

Diabetes-specific enteral nutrition formula in
hyperglycemic, mechanically ventilated,
critically ill patients: a prospective, openlabel,
blind-randomized, multicenter study

09/11/2015, Critical care

Baptiste CLAUDE

Séminaire DESC réanimation

05/06/2018

Introduction

- Données consensuelles : l'hyperglycémie et la variabilité glycémique en réanimation sont associées à un surrisque d'infections nosocomiales et à une surmortalité
- La nutrition entérale (NE) permet de réduire la variabilité glycémique (« Adjuvant à l'insuline »).
- Certaines formules de NE spécifiques au diabète permettent de réduire la variabilité glycémique, mais aucune étude n'a évalué leur impact clinique notamment infectieux

Question évaluée

- L'hypothèse est qu'une formule « diabétique » de nutrition entérale permet d'améliorer le contrôle glycémique et de réduire les infections nosocomiales chez les patients hyperglycémiques de réanimation

Type d'étude

- Essai contrôlé randomisé multicentrique ouvert
- Randomisation en 3 bras, stratification par centre
- Hypothèse de supériorité, analyse en intention de traiter
- Etude financée partiellement par le laboratoire espagnol Vegenat

Population étudiée

- Patients ventilés en état critique (APACHE >10) justifiant d'une nutrition entérale prolongée (>5jours) ayant une hyperglycémie dans les 48 premières heures suivant leur admission.
- 9 centres de soins intensifs médico-chirurgicaux espagnols, hôpitaux universitaires

Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans
- Séjour ≤ 48 heures lors de la randomisation,
- Ventilation mécanique, Durée NE attendue ≥ 5 jours
- Patients avec critères de diabète/hyperglycémie (selon l'ADA) : glycémie à jeun > 126 mg/dL ou > 200 mg/dL dans les 48h après l'admission.

Critères d'exclusion

- Contre-indications de la NE ou NE attendue <5 jours, Nutrition Parentérale
- APACHE II ≤ 10
- Diabète Insulinodépendant
- Insuffisance rénale aiguë ou chronique
- Insuffisance hépatique (bilirubine totale ≥ 3 mg/dL, Child-Pugh B-C)
- Espérance de vie ≤ 48 h, arrêt cardiaque
- Corticothérapie, immunosuppresseurs, hypolipémiants
- Grossesse, IMC ≥ 40

Matériel et méthode

- 04/2010 – 05/2012
- NE : 24h/24, 25 kcal/kg/j, dans les 48 h de l'admission
- Protocole d'insulinothérapie unique
- Objectif G 1,1 – 1,5g/L
- G plasmatique / jour. Moyenne et DS.
- G capillaire /1-4h : Moyenne quotidienne et DS
- Insuline : Calcul de dose quotidienne en UI

Matériel et méthode

- Groupe A : DIABA, Vegemat, 30 €/L (HP spécifique nouvelle génération) 367€
- Groupe B : ISOSOURCE PROTEINE FIBRE, Nestlé, 8€/L (HP standard), 70€
- Groupe C : GLUCERNA SELECT, Abbot, 26 €/L (HP ancienne génération) 318€
- A et C : plus de lipides et fibres, moins de carbohydrates
- Carbohydrates modifiés, MUFA, EPA et DHA

Table 1 Composition of enteral formulas per 100 kcal and per 100 ml

Nutritional information	DIABA HP*	ISOSOURCE PROTEIN FIBRA*	GLUCERNA SELECT*
Caloric density (kcal : ml)	1 : 1	1.4 : 1	1 : 1
Energy/volume	Per 100 kcal / per 100 ml	Per 100 kcal / per 100 ml	Per 100 kcal / per 100 ml
Protein (g)	5.7	5.00 / 7.00	5.00
	Casein 50 %	Casein 100 %	Casein 80 %
	Whey P + GMP 25 %		Soy P 20 %
	Vegetable P 25 %		
Carbohydrates (g)	8.2	10.93/15.3	7.46
	Modified maltodextrin (low dextrose equivalent and type IV resistant)	Standard maltodextrin Sucrose	Modified maltodextrin Fructose Maltitol
Fat (g)	4.4	3.79 / 5.3	5.44
Saturated (g)	1.1	1.00 / 1.4	0.45
Monounsaturated (g)	2.2	1.43 / 2	3.58
Polyunsaturated (g)	1.00	1.37 / 1.92	1.14
EPA + DHA (mg)	67.6	-	-
Fiber (g)	1.8	1.07 / 1.5	1.44
Soluble	1.4	0.5 / 0.7	0.21
Insoluble	0.4	0.57 / 0.8	1.23
Minerals			

Minerals

Calcium (mg)	80	53.5 / 75	70
Phosphate (mg)	75	53.5 / 75	65
Potassium (mg)	200	96.4 / 135	130
Sodium (mg)	70	60.7 / 85	94
Chlorine (mg)	70	107.1 / 150	125
Iron (mg)	1.1	0.79 / 1.1	1.3
Zinc (mg)	1.1	0.79 / 1.1	1.2
Copper (µg)	113	0.10 / 0.14	140
Iodine (µg)	10	8.57 / 12	11
Selenium (µg)	4.8	3.29 / 4.6	5
Magnesium (mg)	16	15.71 / 22	21
Manganese (mg)	0.15	0.16 / 0.22	0.35
Fluoride (mg)	0.12	0.11 / 0.16	0
Molybdenum (µg)	4.4	4.14 / 5.8	10
Chromium (µg)	2	2.86 / 4	8.5
Vitamins			
A (µg)	85	57.14 / 80	58
D (µg)	1.3	0.71 / 1	0.93
E (mg)	1.5	1.14 / 1.6	1.9
C (mg)	9.1	3.57 / 5	11
B ₁ (mg)	0.22	0.09 / 0.12	0.15
B ₂ (mg)	0.22	0.11 / 0.16	0.18

Table 1 Composition of enteral formulas per 100 kcal and per 100 ml (*Continued*)

B ₁₂ (µg)	0.32	0.26 / 0.36	0.3
Biotin (µg)	4	7.29 / 10.2	4
Pantothenic A. (mg)	0.8	0.31 / 0.44	0.75
K (µg)	5.2	5.71 / 8	10
Choline (µg)	37	-	43
Osmolarity (mOsm/L)	345	399	378

*P*protein, *GMP* glycomacropeptide, *EPA* eicosapentaenoic acid, *DHA* docosahexaenoic acid, *A* acid



Objectif principal

- Baisse des besoins insuliniques, baisse de la glycémie capillaire et plasmatique, baisse du taux d'infections nosocomiales,
- En pratique hypothèse principale (et calcul du nombre de sujet à traiter) : Réduction des besoins en insuline dans le groupe A versus les groupes témoins B et C (objectif G 1,1 – 1,5g/L)

Objectifs secondaires

- Baisse des infections nosocomiales (cathéter, bactériémie, PAVM, trachéo-bronchite, infection urinaire).
- Contrôle glycémique (glycémie capillaire et plasmatique, variabilité glycémique)
- Durée de ventilation mécanique, durée de séjour et mortalité à 28 jours et 6 mois.

Résultats

Table 2 Demographics and baseline clinical characteristics of the study population

VARIABLE	GROUP A (n = 52)	GROUP B (n = 53)	GROUP C (n = 52)
Age (years)	57 (43–70)	60 (45–71)	58 (46–68)
Male (N and %)	37 (71.1 %)	43 (81.1 %)	39 (75 %)
BMI (kg/m ²)	26 (24–29)	26 (24–28)	26 (24–27)
APACHE II	17 (14–23)	19 (15–22)	19 (16–23)
SOFA score	8 (6–14)	7 (5–12)	7 (4–12)
Calorie requirements (kcal/day)	1690.4 (384.9)	1707.1 (275.4)	1728.2 (309.2)
Start of EN (hours)	23.4(18.1–27.2)	25.1 (19.6–26.2)	26.7 (21.3–28)
Noninsulin-dependent diabetes (N and %)	11 (21.1 %)	7 (13.2 %)	12 (23 %)
HbA1c (%)	6.34 (1.38)	5.76 (0.95)	6.07 (1.39)
Capillary glucose level (mg/dL) ^a	148.8 (38.8)	149.9 (38.9)	151.5 (39.23)
Plasma glucose level (mg/dL) ^a	152.1 (54.6)	147.01 (55.93)	152.1 (57.12)
Insulinemia (μU/mL) ^a	21.59 (36.06)	17.39 (23.77)	19.15 (20.5)
C-peptide (ng/mL) ^a	4.61 (3.24)	4.49 (2.92)	4.27 (3.67)
HOMA2 IR	2.94 (4.19)	2.48 (2.76)	3.38 (2.37)
HOMA2 %B (β-cell)	102.6 (57.81)	110.5 (74.34)	96.55 (85.09)
HOMA2 %S	79.12 (75.2)	69.6 (48.7)	68.09 (66.9)
Infection (any source) (N and %)	13 (25 %)	15 (28.3 %)	8 (15.3 %)
Diagnostic group (N and %)			
Medical	32 (61.53 %)	36 (67.93 %)	30 (57.69 %)
Trauma	13 (25 %)	9 (16.98 %)	15 (28.85 %)
Surgery	7 (13.47 %)	8 (15.09 %)	7 (13.46 %)

Values are provided as mean (SD), median (Q₁–Q₃) and percentages (%)

N number, BMI body mass index, APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, EN enteral nutrition, HbA1c glycated hemoglobin, HOMA2 Homeostasis Model Assessment, IR insulin resistance, %S insulin sensitivity, %B beta cell function^aMeasured after fasting and without insulin infusion for at least 8 hours

Résultats

Table 4 Variables related to glycemic control

	GROUP A (n = 52)	GROUP B (n = 53)	GROUP C (n = 52)	p value
Administered insulin (IU/day)	19.1 (13.1)	23.7 (40.1) ^a	20.3 (30.1)	<0.05*
Plasma glucose level (mg/dL)	138.6 (39.1)	146.1 (49.9) ^a	143.9 (45.9)	<0.01*
Capillary glucose level (mg/dL)	146.1 (45.8)	155.3 (63.6) ^a	150.1 (41.9) ^{b,c}	<0.001 ^a <0.01 ^{b,c}
Mean capillary glycemia on ICU day 1 (mg/dL)	147.5 (40.2)	160 (55.5) ^d	145.6 (46.6)	<0.01*
Peak glucose level (mg/dL)	181.3 (52)	193.6 (74.6)	191.3 (65.8)	0.68
Number of capillary glycemia measurements	3605	3523	3557	0.57
Number of measurements per patient/day	5.7 (3.4)	5.81 (3.2)	5.46 (2.9)	0.56
Percentage of controls on 80–150 mg/dL	59 %	57.6 %	59.59 %	0.82
Hypoglycemia (50–80 mg/dL)	53 (1.48 %)	127 (3.63 %) ^d	44 (1.25 %)	<0.05*
Hypoglycemia (<50 mg/dL)	-	4 (0.11 %)	1 (0.02 %)	0.32
Capillary glucose SD	45.83	63.67 ^d	41.98	<0.01*
Glycemic lability index (ICU days 1–28)	0.58 (0.2–1.4)	0.71 (0.3–1.9) ^d	0.44 (0.2–1.2)	<0.05*
Glycemic lability index (ICU days 1–7)	0.27 (0.1–0.7)	0.6 (0.2–1.2) ^d	0.27 (0.2–0.8)	<0.05*
Glycemic variability SD (mg/dL) (ICU days 1–28)	33.6 (18.4)	49.1 (21.5) ^a	41.1 (9.3)	<0.01*
Glycemic variability SD (mg/dL) (ICU days 1–7)	43.2 (4.9)	68.5 (13.5) ^d	42.5 (2.7)	<0.01*
Glycemic CV (%) (ICU days 1–28)	27.9 (5.8)	32.4 (11.2)	27.8 (5.2)	0.13
Glycemic CV (%) (ICU days 1–7)	28.3 (1.9)	42.6 (8.2) ^d	28.4 (2.1)	<0.001*

Values are provided as mean (SD) and percentages (%). Asterisks indicate statistical significance
IU, international units, *ICU* intensive care unit, *SD*, standard deviation, *CV* coefficient of variation

^aDifference group A vs. group B

^bDifference group B vs. group C

^cDifference group A vs. group C

^dDifference group B vs. groups A and C

Résultats

Table 5 Acquired infectious complications

	GROUP A (n = 52)	GROUP B (n = 53)	GROUP C (n = 52)	p value
Number of infected patients	18/52 (34.6 %)	23/53 (43.4 %)	23/52 (44.2 %)	0.54
Odds ratio	1.4 (0.6–3.1) ^a 1.4 (0.6–3.3) ^b		1.03 (0.4–2.2) ^c	
Infectious complication incidence rate / % treatment days	22/546 (4.03)	24/470 (5.11)	24/505 (4.75)	0.51
Catheter-related bloodstream infection	1/52 (1.92 %)	1/53 (1.89 %)	2/52 (3.85 %)	0.53
Primary bloodstream infection	3/52 (5.77 %)	1/53 (1.89 %)	3/52 (5.77 %)	0.25
UTI	1/52 (1.92 %)	1/53 (1.89 %)	1/52 (1.92 %)	1.00
Tracheobronchitis incidence rate / 1000 ventilator days	7/460 (15.2) ^{*a}	10/392 (25.5)	7/424 (16.5) ^{*c}	<0.01 [*]
VAP incidence rate / 1000 ventilator days	8/460 (17.3) ^{*a}	10/392 (25.5)	6/424 (14.1) ^{*c}	<0.05 ^{*a} < 0.01 ^{*c}

Values are provided as percentages (%) and incidence rate. Asterisks indicate statistical significance

UTI urinary tract infection, VAP ventilator-associated pneumonia

^aDifference group A vs. group B

^bDifference group A vs. group C

^cDifference group B vs. group C

Résultats

Table 7 Other clinical outcomes

	GROUP A (n = 52)	GROUP B (n = 53)	GROUP C (n = 52)	<i>p</i> value
Days on insulin treatment	7.1 (2.8)	7.9 (3.2)	7.7 (3.9)	0.41
Days on enteral nutrition	10.5 (7.1)	8.8 (6.7)	9.7 (7.4)	0.39
Days on mechanical ventilation	7 (4–13)	6 (2–11)	6 (3–12)	0.53
ICU stay (days)	13 (9–20)	12 (7–21)	11.5 (7.5–18)	0.42
Hospital stay (days)	27 (18–50)	25 (17–51)	30.5 (14–46.5)	0.98
28-day mortality (N and %)	11 (21.1 %)	10 (18.87)	13 (25 %)	0.73
6-month mortality (N and %)	16 (30.7 %)	20 (37.74)	18 (34.62)	0.71
Δ SOFA	−0.37	−0.28	−0.33	0.42
Δ Triglycerides	+0.02	−0.21	+0.12	0.18
Δ HOMA2 IR	−0.17	−0.01	−0.22	0.76
Δ HOMA2 % S	+0.17	+0.09	+0.12	0.89
Δ HOMA2 β-cell	+0.21	+0.12	+0.09	0.81

Values are provided as mean (SD), median (Q₁–Q₃) and percentages (%)

ICU intensive care unit, *N* number, Δ delta baseline-ICU discharge, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, HOMA2, Homeostasis Model Assessment, IR insulin resistance, %S insulin sensitivity, %B beta cell function

Aucune autre différence

Commentaires

- Formules spécifiques de nutrition entérale : Variabilité glycémique moindre, réduction des besoins en insuline, effet précoce et prolongé (jusqu'à 28 jours), plus important dans la première semaine
- Concordant avec les données retrouvées dans la littérature
- Moins d'infections pulmonaires avec les formules spécifiques (à confirmer avec un effectif supérieur)
- Les auteurs recommandent une formule spécifique durant la première semaine
- Mais l'étude est insuffisante en raison du bénéfice clinique incertain
- Quant à la formule de nouvelle génération, la seule différence est une glycémie capillaire moyenne plus basse, et son utilisation ne paraît pas justifiée

Points forts

- Etude positive : baisse des besoins en insuline avec une formule spécifique, baisse de variabilité glycémique (résultat cohérent avec la littérature)
- Première étude prospective retrouvant un lien entre formule de nutrition entérale et risque infectieux
- Résultats intéressants avec un petit effectif
- Validité externe (étude multicentrique)

Points faibles

- Ouvert : diagnostic des complications infectieuses biaisé ?
- Glycémie capillaire et lecteur glycémique portable (prélèvement artériel recommandé)
- Non prise en compte des apports glucidiques parentéraux
- Effectif réduit ne permettant pas d'étudier un impact clinique de façon fiable
- Nouvelle formule sans bénéfice : ce résultat était-il prévisible ?

Implications et conclusions

- Il faut probablement continuer à s'intéresser à l'utilisation des formules de nutrition spécifique comme « adjuvant à l'insulinothérapie » en réanimation
- Leur bénéfice clinique reste toutefois à démontrer avant de les recommander
- Une étude en aveugle, de plus grande envergure comparant la formule spécifique ancienne génération à la formule standard permettrait de conclure

Merci aux étudiants et aux
organiseurs