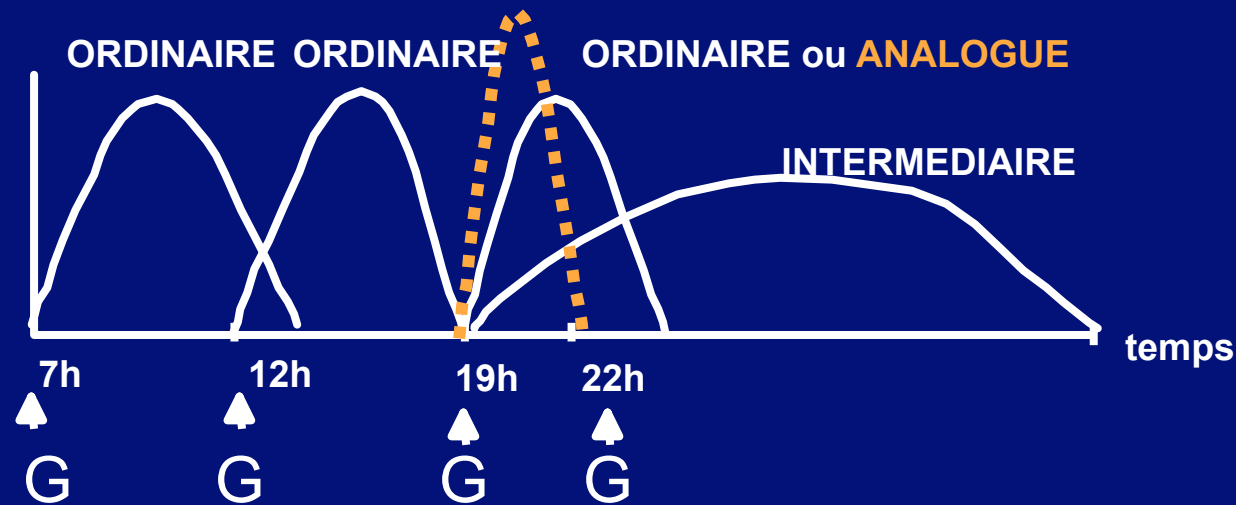
Précautions :

- Il faut être sûr que la nutrition soit poursuivie
- Lors de la 1ère administration + Ins rapide ou SE
- Adaptation sur la glycémie avant l'injection

1) Déterminer le « moins mauvais » schéma

- Balayage glycémique : pré et post-branchement
2 heures après et/ou toutes les 4 heures

2) Adaptation des doses



- f(glycémie cible)
- selon les objectifs glycémiques fixés
- éviter les « échelles insuline-glycémie »

Quel niveau de glycémie ? Quand traiter ?

DIMINUER LES APPORTS OU TRAITER L'HYPERGLYCEMIE ?

Différents protocoles hospitaliers (source Internet)

Hors réa :

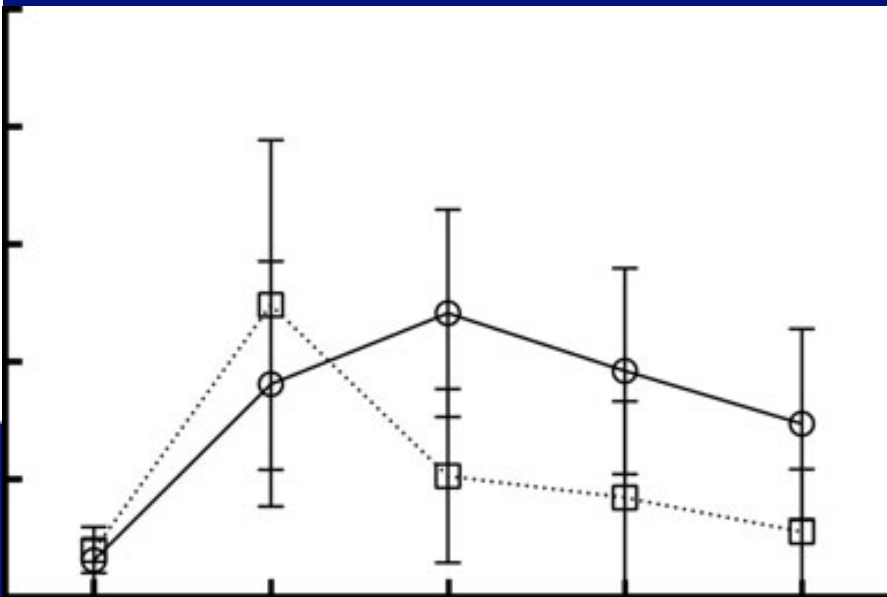
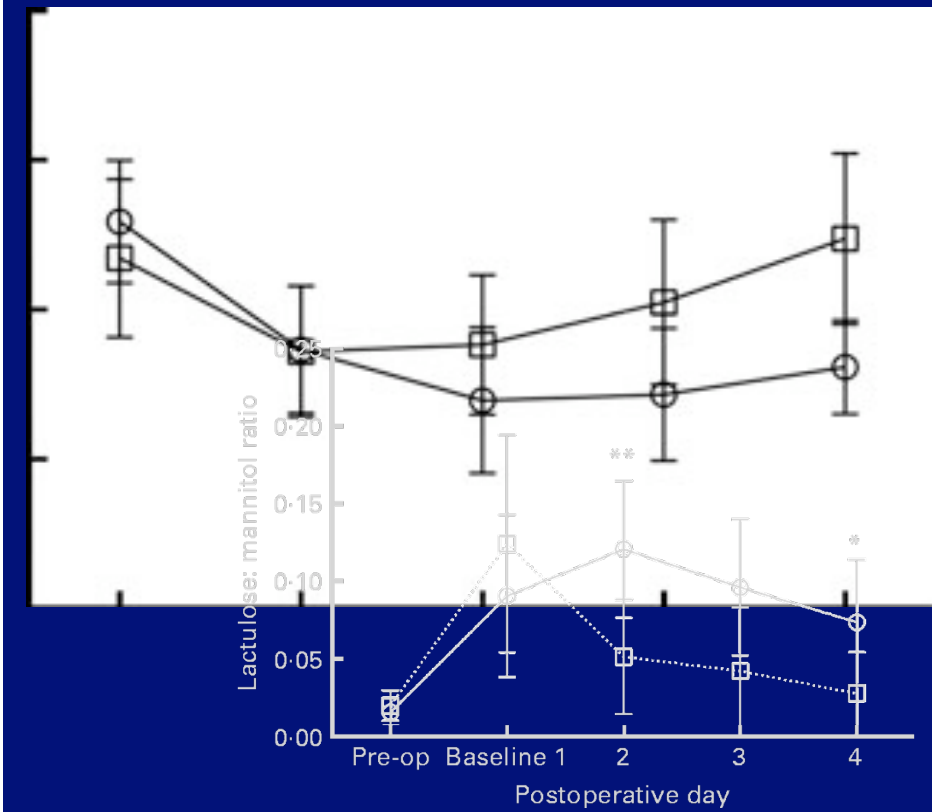
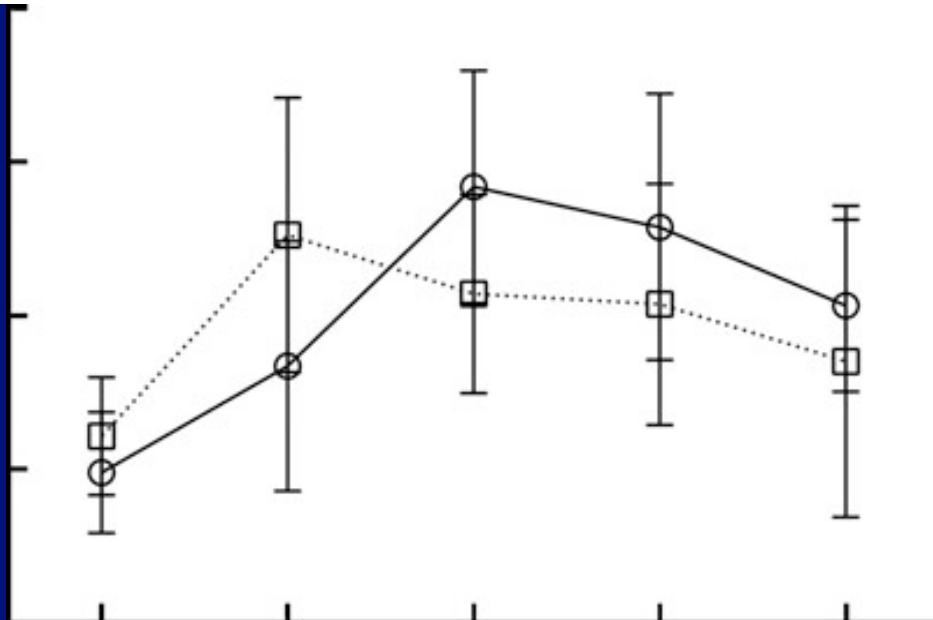
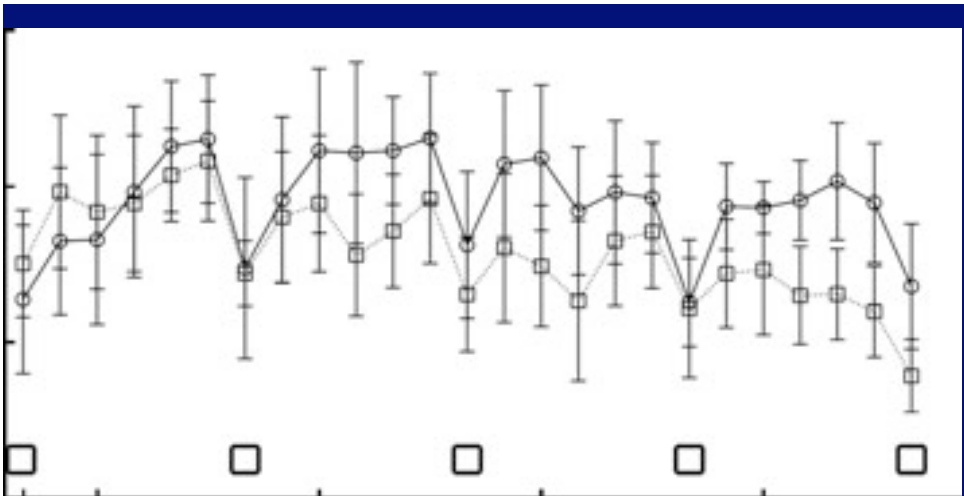
Insuline si $G > 2 \text{ g} - 1,8 \text{ g/l}$ - Risque si $> 1,2 \text{ g/l}$

- $> 1,40$

Insulinothérapie :

sliding scale: 40 ans d'utilisation = 40 ans d'échecs ⇔
« protocole physiologique »

Nutrition parentérale cyclique nocturne



Rappel

Glucose= substrat énergétique majeur

 Système nerveux central, moelle hématopoétique, GR, Reins

Besoins minimum= 100 – 150g/j

 Néoglucogénèse= glucose par le foie jamais à 0

Limite de l'utilisation du glucose :

 Limite de stockage = Glycogène

 Limite d'Oxydation

Au-delà des limites:

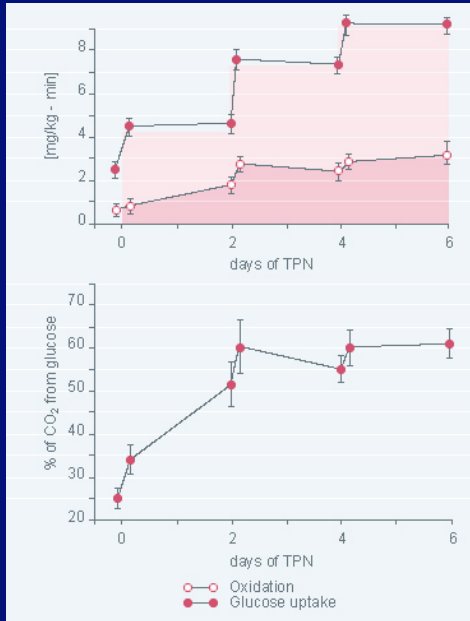
 -effets hyperglycémiant

 Lipogenèse de novo

Capacité maximale d'oxydation = 3-4 mg/kg/min
Utilisation max (voies non oxydatives) = 12-16 mg/kg/j

70 kg : 200 à 250 g/12 heures

Si + insuline (Clamp)



Si > capacité d'oxydation

Utilisation non-oxydative

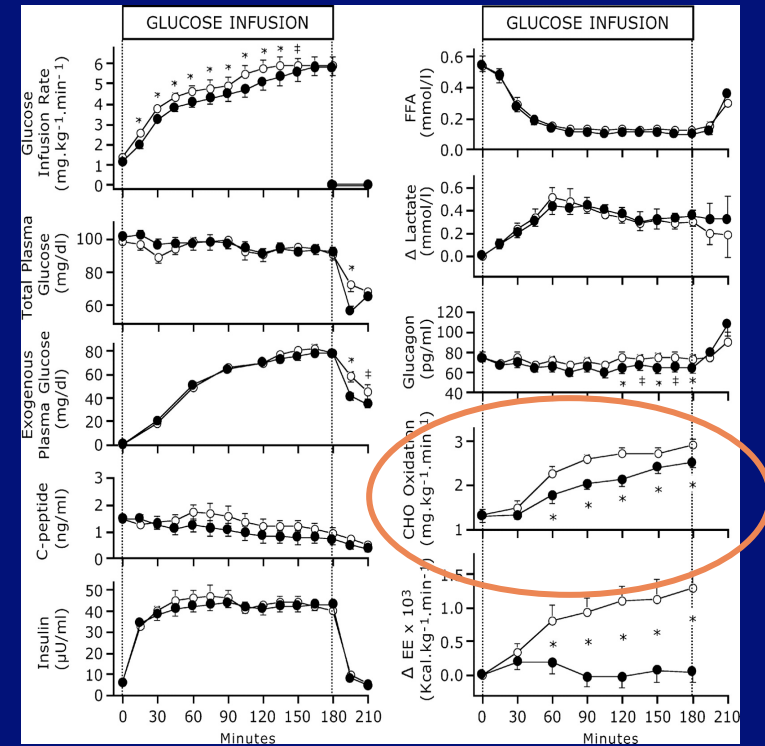
Glycogène

Voie des pentoses

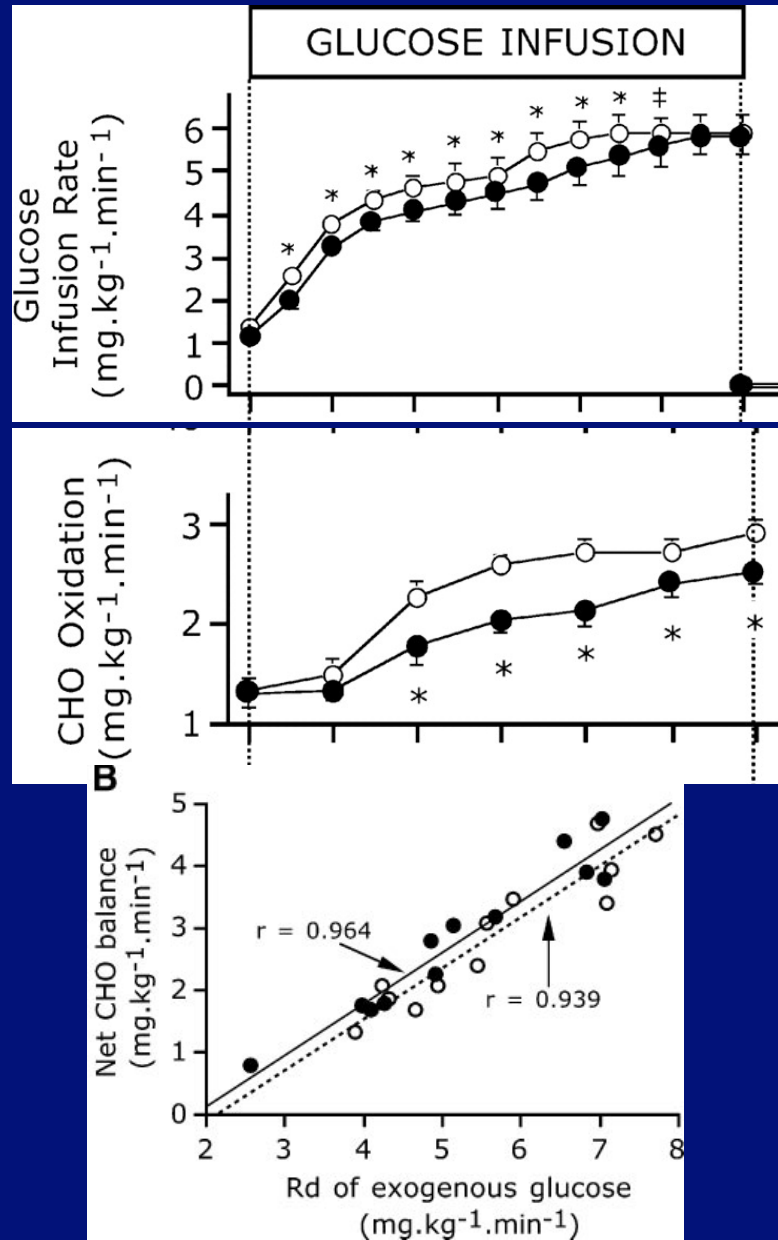
Lipogenèse *de novo* (foie)

stéatose hépatique

Synthèse de VLDL
= ↗ triglycérides



Clamp = débit d'insuline, perfusion on infusion de glucose pour maintenir la glycémie constante....



Infusion de glucose

Voie entérale > Parentérale

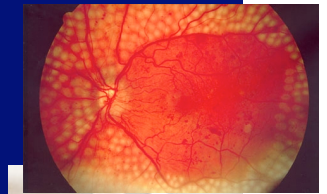
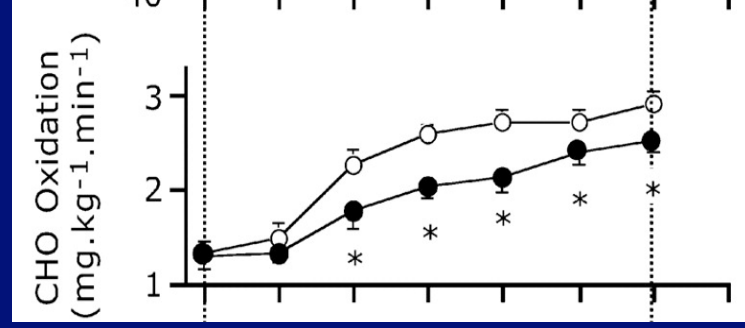
En entérale ?

↗ utilisation et du stockage ??
Effet « signal portal » favorisant le stockage et l'utilisation hépatique ?

NON

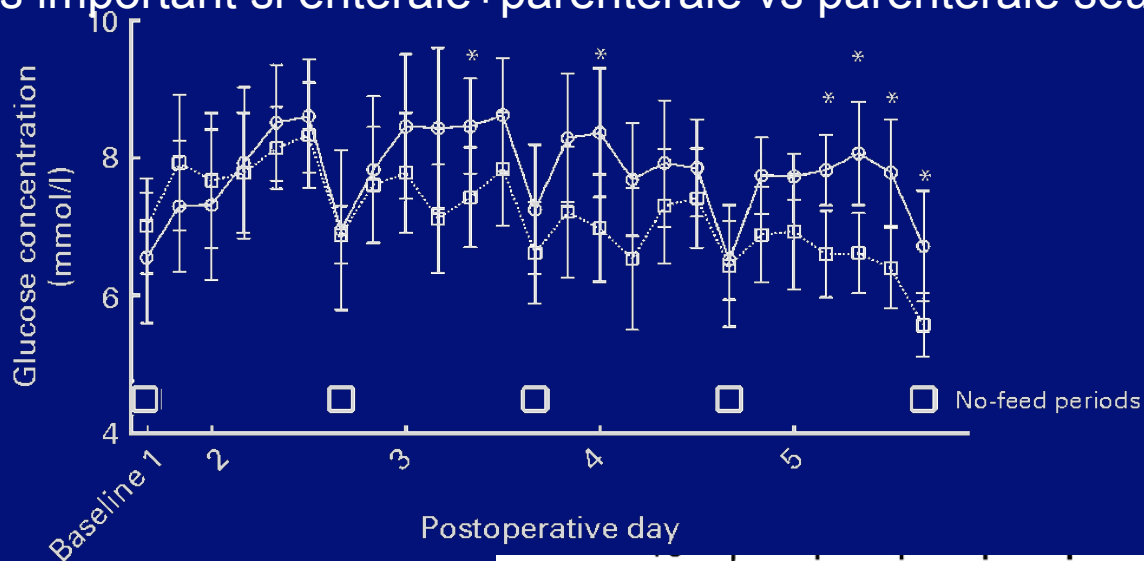
Différence essentiellement liée à l'utilisation du glucose par l'intestin

glucose labeled with [3-3H]- and [U-14C]glucose

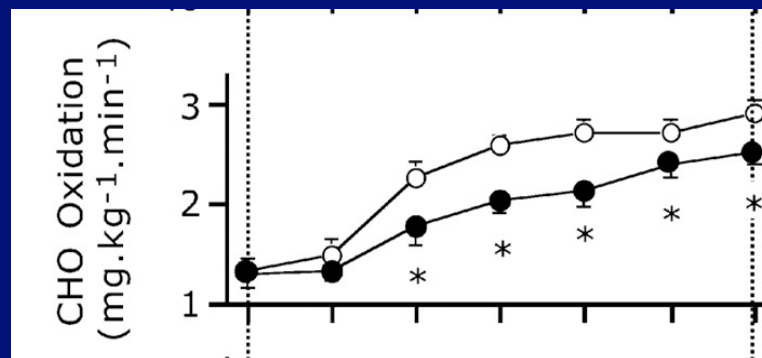
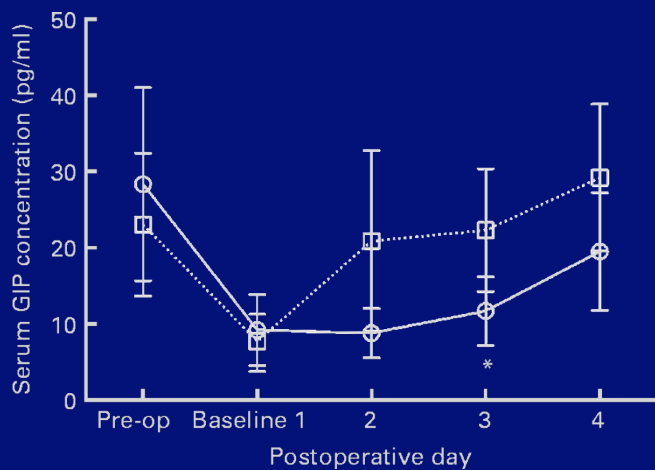


Effets sur la glycémie

Moins important si entérale+parentérale vs parentérale seule



Effet incrétine



The only predictor of hyperglycemia was a dextrose administration rate >4 mg/kg/min

In healthy volunteers the following data were obtained for the glucose turnover rate: 2.42 ± 0.11 mg/kg x min, glucose oxidation rate 1.34 ± 0.08 mg/kg x min, glucose clearance 3.04 ± 0.17 ml/kg x min, and glucose recycling 24.7% (about 0.6 mg/kg x min).

Under conditions of the euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp (insulin levels about 80 mU/l) the glucose turnover rate increased to 9-10 mg/kg x min

Critical Care Medicine:

November 2005 - Volume 33 - Issue 11 - pp 2507-2512

doi: 10.1097/01.CCM.0000186746.64572.8A

Clinical Investigations

Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and severity of hyperglycemia in surgical patients: A randomized, controlled trial

Ahrens, Christine L. PharmD; Barletta, Jeffrey F. PharmD; Kanji, Salmaan PharmD; Tyburski, James G. MD; Wilson, Robert F. MD; Janisse, James J. PhD; Devlin, John W. PharmD

J Clin Chem Clin Biochem. 1990 Aug;28(8):505-11.

Determination of glucose turnover and glucose oxidation rates in man with stable isotope tracers.

[Reinauer H,](#)

Arguments indirects:

1) Nutrition parentérale totale (WahCheug et al diabetes care oct 2005)

si glycémie moyenne $> 1,4$ g/l RR de complications = 4,1
(1,4–12,4) et RR de décès = et 10,9 (2,0-60,5)

si $> 1,65$ g/l

Complications RR = 4,3 (1,4–13,1)

RR de décès 3,4 (0,6-19,9)

Seuil de 2 g/l:

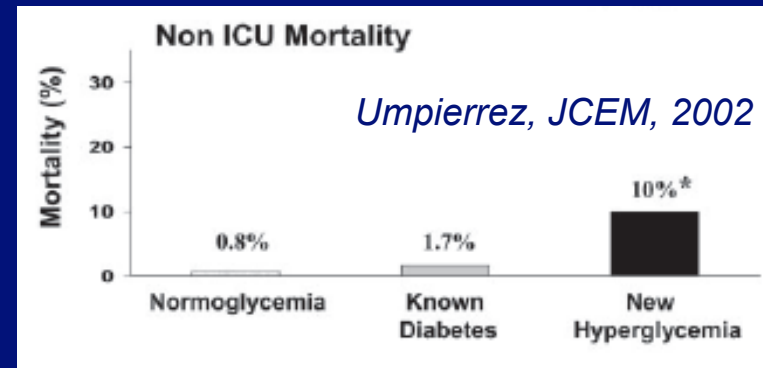
RR d'infection = 2,7

Infection sévère : 5,8,

Chir cardiaque (golden et zerr) :

RR en post op RR = 4,2

Si < 11 : baisse des infections : 2 % vs 0,8 % (furnary)



Autre : ↘ Immunité (glycation, phagocytose, adhésion des GB...)

Infections sur cathéter X 5 (Overett et al. J Am Coll Nut 1998)

Quels objectifs glycémiques à long terme ?

- **Objectifs stricts** réa, péri-opératoire, (post-infarctus ? AVC ?) :
0,8 – 1,10 g/l, pré et post-prandial
 - Diabète connu : objectifs antérieurs
- **Généralement** : < 7% (ADA) ; < 6,5 % (Rec Europ)
 - À jeun : 0,80 – 1,30 g/l
 - Post-prandiale : < 1,6 - 1,8 g/l (ADA et Rec Europ)
 - » Optimisés < 1,3 g/l, si plaie, neuropathie....
- **Sujets âgés, espérance de vie courte ou risques hypo** :
objectifs plus larges
 - HbA1c = 8%
 - À jeun : 1 – 1,50 g/l
 - Postprandial : 1,50 – 2, 50 g/l