



**Farmacia
HOSPITALARIA**
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total

Predictive factors of hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition

Teresa García Martínez¹, Belén Montañes Pauls¹, Ana María Vicedo Cabrera², Carla Liñana Granell¹, Raul Ferrando Piqueres¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana. ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.

Autor para correspondencia

Teresa García Martínez
Hospital General Universitario de Castellón,
Avenida Benicàssim s/n. CP: 12004.
Castellón de la Plana. España.

Correo electrónico:
garciamartinez.t@gmail.com

Recibido el 1 de marzo de 2017;
aceptado el 28 de julio de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10784

Resumen

Objetivo: Conocer aquellos factores predictivos de hiperglucemia que orienten al diseño de una nutrición parenteral de inicio que nos permita evitar posteriores complicaciones asociadas a la misma.

Métodos: Se diseñó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron los pacientes adultos hospitalizados con nutrición parenteral total por vía central con al menos 48 horas de duración; se realizó un seguimiento nutricional y farmacoterapéutico según la práctica habitual; se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y relacionadas con la nutrición y la farmacoterapia.

Resultados: Se incluyeron 58 pacientes, se intervino con restricción de glucosa en 28 pacientes (48,3%). Esta intervención se asoció de manera estadísticamente significativa a glucemia elevada previa a la nutrición parenteral (OR: 1,38; IC 95% 1,11-1,73, p=0,004) e IMC (OR: 1,29; IC 95% 1,05-1,58, p=0,014), siendo más frecuente la intervención en los pacientes con IMC>25 (sobrepeso y obesidad) (OR: 10,00; IC 95% 1,15-86,95, p=0,037).

Conclusiones: Los valores de glucemia previos a la nutrición parenteral, la diabetes y los valores de IMC>25 son predictores de hiperglucemia; por tanto, una temprana intervención para prevenir y corregir la hiperglucemia podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con nutrición parenteral.

Abstract

Objective: To know those predictive factors of hyperglycemia that could guide us the design of a parenteral nutrition and it could avoid later complications associated with it.

Methods: A prospective observational study was designed; adult hospitalized patients who received total parenteral nutrition at least 48 hours were included. Nutritional and pharmacotherapeutic follow-up were performed according to usual practice. Variables collected included demographic, clinical, analytical and nutrition and pharmacotherapy.

Results: Fifty-eight patients were included, with 28 patients (48.3%) with glucose restriction. This intervention was statistically associated with elevated glycemia prior to parenteral nutrition (OR: 1.38, 95% CI 1.11-1.73, p=0.004) and BMI (OR: 1.29, 95% CI 1.05-1.58, p=0.014), with more frequent intervention was in patients with BMI>25 (overweight and obese) (OR: 10.00; 95% CI 1.15-86.95, p=0.037).

Conclusions: Pre-parenteral glycemic values, diabetes and BMI values>25 are predictors of hyperglycemia, so a early intervention to prevent and correct hyperglycemia may improve clinical outcomes in patients with parenteral nutrition.

PALABRAS CLAVES

Nutrición parenteral; Hiperglucemia; Factores de riesgo; Índice de masa corporal; Diabetes; Glucosa.

KEYWORDS

Parenteral nutrition; Hyperglycemia; Risk factors; Body mass index; Diabetes; Glucose.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

La nutrición parenteral (NP) mantiene un adecuado estado nutricional, importante para mejorar el pronóstico de la enfermedad y mantener el sistema inmunitario competente^{1,2}. Los efectos beneficiosos de la NP están bien establecidos pero algunos estudios cuestionan su seguridad por los riesgos de complicaciones derivadas, como la hiperglucemia, cuya incidencia varía según bibliografía del 10 al 88%^{1,3-6}.

La NP se asocia a una mayor frecuencia de hiperglucemia y de necesidades de insulina⁷ debido a que la glucosa en la NP pasa directamente a la circulación periférica alcanzando niveles sistémicos elevados pero se mantienen bajos en la circulación portal³. Por otro lado, se incrementan las rutas metabólicas (gluconeogénesis y glucógenolisis) mediadas por regulación hormonal y citoquinas proinflamatorias^{2,8}. Como consecuencia de ello, se produce una hiperglucemia mantenida junto a una hiperinsulinemia y diversos efectos secundarios tales como hiperosmolaridad, glucosuria, exceso de CO₂, disfunción hepática, etc.³.

En los pacientes críticos es común el desarrollo de hiperglucemia secundaria al estrés y al estado hipermetabólico en el que se encuentran debido a la lesión aguda³. Algunos pacientes no críticos, incluso sin tener antecedentes de diabetes mellitus (DM) ni intolerancia a la glucosa, responden a la NP con hiperglucemias muy severas; esto implica posteriormente la corrección con insulina rápida y la modificación de la fórmula de NP lo antes posible⁹.

La hiperglucemia es una complicación común e indeseable de la NP, y constituye un buen marcador de resultados, morbilidad y mortalidad^{1,4,6,10-13}. Los niveles elevados de glucosa en sangre implican complicaciones graves como infecciones, sepsis, fallo renal o fallo respiratorio⁴.

La fórmula de la NP proporciona glucosa de manera continua y, por ello, los niveles más altos de glucosa en la NP se relacionan con mayor hiperglucemia¹⁴. Por este motivo, se deben garantizar los aportes adecuados de hidratos de carbono e insulina⁷ a cada paciente, teniendo en cuenta que los requerimientos nutricionales en estado hipercatabólico son mayores⁸.

La restricción de los aportes de glucosa en la NP es una de las posibles estrategias para el control de la glucemia en pacientes con NP y la que se realiza en nuestro ámbito, pero existen otras estrategias estudiadas aunque sin estudios concluyentes como, la combinación de NP y nutrición enteral, el retraso del inicio de la NP, la adición de glutamina, como o el empleo de determinadas emulsiones lipídicas a la fórmula de NP, etc¹⁵.

Seguindo las recomendaciones de las sociedades científicas, el aporte de glucosa como sustrato energético se ajustará para mantener los valores de glucemia por debajo de 150 mg/dl, con aporte exógeno de insulina necesario^{16,17}. Los valores superiores a 180 mg/dl estarían relacionados con peores resultados clínicos^{8,11,12}. Todo ello refuerza la necesidad de conseguir un control estricto de la glucemia ya que está asociado a un menor riesgo de complicaciones en pacientes hospitalizados⁹.

Los niveles previos de glucemia pueden orientar a iniciar una terapia restrictiva de glucosa en pacientes con DM, sin embargo en otros pacientes que no son diabéticos y desarrollan hiperglucemia no se suelen realizar restricciones de inicio. Conocer los factores predisponentes previos al inicio de la NP, permitiría adaptar la fórmula de NP inicial de manera individualizada a cada paciente minimizando el riesgo de hiperglucemia y sus consiguientes complicaciones⁹.

El objetivo principal del estudio es conocer aquellos factores predictivos de hiperglucemia. Los objetivos secundarios son comparar los pacientes en los que se intervino (reducción de glucosa en la NP) con los que no se intervino y determinar qué factores están asociados a mayor eficacia de esta intervención.

Métodos

Se diseñó un estudio prospectivo observacional durante un periodo de seis meses (noviembre 2015 a abril 2016) donde se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes adultos hospitalizados (críticos y no críticos) que recibían NP total por vía central durante al menos 48 horas de duración. Los pacientes incluidos fueron seguidos desde inicio de NP hasta la suspensión, inicio de NE o tolerancia oral.

Recogida de datos

Los datos recogidos durante el estudio fueron:

Variables demográficas: sexo, edad, peso, índice de masa muscular (IMC) calculado por la fórmula peso (kg)/(talla (m))².

Variables clínicas:

- Historia clínica: diabético insulinodependiente o no, creatinina previa, comorbilidades de base (hipertensión, dislipemia, problemas cardíacos, EPOC).
- Motivo de indicación de la NP (complicación de neoplasia del tracto digestivo, postoperatorio de cirugía abdominal, hemorragia digestiva, deterioro clínico por sepsis, intolerancia oral por enfermedad hepática o intolerancia oral por otros motivos).
- Enfermedad médica o quirúrgica.
- Estancia o no en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Nutrición y farmacoterapia:

- Tipo de NP administrada (cantidades de glucosa, proteínas y lípidos medias administradas (g/kg/24h)).
- Gasto energético basal (GEB) (Kcal/24h), Kcal de la NP administrada (Kcal/24h) y relación entre ambas (porcentaje).
- Necesidad de insulina durante la NP: si (subcutánea o intravenosa) o no.
- Días hasta aparición de hiperglucemia.
- Duración de la NP (días).

Variables analíticas:

- Glucemia previa a la NP (mg/dl)*.
- Glucemia media diaria durante la NP*: se calcula la media diaria de las concentraciones de glucemia tomadas cada 8 horas.
- Días hasta normalización de la glucemia tras la restricción de glucosa.

*Se consideró hiperglucemia cuando los valores de glucemia plasmática fueron superiores a 150mg/dl.

Protocolo de intervención nutricional

El seguimiento de los pacientes con NP se realizó en base al protocolo habitual que se describe a continuación.

Tras indicación de NP, se calculó la fórmula de NP total en función de las necesidades calóricas y clínicas de cada paciente mediante la estimación del gasto energético basal propuesta por Harris-Benedict (HB). Las fórmulas con restricción de glucosa se instauraron desde el inicio en los pacientes con DM:

- Fórmulas D1** (restricción de 50 g de glucosa de sus necesidades nutricionales),
- Fórmulas D2** (restricción de 100 g de glucosa de sus necesidades nutricionales).

El Servicio de Farmacia realizó el seguimiento diario de los pacientes con NP, teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- En cualquier caso, los valores mínimos de glucosa de las fórmulas fueron 100 g diarios.
- En pacientes diabéticos, se inició la NP con una fórmula restringida de 100 g de glucosa (**Fórmula D2**).
- Se realizaron glucemias digitales (glucómetro capilar) cada 8 horas desde el inicio de la NP.
- Si la restricción de glucosa es mantenida en el tiempo, se compensaron las Kcal diarias con lípidos.

Los ajustes de glucosa en la NP se realizaron según el protocolo vigente elaborado por el Servicio de Farmacia y el Servicio de Endocrinología (figura 1). El modo de actuación consistió en el ajuste diario de la cantidad de glucosa en la fórmula de NP en función de las glucemias registradas en las 24 horas previas (valores de glucemias digitales):

- Si se observaron tres glucemias consecutivas superiores a 150 mg/l o dos superiores a 180 mg/l se redujo 50 g de glucosa diariamente hasta un mínimo de 100 g de glucosa en la NP.
- Si posteriormente continuó con valores elevados de glucemia, se añadió insulina en la NP (la cantidad fue dos terceras partes de la insulina rápida administrada el día anterior según los resultados de la escala móvil).

Las fórmulas de NP que se prepararon fueron estandarizadas según los gramos de proteína y glucosa; y contienen de inicio la misma cantidad de lípidos, micronutrientes y electrolitos. Éstas fueron la base de la prescripción y preparación de la NP, y se utilizaron como modelo para modificar el ajuste a los requerimientos individuales de cada paciente según su evolución clínica y analítica diaria.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características individuales de los pacientes, tanto en la muestra total como por grupos de intervenidos (pacientes a los que se ha realizado reducción de glucosa o adición de insulina en la NP según protocolo de la figura 1) y no intervenidos. Se estimó la media, desviación estándar, valor máximo y mínimo de las variables cuantitativas, mientras que las variables cualitativas o discretas se describieron a través de su frecuencia absoluta (N) y relativa (%) en toda la muestra. Se realizó un análisis de regresión logística univariante para identificar qué características individuales estaban asociadas a la intervención. Se estimó en cada caso el odds ratio de la intervención y su intervalo de confianza al 95%, y el correspondiente p-valor (Test de Chi cuadrado). Para este análisis se decidió excluir a los pacientes diabéticos ya que por protocolo condicionan la intervención. En un segundo paso, se quiso determinar qué factores individuales estarían asociados a una mayor eficacia en la intervención. Para ello se realizó un análisis de regresión de Cox en el que se consideró el tiempo desde la intervención hasta la estabilización como escala temporal y la estabilización como resultado final. Se estimó el hazard ratio, su intervalo de confianza al 95%, y el correspondiente p-valor (Test de Chi cuadrado). Se ajustó por la variable de diabetes en el modelo. Se utilizó el programa estadístico STATA (versión 11).

Resultados

Se incluyeron 58 pacientes con NP en los que se realizó un seguimiento nutricional y farmacoterapéutico según la práctica habitual. Las NP de los 58 pacientes se administraron por vía central, con perfusión continua de 24 horas (no cíclica). Los aportes medios ($\pm$ desviación estándar) de hidratos de carbono fueron 2,2 ($\pm$ 0,8) g/kg/día, los aportes de proteínas fueron 0,9 ($\pm$ 0,3) g/kg/día y de lípidos fueron 0,8 ($\pm$ 0,3) g/kg/día. El GEB medio fue 1402,27 ($\pm$ 273,24) kcal/día, siendo las Kcal diarias medias aportadas de 20kcal ($\pm$ 7) /kg/día, lo que supuso el 99,7% del GEB para cada paciente calculado por HB. Todas las fórmulas se suplementaron con vitaminas y oligoelementos. La media de seguimiento fue 12 días (2-51 días). La aparición de la hiperglucemia en pacientes diabéticos fue al primer día de administración de la NP, mientras que a los pacientes no diabéticos la hiperglucemia se produjo de media a los 2,3 días (1-10 días).

Un 77,5% (45 pacientes) no estaba diagnosticado de diabetes, sin embargo durante el seguimiento el 40% (18 pacientes) presentó hiperglucemia. Se intervino en todos los pacientes diabéticos, a excepción de tres pacientes que presentaban glucemias previas a la NP de 120 mg/dl, y se decidió no restringir la glucosa a 100 g. La tabla 1 muestra todas las variables recogidas de los 58 pacientes incluidos en el estudio.

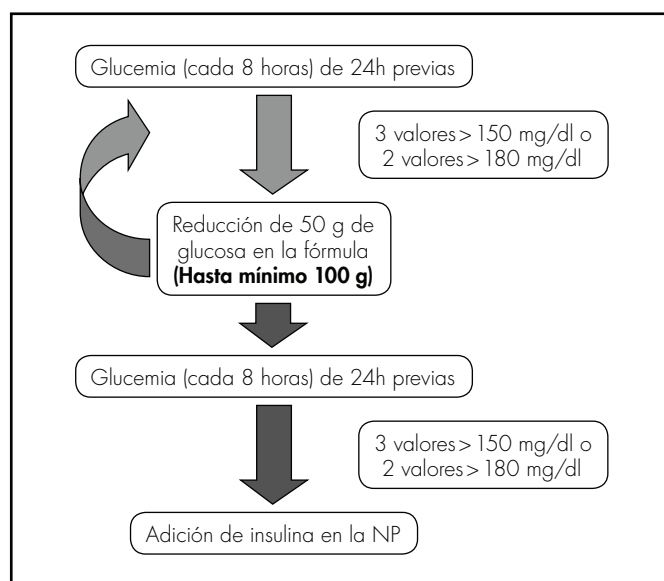


Figura 1. Protocolo de reducción de glucosa en la NP.

Se intervino con restricción de glucosa en 28 pacientes (48,3%). Se realizó un análisis por regresión logística en dos grupos: 28 pacientes en los que se intervino por alteración de los valores de glucemia (intervenidos) y 30 pacientes en los que no se realizó ninguna modificación de glucosa en la NP (no intervenidos). Dado que la diabetes condiciona la intervención (OR: 5; IC 95% 1,21-20,77, $p=0,026$) por protocolo se realizó el análisis estadístico excluyendo a los pacientes diabéticos (10 pacientes del grupo de intervención y 3 pacientes de los no intervenidos). Los resultados de la regresión logística se muestran en la tabla 2.

La intervención se asoció de manera estadísticamente significativa a glucemia previa elevada (OR: 1,38; IC 95% 1,11-1,73, $p=0,004$) e IMC (OR: 1,29; IC 95% 1,05-1,58, $p=0,014$), siendo más frecuente la intervención en los pacientes con IMC ≥ 25 (sobrepeso y obesidad) (OR: 10,00; IC 95% 1,15-86,95, $p=0,037$).

La glucemia media durante la NP en el grupo de intervención fue mayor (OR: 1,83; IC 95% 1,24-2,72, $p=0,002$), así como la administración de insulina (OR: 12,25; IC 95% 2,92-51,42, $p=0,001$) y el número de unidades de insulina (OR: 2,70; IC 95% 1,05-6,94, $p=0,038$). Se observa una tendencia a la significación de asociación con ser intervenido en pacientes con neoplasia y con la mayor duración de la NP. No se obtuvo significación estadística de la intervención con el sexo, la edad, estancia en UCI, motivo de ingreso y comorbilidades.

Se realizó un análisis de la eficacia de la intervención en función del tiempo. Los resultados del análisis se muestran en la tabla 3. La rápida normalización de la glucemia no se asoció de manera estadísticamente significativa con ninguno de los factores estudiados. Se observa una tendencia de rápida normalización de la glucemia tras la intervención en mujeres (HRc: 1,73; IC 95% 0,97-1,04, $p=0,180$) y con motivo médico (HRc: 0,43; IC 95% 0,14-1,42, $p=0,170$).

Discusión

Como ya indican otros autores⁹, conocer los factores predisponentes previos al inicio de la NP nos puede permitir adaptar la fórmula de NP inicial de manera individualizada a cada paciente minimizando el riesgo de hiperglucemia y sus consiguientes complicaciones. Por este motivo, los niveles elevados de glucemia durante la administración de NP, aplicando el protocolo descrito, nos va a orientar a la modificación de las cantidades de glucosa y/o adición de insulina en la fórmula. Por otro lado, los resultados obtenidos en el estudio muestran el IMC como parámetro predictor de la necesidad de restricción de glucosa en la fórmula de NP. De este modo, los pacientes que presentan sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25) se asocian con hiperglucemias relacionadas con la utilización de la NP. Otros estudios han establecido, junto con la obesidad o sobrepeso, la cirugía previa, fallo renal y la edad como predictores de hiperglucemia^{4,6,12,18}. Señalar que en nuestro análisis se ha excluido la DM ya que es un factor que desde el inicio ha condicionado la restricción de glucosa en la fórmula según la aplicación del protocolo descrito.

Cabe destacar que no se observó asociación estadística en pacientes ingresados en UCI en contra de lo esperado y descrito por otros autores^{4,6}, este resultado podría explicarse debido al reducido tamaño muestral del estudio, ya que es bien conocido que las alteraciones metabólicas del paciente crítico conllevan la elevación de la glucemia y resistencia a la insulina por aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La duración de la NP muestra una tendencia a la intervención pero no se ha asociado de manera estadísticamente significativa con mayor riesgo de hiperglucemia, a diferencia de otros autores que incluso lo relacionan con estancias hospitalarias más largas⁴. Estos factores, además de las concentraciones diarias de glucosa en sangre, están disponibles en las historias clínicas de los pacientes hospitalizados por lo que sería conveniente considerarlos en el momento del diseño de la fórmula de NP.

En siete pacientes se iniciaron fórmulas especiales para insuficiencia renal. Éstas por las características propias de su composición (reducido contenido en proteínas) requieren baja cantidad de glucosa (100 g) para mantener la adecuada relación de calorías no proteicas por gramos de nitrógeno. Esta reducción de glucosa se realiza al elegir la fórmula, por lo que no se ha tomado como intervención de restricción de glucosa, ya que se interviene por otros motivos. Para evitar este sesgo, inicialmente se excluyeron de la regresión logística pero no se modificaron los resultados por lo que finalmente se incluyeron en el análisis. En el grupo de los pacientes intervenidos no

Tabla 1. Características de los pacientes (N= 58)

		N/media	%/ DE	Min	Max
Variables demográficas					
Sexo	Hombre	31	53,5		
	Mujer	27	46,6		
Edad	(numérica)	66,3	14,0	27	87
	≤ 65 años	25	43,1		
	> 65 años	33	56,9		
IMC	(numérica)	26,3	4,1	16,2	35,2
	Normopeso (<25)	17	29,3		
	Sobrepeso/Obesidad (≥25)	41	20,7		
Variables clínicas					
Diabetes Mellitus		13	22,4		
Creatinina previa	(numérica)	1,2	1,0	0,4	6,3
	< 1,5 mg/dl	48	82,8		
	≥ 1,5 mg/dl	10	17,2		
Comorbilidades	Hipertensión arterial (SI)	32	55,2		
	Dislipemia (SI)	15	25,9		
	Problemas cardíacos (SI)	14	24,1		
	EPOC (SI)	5	8,6		
Motivo NP	Complicación de neoplasia del tracto digestivo	14	24,1		
	Postoperatorio de cirugía abdominal	25	43,1		
	Hemorragia digestiva	9	15,5		
	Deterioro clínico por sepsis	3	5,2		
	Intolerancia oral por enfermedad hepática	4	6,9		
	Intolerancia oral por otros motivos	3	5,2		
UCI (SI)		22	37,9		
Motivo ingreso	Quirúrgico	45	77,6		
	Médico	13	22,4		
Nutrición y fármacos					
Glucosa media en la NP (g)		145,8	41,8	100	250
Glucosa (g/kg/día)		2,2	0,8	1,1	4,4
Proteínas (g/kg/día)		0,9	0,3	0,3	1,5
Lípidos (g/kg/día)		0,8	0,3	0,3	1,7
Energía (Kcal/kg/día)		20	7	8	32,8
Gasto energético basal (kcal/día)		1.402,2	273,2	920	2.252
Insulina	SI	28	48,3		
	Unidades *	15,1	7,4	5	39,4
Duración NP (días)		12,8	10,9	2	51
Variables analíticas					
Cp Glucemia previa NP		129,3	42,6	59	260
Cp Glucemia media durante NP		144,8	29,7	92,4	234,7

*Para su cálculo solo consideramos pacientes que tomen insulina. NP: nutrición parenteral. Cp: concentración plasmática. Los valores son número (N), frecuencia (%), DE (desviación estándar) y rango Mín (mínimo) y Max (máximo).

Tabla 2. Regresión logística (excluye a pacientes diabéticos) (N=45)

		No intervenidos (N=27)		Intervenidos (N=18)		OR	IC95%		p-valor
		N	%	N	%				
Sexo	Hombre	16	64	9	36	1 ref			
	Mujer	11	55	9	45	1,45	0,44	4,83	0,541
Edad	(numérica)	63,9	15,2	67	13,7	1,02	0,97	1,06	0,432
	≤ 65 años	12	60	8	40	1 ref			
	> 65 años	15	60	10	40	1,00	0,30	3,32	1,00
IMC	(numérica)	25,3	4,2	28,7	2,9	1,29	1,05	1,58	0,014
	Normopeso (<25)	10	91,9	1	9,1	1 ref			
	Sobrepeso o Obeso (≥ 25)	17	50	17	50	10,00	1,15	86,95	0,037
Creatinina previa	(numérica)	1,3	0,9	0,9	0,3	0,39	0,12	1,35	0,140
	< 1,5 mg/dl	20	52,6	18	47,4				
	≥ 1,5 mg/dl	7	100						
Hipertensión arterial	No	15	68,2	7	31,8	1 ref			
	Si	12	52,2	11	47,8	1,96	0,58	6,61	0,276
Dislipemia	No	20	60,6	13	39,4	1 ref			
	Si	7	58,3	5	41,7	1,09	0,28	4,21	0,891
Problemas cardiacos	No	18	58,1	13	41,9	1 ref			
	Si	9	64,3	5	35,7	0,77	0,20	2,83	0,694
EPOC	No	24	57,1	18	41,9				
	Si	3	100						
Motivo NP	Complicación de neoplasia del tracto digestivo	5	45,5	6	54,5	2,88	0,59	13,98	0,190
	Postoperatorio de cirugía abdominal	10	58,8	7	41,2	1,68	0,40	6,96	0,474
	Otros*	12	70,6	5	29,4	1 ref			
UCI	No	17	65,4	9	34,6	1 ref			
	Si	10	52,6	9	47,4	1,7	0,39	5,70	0,860
Motivo ingreso	Quirúrgico	20	60,6	13	39,4	1 ref			
	Médico	7	58,3	5	41,7	1,09	0,28	4,21	0,891
Duración NP (días)		10,9	9,8	16,6	13,0	1,04	0,98	1,11	0,114
Glucemia previa NP (OR x10unidades glucemia)		108,9	28,7	153	49,2	1,38	1,10	1,73	0,004
Glucemia media NP (OR x10unidades glucemia)		127,9	20,6	154,6	21,8	1,83	1,24	2,71	0,002
Insulina	No	21	84	4	16	1 ref			
	Si	6	30	14	70	12,25	2,92	51,42	0,001
Unidades insulina (solo los que llevan insulina)		8,1	1,9	16,3	7,9	2,70	1,05	6,94	0,038

Se realizó un análisis de regresión logística univariante para identificar qué características individuales estaban asociadas a la intervención. Se estimó en cada caso el odds ratio crudo de la intervención y su intervalo de confianza al 95%, y el correspondiente p-valor (Test de Chi cuadrado).

*Otros: hemorragia digestiva, deterioro clínico por sepsis, intolerancia oral por enfermedad hepática, intolerancia oral por otros motivos.

NP: nutrición parenteral. Cp: concentración plasmática. Los valores son número (N), frecuencia (%), OR (Odds ratio) e IC95% (intervalo de confianza del 95%). Diferencias significativas (p<0.05).

hay pacientes con Creatinina previa > 1,5 mg/dl, ya que está indicada de inicio una fórmula con restricción de proteínas y glucosa. Por este motivo, estos pacientes en la mayor parte de los casos no requieren intervención.

Algunos autores observan que la composición de la fórmula parenteral puede influir en los valores plasmáticos de glucemia (omega 3, glutamina)⁹, factores que no se han tenido en cuenta en este estudio ya que las fuentes de lípidos son las mismas en todos los casos y no se ha utilizado glutamina.

Tampoco disponemos de información de toda la medicación que podría afectar a la glucemia (corticoides, vasopresores etc.) dado que gran parte de pacientes están en UCI y su registro de la medicación administrada resulta difícil desde el Servicio de Farmacia al no disponer de un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria en esta unidad.

La bibliografía publicada al respecto muestra que valores de glucosa previa a la NP mayores a 180 mg/dl implican un aumento de neumonía,

Tabla 3. Factores asociados a la eficacia de la intervención

Pacientes intervenidos no diabéticos (n=18)		HRc	IC95%		P value
Sexo	Hombre	1 ref			
	Mujer	1,73	0,77	3,88	0,180
Edad	(numérica)	1,00	0,97	1,04	0,607
	≤65 años	1 ref			
	>65 años	0,92	0,42	2,00	0,824
IMC	(numérica)	1,04	0,92	1,17	0,497
	Normopeso (<25)	1 ref			
	Sobrepeso u Obeso ≥25)	0,71	0,24	2,06	0,529
Creatinina previa	(numérica)	0,78	0,27	2,28	0,661
	<1,5mg/dl	1 ref			
	≥1,5mg/dl	0,53	0,11	2,58	0,436
Hipertensión arterial	No	1 ref			
	Si	0,64	0,28	1,47	0,295
Dislipemia	No	1 ref			
	Si	1,52	0,64	3,64	0,343
Problemas cardiacos	No	1 ref			
	Si	1,05	0,36	2,99	0,932
EPOC	No	1 ref			
	Si	2,02	0,40	10,02	0,389
Motivo NP	Complicación de neoplasia del tracto digestivo	0,87	0,30	2,48	0,801
	Postoperatorio de cirugía abdominal	1,35	0,48	3,80	0,566
	Otros*	1 ref			
UCI	No	1 ref			
	Si	1,62	0,65	4,03	0,302
Motivo ingreso	Quirúrgico	1 ref			
	Médico	0,43	0,14	1,42	0,170
Glucemia previa NP (HR x10 unidades glucemia)		0,98	0,89	1,06	0,606
Glucemia media NP (HR x10 unidades glucemia)		0,84	0,71	1,01	0,071
Insulina	No	1 ref			
	Si	0,59	0,23	1,49	0,264
Unidades de insulina		0,95	0,89	1,01	0,129
Glucosa media (g) en NP (HR x10 unidades glucosa)		1,14	0,95	1,38	0,151

Se realizó un análisis de regresión de Cox en el que se consideró el tiempo desde la intervención hasta la estabilización como escala temporal y la estabilización como resultado final. Se estimó el hazard ratio, su intervalo de confianza al 95%, y el correspondiente p-valor (Test de Chi cuadrado). Se ajustó por la variable de diabetes en el modelo.

*Otros: *hemorragia digestiva, deterioro clínico por sepsis, intolerancia oral por enfermedad hepática, intolerancia oral por otros motivos*. NP: nutrición parenteral. Cp: concentración plasmática. **Análisis de regresión de Cox, ajustado por diabetes. Los valores son HR (Hazard ratio) e IC95% (intervalo de confianza del 95%). Diferencias significativas (p<0.05).

fallo renal y mayor duración de la estancia hospitalaria^{5,9,11}. No obstante, se ha observado que el manejo adecuado de la hiperglucemia disminuye las complicaciones¹³. En nuestro estudio no se han evaluado las complicaciones de la hiperglucemia, pero si se ha intervenido en todos los pacientes con glucemias > 180 mg/dl.

Dado que las concentraciones plasmáticas de glucosa son el principal valor analítico a tener en cuenta, sería adecuado revisar los valores de referencia de hiperglucemia. En pacientes prediabéticos o no diagnosticados se podrían considerar los valores de Hemoglobina glicosilada (aunque no es un dato fácilmente disponible en todos los pacientes que no son diabéticos) y glucemias > 120 mg/dl como predictores de intervención⁶. Los valores elevados de glucemia no deben tenerse en cuenta si se trata de valores aislados, sino que es conveniente disponer de valores continuados

de glucemias elevadas (tal y como se indica en el protocolo), ya que el riesgo de hipoglucemia existe en cualquier paciente de riesgo que sea subsidiario de NP⁴. Por este motivo, no existe una unanimidad de los clínicos de reducir la cantidad de glucosa en la NP en los pacientes que presentan hiperglucemias³, por lo que es importante establecer unos valores de glucemia, donde el valor de referencia evite en mayor medida una hipoglucemia asociada a la disminución del aporte de glucosa. En el presente trabajo, los valores repetidos de > 150mg/dl y/o > 180mg/dl muestran la seguridad de la intervención, ya que no se ha registrado ningún valor de hipoglucemia durante el estudio. En nuestro protocolo, a diferencia de otros autores^{11,19,20} que incluyen insulina desde el inicio de la NP, se realizan los ajustes de glucosa de forma escalonada para evitar hipoglucemias. Aunque se observa que la hipoglucemia tiene una incidencia baja en los

pacientes con NP, es importante prevenirla en pacientes con factores de riesgo: mayor duración de NP e insulina, pacientes diabéticos y en UCI²¹.

Se consideran como posibles sesgos en el presente estudio observacional los siguientes: se han recogido los resultados de la práctica clínica habitual donde se utiliza el mismo protocolo para todos los paciente, se han incluido todos los pacientes de forma consecutiva y no se han excluido pacientes que podrían haber alterado los resultados. También, los bajos aportes de proteínas (0,95 g/kg/día excluyendo los siete pacientes con IR), debidos probablemente a la extendida práctica en nuestro centro de elegir de inicio (fuera del horario laboral de mañanas) fórmulas de tricamerales comercializadas y con bajo aporte proteico, podrían influir en el peor control de la glucemia por el efecto insulínico de algunos aminoácidos y por la resistencia a la insulina inducida por este bajo aporte proteico^{22,25}. La falta de resultados más concluyentes indica que es conveniente ser conservador en la terapia de inicio y no ser restrictivos en los aportes de glucosa para evitar el riesgo de hipoglucemia y asegurar las necesidades.

Los niveles elevados de glucemia se han asociado con un mayor riesgo de complicaciones⁴ y, por tanto, es importante identificar aquellos pacientes en riesgo de hiperglucemia asociada a la NP y prevenir las complicaciones que podrían aparecer durante el período de administración. El beneficio del control glicémico es especialmente importante en pacientes sin diagnóstico de diabetes ya que se ha observado que la mortalidad asociada a la hiperglucemia en estos pacientes es muy superior a la de los pacientes diabéticos ya conocidos^{26,27}. Las futuras investigaciones deberían incluir más pacientes en poblaciones concretas para establecer resultados concluyentes que ayuden a la práctica clínica diaria.

Bibliografía

- Herranz S, Álvarez V, Frutos D, Blasco M, García C, Fernández G. Soporte nutricional con nutrición parenteral. Evolución y complicaciones asociadas. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):287-93.
- Yan C-L, Huang Y-B, Chen C-Y, Huang G-S, Yeh M-K, Liaw W-J. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in surgical critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* Elsevier Taiwan LLC; 2013;51(2):67-72.
- Vaquerizo C, Mesejo A, Acosta J, Ruiz S. Management of parenteral nutrition in intensive care units in Spain. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):1498-507.
- Ilop JM, Leiva E, Mateu-de Antonio J, Berlanda D, Badia M, Casasán T, *et al.* Study of hyperglycemia in non critically-ill patients receiving parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1521-6.
- Pasquel FJ. Hyperglycemia During Total Parenteral Nutrition. *Diabetes Care.* 2010;33(4):33-5.
- Roehl KA, Lach K, Coltman AE, Bacon CA, Singh S, Peterson SJ, *et al.* Predictors of Insulin Requirements Among Hospitalized Adults Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(6):755-62.
- Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(7):453-7.
- Domínguez-Berrueta MCH, de Rosales AMM, Pérez M. Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico. *Nutr Hosp.* 2014;29(2):402-10.
- Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariño A, *et al.* Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care.* 2013;36(5):1061-6.
- Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, *et al.* Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):49-58.
- Jakoby MG, Nannapaneni N. An Insulin Protocol for Management of Hyperglycemia in Patients Receiving Parenteral Nutrition Is Superior to Ad Hoc Management. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36:183-8.
- Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariño A *et al.* Prevalence of diabetes, prediabetes, and stress hyperglycemia: insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Endocr Pract.* 2015;21(1):59-67.
- Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am.* 2015;95(2):337-54. DOI: 10.1016/j.suc.2014.11.003
- Lee H, Koh SO, Park MS. Higher dextrose delivery via TPN related to the development of hyperglycemia in non-diabetic critically ill patients. *Nutr Res Pract.* 2011;5(5):450-4.
- Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013 Feb;13(1):155-62.
- Vaquerizo C, Grau T, Juan M. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Hiperglucemia y diabetes mellitus. *Med Intensiva.* 2011;35(Supl 1):48-52.
- Singer P, Berger MM, Berghe G Van Den, Biolo G, Calder P, Forbes A, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
- Edakkanambeth Varayil J, Yadav S, Miles JM, Okano A, Kelly DG, Hurt RT, Mundi MS. Hyperglycemia During Home Parenteral Nutrition Administration in Patients Without Diabetes. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(4):672-7.
- Neff K, Donegan D, MacMahon J, O'Hanlon CK N, Agha A, Thompson C, Smith D. Management of parenteral nutrition associated hyperglycemia: A comparison of subcutaneous and intravenous insulin regimen. *Ir Med J.* 2014;107(5):141-3.
- Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A *et al.* Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):148-57.
- Kelly F, Kinnare, Cheryl A. Bacon, Yimin Chen DCS, Peterson SJ. Risk factors for predicting hypoglycemia in patients receiving concomitant parenteral nutrition and insulin therapy. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(2):263-8. DOI: 10.1016/j.jand.2012.11.007
- Singer P, Hiesmayr M, Biolo G, Felbinger TW, Berger MM, Goeters C, *et al.* Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr.* 2014;33(2):246-51.
- Azzout-Marniche D, Gaudichon C, Tomé D. Dietary protein and blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(4):349-54.
- Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):E745-54.
- Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59(1):44-55.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82.
- Hoang QN, Pisani MA, Inzucchi S, Hu B, Honiden S. The prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and the association of baseline glycemic control on mortality in the intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2014;29(6):1052-6.

En conclusión, la hiperglucemia en los pacientes con NP es una alteración muy frecuente y requiere un manejo exhaustivo. La estandarización de las formulaciones y la protocolización de las intervenciones aportan calidad y seguridad al proceso. Los valores de glucemia previos a la NP, la diabetes y los valores de IMC > 25 son predictores de hiperglucemia, por tanto una temprana intervención para prevenir y corregir la hiperglucemia podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con NP.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Los resultados muestran la alta incidencia de hiperglucemia en pacientes diabéticos, con valores de glucemia previos a la nutrición parenteral elevados y con IMC > 25, y por tanto la necesidad de realizar una intervención temprana.

Los valores de IMC > 25 se añaden como factores predictores al protocolo de intervención y, junto con la glucemia previa a la nutrición parenteral y la diabetes, orientan al diseño de la nutrición parenteral para la mejora del control de la hiperglucemia.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Predictive factors of hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition

Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total

Teresa García Martínez¹, Belén Montañes Pauls¹, Ana María Vicedo Cabrera², Carla Liñana Granell¹, Raul Ferrando Piqueres¹¹Pharmacy Unit, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana. ²Epidemiology and Public Health CIBER (Biomedical Research Networking Centre) (CIBERESP). Spain.

Author of correspondence

Teresa García Martínez
Hospital General Universitario de Castellón,
Avenida Benicàssim s/n. CP: 12004.
Castellón de la Plana. España.Correo electrónico:
garciamartinez.t@gmail.comRecibido el 1 de marzo de 2017;
aceptado el 28 de julio de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10784

Abstract

Objective: To know those predictive factors of hyperglycemia that could guide us the design of a parenteral nutrition and it could avoid later complications associated with it.**Methods:** A prospective observational study was designed; adult hospitalized patients who received total parenteral nutrition at least 48 hours were included. Nutritional and pharmacotherapeutic follow-up were performed according to usual practice. Variables collected included demographic, clinical, analytical and nutrition and pharmacotherapy.**Results:** Fifty-eight patients were included, with 28 patients (48.3%) with glucose restriction. This intervention was statistically associated with elevated glycemia prior to parenteral nutrition (OR: 1.38, 95% CI 1.11-1.73, $p=0.004$) and BMI (OR: 1.29, 95% CI 1.05-1.58, $p=0.014$), with more frequent intervention was in patients with BMI > 25 (overweight and obese) (OR: 10.00; 95% CI 1.15-86.95, $p=0.037$).**Conclusions:** Pre-parenteral glycemic values, diabetes and BMI values > 25 are predictors of hyperglycemia, so a early intervention to prevent and correct hyperglycemia may improve clinical outcomes in patients with parenteral nutrition.

Resumen

Objetivo: Conocer aquellos factores predictivos de hiperglucemia que orienten al diseño de una nutrición parenteral de inicio que nos permita evitar posteriores complicaciones asociadas a la misma.**Métodos:** Se diseñó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron los pacientes adultos hospitalizados con nutrición parenteral total por vía central con al menos 48 horas de duración; se realizó un seguimiento nutricional y farmacoterapéutico según la práctica habitual; se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y relacionadas con la nutrición y la farmacoterapia.**Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes, se intervino con restricción de glucosa en 28 pacientes (48,3%). Esta intervención se asoció de manera estadísticamente significativa a glucemia elevada previa a la nutrición parenteral (OR: 1,38; IC 95% 1,11-1,73, $p=0,004$) e IMC (OR: 1,29; IC 95% 1,05-1,58, $p=0,014$), siendo más frecuente la intervención en los pacientes con IMC > 25 (sobrepeso y obesidad) (OR: 10,00; IC 95% 1,15-86,95, $p=0,037$).**Conclusiones:** Los valores de glucemia previos a la nutrición parenteral, la diabetes y los valores de IMC > 25 son predictores de hiperglucemia; por tanto, una temprana intervención para prevenir y corregir la hiperglucemia podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con nutrición parenteral.

KEYWORDS

Parenteral nutrition; Hyperglycemia; Risk factors; Body mass index; Diabetes; Glucose.

PALABRAS CLAVES

Nutrición parenteral; Hiperglucemia; Factores de riesgo; Índice de masa corporal; Diabetes; Glucosa.

Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Parenteral nutrition (PN) maintains an adequate nutritional status, which is important in order to improve disease prognosis and sustain an appropriate immune system^{1,2}. The beneficial effects of PN have been well established, but some studies have questioned its safety due to the risk of derived complications, such as hyperglycemia, with an incidence ranging from 10 to 88% according to literature^{1,3-6}.

PN is associated with a higher frequency of hyperglycemia and insulin requirements⁷ because glucose in NP will go straight into peripheral circulation, reaching high systemic levels, but remaining low in portal circulation³. On the other hand, there is an increase in metabolic pathways (gluconeogenesis and glycogenolysis) mediated by hormonal regulation and proinflammatory cytokines^{2,8}. As a consequence, there is sustained hyperglycemia together with hyperinsulinemia and various side effects such as hyperosmolality, glycosuria, excess of CO₂, liver impairment, etc.³.

Critical patients will frequently develop hyperglycemia secondary to stress and their hypermetabolic condition due to acute lesion³. Some non-critical patients, even without any previous history of diabetes mellitus (DM) or glucose intolerance, will respond to PN with very severe hyperglycemia; this will subsequently entail correction through fast-acting insulin and the modification of the PN formulation as soon as possible⁹.

Hyperglycemia is a common and undesirable complication of PN, and it represents a good marker for results, morbidity and mortality^{1,4,6,10-13}. High glucose levels in blood can lead to severe complications such as infections, sepsis, renal failure or respiratory failure⁴.

PN formulation provides glucose continuously, and therefore higher glucose levels in PN are associated with higher hyperglycemia¹⁴. For this reason, it must be ensured that each patient will receive the adequate intake of carbohydrates and insulin⁷, taking into account that nutritional requirements are higher in hypercatabolic states⁸.

Glucose restriction in PN is one of the potential strategies for glycemic control in patients on PN, and the one conducted in our setting; but other strategies have also been studied, even though without any conclusive outcomes, such as the combination of PN and enteral nutrition, the delay in PN initiation, the addition of glutamine or chromium, or the use of certain lipid emulsions in PN formulation, etc¹⁵.

Following recommendations by scientific societies, the content of glucose as an energy substrate will be adjusted in order to maintain glycemic values below 150 mg/dl, with the required content of exogenous insulin^{16,17}. Values above 180 mg/dl might be associated with worse clinical results^{8,11,12}. All this reinforces the need to achieve strict glucose control, because it is associated with a lower risk of complications in hospitalized patients⁹.

Previous glucose levels can orientate towards initiating a therapy with glucose restriction in patients with DM; however, in other non-diabetic patients who develop hyperglycemia, no initial restrictions will be usually made. Knowing the predisposing factors before PN initiation would allow to adapt the initial PN formulation for each individual patient, thus reducing the risk of hyperglycemia and its subsequent complications⁹.

The primary objective of this study is to understand the predictive factors of hyperglycemia. The secondary objectives are to compare those patients with intervention (glucose reduction in PN) vs. those without intervention, and to determine which factors are associated with a higher efficacy in said intervention.

Methods

A prospective observational study was designed and conducted during six months (November, 2015 to April, 2016), including consecutively all adult patients hospitalized (critical and non-critical) receiving total PN through a central line for at least 48 hours. Those patients included were followed up from PN initiation to its discontinuation, EN initiation, or oral tolerance.

Data collection

The following data were collected during the study:

Demographical variables: gender, age, weight, body mass index (BMI) calculated through weight (kg)/ (height (m))².

Clinical variables:

- Clinical Record: insulin-dependent diabetic or not, previous creatinine, basal comorbidities (hypertension, dyslipidemia, heart conditions, COPD).
- Reason for PN (complication of a GI tract neoplasia, abdominal surgery post-operative period, GI hemorrhage, clinical deterioration due to sepsis, oral intolerance due to liver disease, or oral intolerance for other reasons).
- Clinical or surgical condition.
- Stay at the ICU (Intensive Care Unit) or not.

Nutrition and Drug Therapy:

- Type of PN administered (mean volume of glucose, proteins and lipids administered (g/kg/24h)).
- Basal energy expenditure (BEE) (Kcal/24h), Kcal in the PN administered (Kcal/24h) and association between both (proportion).
- Need for insulin during PN: yes (subcutaneous or intravenous) or not.
- Days until development of hyperglycemia.
- Duration of PN (in days).

Lab Test Variables:

- Glucose levels previous to PN (mg/dl)*.
- Mean daily glucose levels during PN*: the daily mean value is estimated from the glucose concentrations measured every 8 hours.
- Days until glycemic normalization after glucose restriction.

*Hyperglycemia was defined as > 150mg/dl glucose levels in plasma.

Protocol for nutritional intervention

The follow-up for patients on PN was conducted according to the usual protocol described below.

After PN prescription, the total PN formulation was calculated based on the caloric and clinical needs of each patient, through the estimation of basal energy expenditure by Harris-Benedict (HB). Formulations with glucose restriction were initiated from the start in patients with DM:

- *D1 Formulations* (50 g glucose restriction from their nutritional needs).
- *D2 Formulations* (100 g glucose restriction from their nutritional needs).

The Pharmacy Unit conducted daily follow-up for patients on PN, taking into account the following premises:

- In any case, the minimum values of glucose in the formulations were 100 g per day.
- In diabetic patients, PN was initiated with a restricted formulation of 100 g glucose (*D2 Formulation*).
- Blood glucose tests (with capillary glucometer) were conducted every 8 hours since PN initiation.
- If glucose restriction was sustained over time, daily Kcal were compensated with lipids.

Glucose adjustments in PN were made according to the current protocol prepared by the Pharmacy Unit and the Endocrinology Unit (Figure 1). The mode of action consisted in the daily adjustment of glucose volume in the PN formulation, based on the glycemic values recorded in the 24 previous hours (blood glucose tests):

- If three consecutive glucose levels > 150 mg/l or two > 180 mg/l were observed, there was a glucose reduction of 50 g per day, up to a minimum 100 g glucose in PN.
- If high glycemic values continued subsequently, insulin was added to PN (the volume was two thirds of the fast-acting insulin administered the day before, according to the outcomes of the sliding scale).

The PN formulations prepared were standardized according to protein and glucose grams; and initially contained the same volume of lipids, micronutrients and electrolytes. These were the basis for PN prescription and preparation, and were used as a model to modify the adjustment to the individual requirements of each patient according to their daily clinical and lab test evolution.

Statistical Analysis

A descriptive analysis of the individual characteristics of patients was conducted, both in the total sample and by groups with intervention (patients who had undergone glucose reduction or insulin addition in their PN according to the protocol in figure 1) and without intervention. There was an estimation of the mean value, standard deviation, maximum and minimum values of quantitative variables; while qualitative or discrete variables were described through absolute (N) and relative (%) frequency throughout the sample. A univariate logistical regression analysis was conducted in order to identify which individual characteristics were associated with the intervention. The odds ratio of the intervention was estimated in each case, as well as their 95% Confidence Interval, and the relevant p-value (Square Chi Test). It was decided to exclude diabetic patients for this analysis, because they would require intervention by protocol. A second stage intended to determine which individual factors would be associated with higher efficacy in the intervention; to this end, a Cox Regression Analysis was conducted, considering the time from intervention to stabilization as time scale, and stabilization as final outcome. There was an estimation of hazard ratio, its 95% Confidence Interval, and the relevant p-value (Square Chi Test). There was an adjustment by the diabetes variable in the model. The STATA (version 11) statistical program was used.

Results

Fifty-eight (58) patients on PN were included; there was nutritional and pharmacotherapeutical follow-up according to usual practice. PN was administered through central line to all 58 patients, with a continuous perfusion during 24 hours (not cyclic). The mean contents ($\pm$ standard deviation) of carbohydrates were 2.2 ($\pm$ 0.8) g/kg/day, the protein contents were 0.9 ($\pm$ 0.3) g/kg/day, and 0.8 ($\pm$ 0.3) g/kg/day of lipids. The mean BEE was 1402.27 ($\pm$ 273.24) kcal/day, with a mean daily intake of 20kcal ($\pm$ 7) /kg/day, which represented 99.7% of the BEE for each patient estimated through HB. All formulations were supplemented with vitamins and trace elements. There was a mean follow-up of 12 days (from 2 to 51 days). Hyperglycemia developed in diabetic patients on the first day of PN administration, while for non-diabetic patients, this occurred after a mean 2.3 days (from 1 to 10 days).

Forty-five (45) patients (77.5% of the sample) had not been diagnosed with diabetes; however, 40% of them (18 patients) presented hyperglycemia during follow-up. There was an intervention in all diabetic patients, except for three patients who presented 120mg/dl glycaemia

before PN, and it was decided not to restrict glucose to 100g. Table 1 shows all variables collected from the 58 patients included in the study.

There was a glucose restriction intervention in 28 patients (48.3%). Analysis by logistical regression was conducted in two arms: 28 patients with intervention for alteration of glucose levels (with intervention) and 30 patients for whom no glucose modification was conducted in their PN (without intervention). Given that diabetes determines intervention by protocol (OR: 5; CI 95% 1.21-20.77, $p=0.026$), statistical analysis was conducted excluding diabetic patients (10 patients in the intervention group arm and 3 patients without intervention). Table 2 shows the outcomes of the logistical regression.

The intervention was associated in a statistically significant way to previous high glucose levels (OR: 1.38; CI 95% 1.11-1.73, $p=0.004$) and BMI (OR: 1.29; CI 95% 1.05-1.58, $p=0.014$); intervention was more frequent in patients with BMI > 25 (overweight and obese) (OR: 10.00; CI 95% 1.15-86.95, $p=0.037$).

Mean glucose levels during PN were higher in the intervention arm (OR: 1.83; CI 95% 1.24-2.72, $p=0.002$), as well as insulin administration (OR: 12.25; CI 95% 2.92-51.42, $p=0.001$) and the number of insulin units (OR: 2.70; CI 95% 1.05-6.94, $p=0.038$). A trend towards significance was observed in the association with intervention in patients with neoplasia and with the higher duration of PN. No statistical significance was achieved for the intervention with gender, age, stay at ICU, reason for admission, and comorbidities.

There was an analysis of the intervention efficacy based on time. The analysis results are shown in table 3. The fast glucose normalization was not associated in a statistically significant way with any of the factors studied. There is a trend for fast glucose normalization after the intervention in women (HRC: 1.73; CI 95% 0.97-1.04, $p=0.180$) and with clinical reason (HRC: 0.43; CI 95% 0.14-1.42, $p=0.170$).

Discussion

As other authors have already stated⁹, understanding the predisposing factors previous to PN initiation will allow us to adapt the initial PN formulation individually for each patient, thus reducing the risk of hyperglycemia and its subsequent complications. For this reason, high glucose levels during PN administration, applying the described protocol, will orientate us towards the modification of glucose volume and/or the addition of insulin to the formulation. On the other hand, the study outcomes show that BMI is a parameter predicting the need for glucose restriction in the PN formulation. Therefore, those patients who present excess weight or obesity (BMI $\geq$ 25) are associated with hyperglycemia linked to the use of PN. Other studies have determined that previous surgery, renal failure and age are predictors of hyperglycemia, as well as obesity and excess weight^{4,6,12,18}. We must point out that DM has been excluded from our analysis, because this is a factor that has determined glucose restriction in the formulation since the start, according to the application of the protocol described.

It is worth highlighting that no statistical association was observed in patients hospitalized in the ICU, against what was expected and described by other authors^{4,6}: this result could be explained by the reduced sample size of the study, because it is well known that metabolic alterations of critical patients entail an elevation in glucose levels and insulin resistance due to an increase in glycogenolysis and gluconeogenesis. PN duration showed a trend towards intervention, but was not associated in a statistically significant way with a higher risk of hyperglycemia, unlike other authors who even associated it with longer hospital stays⁴. These factors, as well as the daily concentrations of glucose in blood, are available in clinical records for hospitalized patients, and therefore it would be convenient to take them into account at the time of designing the PN formulation.

Special formulations for renal failure were initiated in seven patients. Due to the characteristics of their composition (reduced protein content), these require a low volume of glucose (100 g) to maintain an adequate ratio of non-protein calories per nitrogen gram. This glucose reduction is conducted when choosing the formulation, and therefore it has not been taken as a glucose restriction intervention, because there are other reasons for the intervention. In order to avoid this bias, these were initially excluded from logistical regression, but outcomes were not modified, so they were finally included in the analysis.

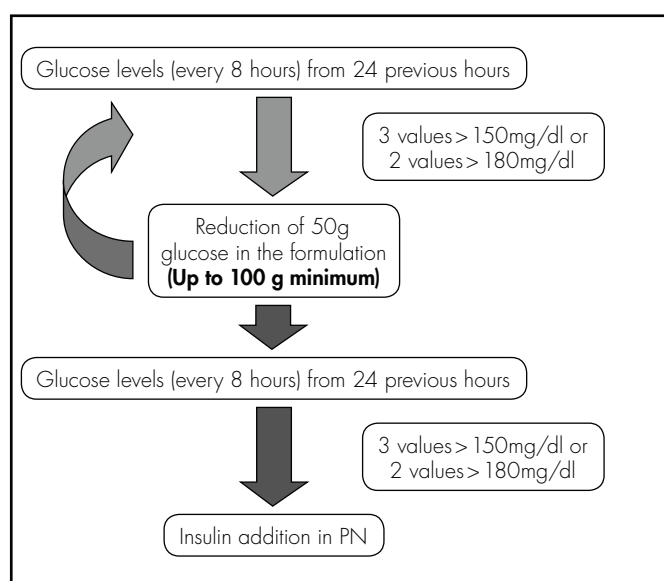


Figure 1. Protocol for Glucose Reduction in PN.

Table 1. Characteristics of patients (N= 58)

		N/mean	%/ SD	Min	Max
Demographical Variables					
Gender	Male	31	53.5		
	Female	27	46.6		
Age	(number)	66.3	14.0	27	87
	≤ 65-year-old	25	43.1		
	> 65-year-old	33	56.9		
BMI	(number)	26.3	4.1	16.2	35.2
	Normal weight (< 25)	17	29.3		
	Overweight/Obesity (≥ 25)	41	20.7		
Clinical Variables					
Diabetes Mellitus		13	22.4		
Previous Creatinine	(number)	1.2	1.0	0.4	6.3
	< 1.5 mg/dl	48	82.8		
	≥ 1.5 mg/dl	10	17.2		
Comorbidities	Hypertension (YES)	32	55.2		
	Dyslipidemia (YES)	15	25.9		
	Heart conditions (YES)	14	24.1		
	COPD (YES)	5	8.6		
Reason for PN	Complication of GI tract neoplasia	14	24.1		
	Post-operative period after abdominal surgery	25	43.1		
	GI hemorrhage	9	15.5		
	Clinical deterioration due to sepsis	3	5.2		
	Oral intolerance due to liver disease	4	6.9		
	Oral intolerance for other reasons	3	5.2		
ICU (YES)		22	37.9		
Reason for admission	Surgical	45	77.6		
	Clinical	13	22.4		
Nutrition and drugs					
Mean glucose in PN (g)		145.8	41.8	100	250
Glucose (g/kg/day)		2.2	0.8	1.1	4.4
Proteins (g/kg/day)		0.9	0.3	0.3	1.5
Lipids (g/kg/day)		0.8	0.3	0.3	1.7
Energy (Kcal/kg/day)		20	7	8	32.8
Basal Energy Expenditure (kcal/day)		1,402.2	273.2	920	2,252
Insulin	YES	28	48.3		
	Units *	15.1	7.4	5	39.4
PN Duration (days)		12.8	10.9	2	51
Lab Test Variables					
Glucose Pc previous to PN		129.3	42.6	59	260
Mean glucose Pc during PN		144.8	29.7	92.4	234.7

*Only patients receiving insulin are considered for this estimation. PN: parenteral nutrition; Pc: plasma concentration. Values are number (N), frequency (%), SD (standard deviation) and Min (minimum) & Max (maximum) range.

Table 2. Logistical regression (excluding diabetic patients) (N=45)

		Without intervention (N=27)		With intervention (N=18)		OR	IC95%		p-value
		N	%	N	%				
Gender	Male	16	64	9	36	1 ref			
	Female	11	55	9	45	1.45	0.44	4.83	0.541
Age	(number)	63.9	15.2	67	13.7	1.02	0.97	1.06	0.432
	≤ 65 year-old	12	60	8	40	1 ref			
	> 65 year-old	15	60	10	40	1.00	0.30	3.32	1.00
BMI	(number)	25.3	4.2	28.7	2.9	1.29	1.05	1.58	0.014
	Normal weight (<25)	10	91.9	1	9.1	1 ref			
	Overweight or Obese (≥25)	17	50	17	50	10.00	1.15	86.95	0.037
Previous Creatinine	(number)	1.3	0.9	0.9	0.3	0.39	0.12	1.35	0.140
	< 1.5 mg/dl	20	52.6	18	47.4				
	≥ 1.5 mg/dl	7	100						
Hypertension	No	15	68.2	7	31.8	1 ref			
	Yes	12	52.2	11	47.8	1.96	0.58	6.61	0.276
Dyslipidemia	No	20	60.6	13	39.4	1 ref			
	Yes	7	58.3	5	41.7	1.09	0.28	4.21	0.891
Heart conditions	No	18	58.1	13	41.9	1 ref			
	Yes	9	64.3	5	35.7	0.77	0.20	2.83	0.694
COPD	No	24	57.1	18	41.9				
	Yes	3	100						
Reason for PN	Complication of GI tract neoplasia	5	45.5	6	54.5	2.88	0.59	13.98	0.190
	Post-operative period after abdominal surgery	10	58.8	7	41.2	1.68	0.40	6.96	0.474
	Other*	12	70.6	5	29.4	1 ref			
ICU	No	17	65.4	9	34.6	1 ref			
	Yes	10	52.6	9	47.4	1.7	0.39	5.70	0.860
Reason for admission	Surgical	20	60.6	13	39.4	1 ref			
	Clinical	7	58.3	5	41.7	1.09	0.28	4.21	0.891
PN Duration (days)		10.9	9.8	16.6	13.0	1.04	0.98	1.11	0.114
Glucose previous to PN (OR x10 glucose units)		108.9	28.7	153	49.2	1.38	1.10	1.73	0.004
Mean PN glucose (OR x10 glucose units)		127.9	20.6	154.6	21.8	1.83	1.24	2.71	0.002
Insulin	No	21	84	4	16	1 ref			
	Yes	6	30	14	70	12.25	2.92	51.42	0.001
Insulin Units (only those on insulin)		8.1	1.9	16.3	7.9	2.70	1.05	6.94	0.038

A univariate logistical regression analysis was conducted in order to identify which individual characteristics were associated with the intervention. In each case, the raw odds ratio of the intervention was calculated, and its Confidence Interval at 95%, and the relevant p-value (Square Chi Test).

*Other: GI hemorrhage, clinical deterioration due to sepsis, oral intolerance due to hepatic disease, oral intolerance for other reasons.

PN: parenteral nutrition; P_c: plasma concentration, The values are number (N), frequency (%), OR (Odds ratio) and CI95% (Confidence Interval of 95%). Significant differences (p<0.05).

In the arm of patients with intervention there are no patients with previous creatinine > 1.5 mg/dl, because a formulation with protein and glucose restriction is indicated from the start. For this reasons, no intervention is required in the majority of these patients.

Some authors have observed that the composition of the parenteral formulation can have an impact on glucose levels in plasma (omega 3, glutamine)⁹; these factors have not been taken into account in this study, because lipid sources are the same in all cases, and no glutamine has

been used. Moreover, we have no information about all the medication that could affect glucose levels (corticosteroids, vasopressor agents, etc.), given that a great proportion of the patients are in the ICU, and it is difficult for the Pharmacy Unit to obtain a record of the medication administered, as there is no system for medication distribution per units in this hospital unit.

The literature published regarding this shows that glucose levels > 180 mg/dl previous to PN will entail an increase in pneumonia, renal failure,

Table 3. Factors associated with the efficacy of intervention

Non-diabetic patients with intervention (n=18)		HRc	CI95%	P value
Gender	Male	1 ref		
	Female	1.73	0.77	3.88
Age	(number)	1.00	0.97	1.04
	≤65-year-old	1 ref		
	>65-year-old	0.92	0.42	2.00
BMI	(number)	1.04	0.92	1.17
	Normal weight (<25)	1 ref		
	Overweight or Obese ≥25)	0.71	0.24	2.06
Previous Creatinine	(number)	0.78	0.27	2.28
	<1,5 mg/dl	1 ref		
	≥1,5 mg/dl	0.53	0.11	2.58
Hypertension	No	1 ref		
	Yes	0.64	0.28	1.47
Dyslipidemia	No	1 ref		
	Yes	1.52	0.64	3.64
Heart conditions	No	1 ref		
	Yes	1.05	0.36	2.99
COPD	No	1 ref		
	Yes	2.02	0.40	10.02
Reason for PN	Complication of GI tract neoplasia	0.87	0.30	2.48
	Post-operative period after abdominal surgery	1.35	0.48	3.80
	Other*	1 ref		
ICU	No	1 ref		
	Yes	1.62	0.65	4.03
Reason for admission	Surgical	1 ref		
	Clinical	0.43	0.14	1.42
Glucose previous to PN (OR x10 glucose units)		0.98	0.89	1.06
Mean PN glucose (OR x10 glucose units)		0.84	0.71	1.01
Insulin	No	1 ref		
	Yes	0.59	0.23	1.49
Insulin Units		0.95	0.89	1.01
Mean glucose (g) in PN (HR x10 Glucose Units)		1.14	0.95	1.38

A Cox Regression analysis was conducted, considering the time from intervention until stabilization as time scale, and stabilization as final outcome. Hazard ratio was estimated, Confidence Interval at 95%, and the relevant p-value (Chi Square Test). It was adjusted by the diabetes variable in the model.

*Other: GI hemorrhage, clinical deterioration due to sepsis, oral intolerance due to hepatic disease, oral intolerance for other reasons. PN: parenteral nutrition, PC: plasma concentration. **Cox Regression analysis, adjusted by diabetes. Values are HR (Hazard ratio) and CI95% (95% Confidence Interval). Significant differences (p<0.05).

and a higher duration of hospital stay^{5,9,11}. However, it has been observed that an adequate management of hyperglycemia will reduce complications¹³. There has been no assessment of hyperglycemia complications in our study, but there has been intervention in all patients with glucose levels > 180 mg/dl.

Given that glucose concentrations in plasma are the main lab test value to be considered, it would be adequate to review the values of reference for hyperglycemia. In pre-diabetic or non-diagnosed patients, it could be considered that > 120 mg/dl values of glucose and of glycated haemoglobin (though the latter is not easily available in all non-diabetic patients) are predictors for intervention⁶. High glucose levels should not be taken into account if isolated; it is convenient to have continuous levels of high

glucose (as stated in the protocol), because there is risk of hyperglycemia in any high-risk patient who is adequate for PN⁴. For this reason, there is no consensus among clinicians in terms of reducing the glucose volume in the PN for patients who present hyperglycemia³, and therefore it is important to determine glucose reference levels in order to avoid to a higher extent the development of hypoglycemia associated to a reduction in glucose intake. In this study, repeated values of > 150 mg/dl and/or > 180mg/dl show the safety of the intervention, because no hypoglycemia value has been recorded throughout. In our protocol, unlike other authors^{11,19,20} who have included insulin since PN initiation, glucose adjustments are ladderred in order to prevent hypoglycemia. Even though it has been observed that there is a low incidence of hyperglycemia in patients on PN, its prevention

is important in patients with risk factors: longer PN nutrition and insulin, diabetic patients, and those in the ICU²¹.

The following are considered potential biases in this observational study: data from daily clinical practice have been collected, where the same protocol is used for all patients, there has been a consecutive inclusion of all patients, and no patients have been excluded who could have altered the outcomes. Moreover, low protein contents (0.95 g/kg/day, excluding the seven patients with renal failure), probably due to the widespread practice in our centre of choosing initially (off the morning working hours) marketed three-chamber formulations with low protein contents, could have a negative impact on glucose level control, due to the insulinotropic effect of some amino acids and the insulin resistance induced by this low protein intake^{22,25}. The lack of more conclusive results show the convenience of being more conservative in terms of initiation therapy, and not restrictive in terms of glucose contents, in order to prevent the risk of hypoglycemia and meet the needs.

High glucose levels have been associated with a higher risk of complications⁴, and therefore it is important to identify those patients with risk of hyperglycemia associated with PN, and to prevent any complications that could appear during the period of administration. The benefit of glucose control is particularly important in patients without diagnosis of diabetes, because it has been observed that mortality associated with hyperglycemia is highly superior in these patients than in already known diabetic patients^{26,27}. Future research should include more patients in specific populations, in order to reach conclusive outcomes that will be useful for daily clinical practice.

Bibliography

- Herranz S, Álvarez V, Frutos D, Blasco M, García C, Fernández G. Soporte nutricional con nutrición parenteral. Evolución y complicaciones asociadas. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):287-93.
- Yan C-L, Huang Y-B, Chen C-Y, Huang G-S, Yeh M-K, Liaw W-J. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in surgical critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* Elsevier Taiwan LLC; 2013;51(2):67-72.
- Vaquerizo C, Mesejo A, Acosta J, Ruiz S. Management of parenteral nutrition in intensive care units in Spain. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):1498-507.
- Ilop JM, Leiva E, Mateu-de Antonio J, Berlanda D, Badia M, Casasán T, *et al.* Study of hyperglycemia in non critically-ill patients receiving parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1521-6.
- Pasquel FJ. Hyperglycemia During Total Parenteral Nutrition. *Diabetes Care.* 2010;33(4):33-5.
- Roehl KA, Lach K, Coltman AE, Bacon CA, Singh S, Peterson SJ, *et al.* Predictors of Insulin Requirements Among Hospitalized Adults Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(6):755-62.
- Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(7):453-7.
- Domínguez-Berrueta MCH, de Rosales AMM, Pérez M. Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico. *Nutr Hosp.* 2014;29(2):402-10.
- Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, *et al.* Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care.* 2013;36(5):1061-6.
- Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, *et al.* Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):49-58.
- Jakoby MG, Nannapaneni N. An Insulin Protocol for Management of Hyperglycemia in Patients Receiving Parenteral Nutrition Is Superior to Ad Hoc Management. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36:183-8.
- Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A *et al.* Prevalence of diabetes, prediabetes, and stress hyperglycemia: insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Endocr Pract.* 2015;21(1):59-67.
- Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am.* 2015;95(2):337-54. DOI: 10.1016/j.suc.2014.11.003
- Lee H, Koh SO, Park MS. Higher dextrose delivery via TPN related to the development of hyperglycemia in non-diabetic critically ill patients. *Nutr Res Pract.* 2011;5(5):450-4.
- Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013 Feb;13(1):155-62.
- Vaquerizo C, Grau T, Juan M. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Hiperglucemia y diabetes mellitus. *Med Intensiva.* 2011;35(Supl 1):48-52.
- Singer P, Berger MM, Berghe G Van Den, Biolo G, Calder P, Forbes A, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition : Intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
- Edakkanambeth Varayil J, Yadav S, Miles JM, Okano A, Kelly DG, Hurt RT, Mundi MS. Hyperglycemia During Home Parenteral Nutrition Administration in Patients Without Diabetes. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(4):672-7.
- Neff K, Donegan D, MacMahon J, O'Hanlon CK N, Agha A, Thompson C, Smith D. Management of parenteral nutrition associated hyperglycemia : A comparison of subcutaneous and intravenous insulin regimen. *Ir Med J.* 2014;107(5):141-3.
- Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A *et al.* Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):148-57.
- Kelly F, Kinnare, Cheryl A. Bacon, Yimin Chen DCS, Peterson SJ. Risk factors for predicting hypoglycemia in patients receiving concomitant parenteral nutrition and insulin therapy. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(2):263-8. DOI: 10.1016/j.jand.2012.11.007
- Singer P, Hiesmayr M, Biolo G, Felbinger TW, Berger MM, Goeters C, *et al.* Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr.* 2014;33(2):246-51.
- Azzout-Marniche D, Gaudichon C, Tomé D. Dietary protein and blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(4):349-54.
- Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):E745-54.
- Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59(1):44-55.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82.
- Hoang QN, Pisani MA, Inzucchi S, Hu B, Honiden S. The prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and the association of baseline glycemic control on mortality in the intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2014;29(6):1052-6.

In conclusion, hyperglycemia is a very frequent alteration in patients receiving PN, and it requires close management. The standardization of formulations and inclusion of interventions in protocols will provide quality and safety to the process. Glucose levels previous to PN, diabetes, and BMI > 25 are predictors of hyperglycemia; therefore, an early intervention to prevent and correct hyperglycemia could improve clinical results in patients receiving PN.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to scientific literature

The results show the high incidence of hyperglycemia in diabetic patients, with high glycemic values prior to parenteral nutrition and with BMI > 25, and therefore the need for early intervention.

The values of BMI > 25 are added as predictors to the intervention protocol and, together with glycemia before parenteral nutrition and diabetes, guide the design of parenteral nutrition to improve the control of hyperglycemia.