



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Programa de Doctorado en Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas  
Tecnologías en Salud

Facultad de Medicina

**Insulina basal subcutánea versus intravenosa en pacientes  
diabéticos hospitalizados no críticos que reciben nutrición  
parenteral total: estudio multicéntrico aleatorizado  
(INSUPAR)**

· TESIS DOCTORAL ·

· AUTOR ·

Jose Abuín Fernández

· DIRECTOR Y TUTOR ·


Gabriel Olveira Fuster

Málaga, 2021



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: José Abuín Fernández

 <https://orcid.org/0000-0002-2512-5147>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña JOSE ABUÍN FERNÁNDEZ

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: "INSULINA BASAL SUBCUTÁNEA VERSUS INTRAVENOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS HOSPITALIZADOS NO CRÍTICOS QUE RECIBEN NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL: ESTUDIO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO (INSUPAR)"

Realizada bajo la tutorización de GABRIEL OLVEIRA FUSTER y dirección de GABRIEL OLVEIRA FUSTER (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 16 de MAYO de 2021

Fdo.: JOSE ABUÍN FERNÁNDEZ Doctorando/a	Fdo.: GABRIEL OLVEIRA FUSTER Tutor/a





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Fdo.: GABRIEL OLVEIRA FUSTER  
Director/es de tesis

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071  
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10  
E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

D. Gabriel Oliveira Fuster, profesor Titular de la Universidad de Málaga en el Área de conocimiento de Medicina, adscrito al Departamento de Medicina y Dermatología con vinculación a plaza de Facultativo especialista de Área de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Regional Universitario de Málaga,

CERTIFICA Que D. José Abuín Fernández

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “Insulina basal subcutánea versus intravenosa en pacientes diabéticos hospitalizados no críticos que reciben nutrición parenteral total: estudio multicéntrico aleatorizado (INSUPAR)”, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

En Málaga, a 19 de mayo de dos mil veintiuno.

Dr. Gabriel Oliveira Fuster

Director y Tutor

## Agradecimientos

Julia, siempre a tu lado soy mejor, eres el motor de mi vida.

A mis padres, Rafael y María Dolores, y a toda mi familia tanto biológica como política, sin vuestro constante apoyo tanto material como espiritual nada de esto sería posible.

Al Prof. Dr. Gabriel Olveira Fuster, mi mentor científico y profesional. Su iniciativa, tesón e intelecto han sido condiciones *sine qua non* para llevar a cabo este proyecto. Agradezco especialmente su infinita paciencia para las incontables correcciones y aprendizajes que me ha transmitido.

Una mención especial para todos los miembros del Grupo de Estudio de Hiperglucemia en Nutrición Parenteral; Área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) por su imprescindible colaboración en el trabajo de campo, por apoyar este proyecto desde su inicio, por su energía positiva y por su disponibilidad en todo momento.

A todos mis compañeros del Hospital Regional Universitario de Málaga, sin su docencia, colaboración y esfuerzo no habría podido llegar adonde estoy actualmente. En especial a mis compañeros Francisco Sánchez, Viyey Doulatram, Victoria Contreras, sin vuestra amistad y ayuda mi camino se hubiese hecho difícilmente transitable.

A la comunidad científica y académica, en especial a los revisores y tribunales, de forma altruista asumen una gran responsabilidad en pro del avance de la ciencia, sois un ejemplo.

A todos aquellos que directa o indirectamente hayan contribuido a la consecución de esta tesis: técnicos de laboratorio, enfermeras, auxiliares de enfermería, celadores, administrativos, colegas de otras especialidades.

Y, por último, pero no por ello menos importante, a mis pacientes, gracias por confiar en nosotros, su salud es la razón que impulsa nuestra curiosidad y ganas de mejora continua.

## ÍNDICE

1. Glosario de abreviaturas	3
2. Introducción	5
3. Material y Métodos	10
a. Pacientes	10
b. Aleatorización y evolución	12
c. Prescripción de la NPT	16
d. Medidas de resultado	16
e. Otras variables utilizadas para el análisis post hoc	17
f. Análisis estadístico	18
g. Tamaño muestral	18
4. Resultados	20
a. Muestra	20
b. Control metabólico	27
c. Hipoglucemias	33
d. Efecto del tipo de emulsión lipídica (PUFA n-3 vs no PUFA n-3)	44
5. Discusión	60
a. Eficacia y seguridad de las pautas de insulina evaluadas	60
b. Factores asociados a hipoglucemias	63
c. Papel de los PUFA n-3	66
d. Fortalezas y limitaciones	69
6. Conclusiones	71
7. Bibliografía	73
8. Anexos	81
a. Centros que han participado en el estudio	81



b. Registro de ensayos clínicos	83
c. Reconocimientos	83
d. Fuentes de financiación	83
e. Conflicto de intereses	83
f. Artículos publicados	83
g. Cartas al director	84
h. Comunicaciones a congresos	84
i. Premios	85
j. Otras publicaciones	85

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

CLASBI: infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central

CV: coeficiente de variación de glucemias capilares

DE: desviación estándar

DHA: ácido docosahexaenoico

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus tipo 2

DPP4: dipeptidil peptidasa-4

EPA: ácido eicosapentaenoico

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral

FO: aceite de pescado

GI: grupo de insulina Glargina

GLP1: péptido similar al Glucagón-1

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteínas de alta densidad

ILE: emulsiones lipídicas intravenosas

IMC: índice de masa corporal

INSUPAR: insulina en nutrición parenteral (ensayo clínico de práctica clínica habitual)

LCT: triglicéridos de cadena larga

LDL: lipoproteínas de baja densidad

MCT: triglicéridos de cadena media

NP: nutrición parenteral

NPT: nutrición parenteral total

PCR: proteína C-reactiva

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados

RI: grupo de insulina Regular

SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2

UCI: unidad de cuidados intensivos

VG: variabilidad glucémica

VSG: valoración subjetiva global

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus ha alcanzado proporciones epidémicas en la mayor parte del mundo (1). La prevalencia estimada de diabetes en España es del 14% de la población adulta (2). La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en el medio hospitalario también es elevada y, en este caso, está asociada con un aumento en la mortalidad, estancia hospitalaria y costes (3).

La prevalencia de diabetes en pacientes que empiezan con nutrición parenteral total (NPT) tanto como tratamiento o como prevención de desnutrición es elevada (4). Además, el uso de NPT en sí mismo es un factor de riesgo para el inicio o empeoramiento de la hiperglucemia, independientemente de la presencia de diabetes previa al ingreso (5). Valores por encima de 180 mg/dL están asociados con un aumento en la incidencia de complicaciones y mortalidad en pacientes hospitalizados que reciben nutrición parenteral (4,6). La dificultad para conseguir un adecuado control metabólico es mayor en pacientes con diabetes mellitus que requieren nutrición parenteral cuando se comparan con pacientes con prediabetes o hiperglucemia de estrés, a pesar de recibir mayores dosis de insulina (7).

Aún se desconoce cuál es el mejor régimen de insulina para usar en estos pacientes, y pocos estudios han examinado la efectividad y seguridad de los regímenes, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2 no críticos (8–11).

El régimen más frecuentemente utilizado para controlar la hiperglucemia es la introducción de insulina regular agregada a las bolsas de NPT y el uso de insulina regular subcutánea como corrección (7,10,12). Este régimen tiene la ventaja de que puede administrar la insulina por vía intravenosa a un ritmo constante junto con los carbohidratos, lo que reduce el riesgo de hipoglucemia y, en pacientes desnutridos con

falta de tejido subcutáneo, puede evitar la necesidad de inyecciones frecuentes de insulina.

Sin embargo, se han propuesto otros regímenes, en estudios a pequeña escala, generalmente retrospectivos, incluida la administración subcutánea de una insulina de acción prolongada como Glargina (13–17), NPH (9), NPL (18), Degludec (19) o no especificados (20). Estos nuevos regímenes basados en insulinas de acción prolongada podrían lograr una seguridad y un control metabólico similares (13,14) y, al menos teóricamente, podría reducir la variabilidad glucémica, que se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con NPT (21), y facilitar la transición a regímenes hospitalarios de bolo basal una vez que la NPT se reduce o se interrumpe (22).

A pesar de ello, solo se han publicado tres estudios prospectivos aleatorizados, todos unicéntricos, de pequeña escala y cortos; y ninguno de los que evaluó el control de la glucosa en sangre después de la interrupción de la NPT (13–15). Por lo tanto, se requieren nuevos estudios aleatorizados, prospectivos y multicéntricos que comparen diferentes regímenes de insulina en pacientes diabéticos no críticamente enfermos que reciben NPT con un mayor número de pacientes y un período de seguimiento más prolongado.

Nuestra hipótesis es que dos regímenes de insulina diferentes (50% de insulina glargina como componente basal + 50% de insulina regular como componente nutricional versus 100% de insulina regular agregada a la bolsa de NPT como componente basal y nutricional) podrían ser igualmente efectivos y seguros durante la infusión de NPT.

En los últimos años ha aumentado la preocupación por la hipoglucemia como una causa que contribuye al aumento de la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad

(23–25). La hipoglucemia, independientemente de la presencia o no de DM, se ha asociado con un incremento de la estancia hospitalaria y de hasta cuatro veces la tasa de mortalidad a 30 días (24). En estudios retrospectivos, de pacientes sin NPT, el cumplimiento de la recomendación de reducir las dosis de insulina en pacientes con hipoglucemia es bajo, por lo que se necesitan estudios prospectivos para evaluar adecuadamente los cambios terapéuticos apropiados para evitar esta complicación (26).

La variabilidad glucémica (VG) también puede empeorar el pronóstico en pacientes con NPT y puede asociarse a mayores riesgos de mortalidad, hipoglucemia o complicaciones cardiovasculares (21,23,27,28).

Además del tipo, dosis de insulina y su forma de administración (29), otros factores se han asociado con el riesgo de hipoglucemia como: VG, diagnóstico previo de DM2, índice de masa corporal (IMC) y duración de la NPT (13,14,17,20,21,28). Sin embargo, la muestra de estos estudios no es homogénea (con y sin diabetes, pacientes en unidad de cuidados intensivos [UCI] y no UCI, etc.), lo que podría afectar los resultados.

Las emulsiones lipídicas que contienen aceite de pescado son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-3 como el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), que exhiben propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antioxidantes en modelos preclínicos. En los últimos años, la evidencia que respalda el uso de emulsiones lipídicas intravenosas (ILE) enriquecidas con aceite de pescado ha aumentado [2–4], mostrando que podrían reducir las concentraciones de triglicéridos, los marcadores inflamatorios y las enzimas hepáticas, así como mejorar la morbilidad (riesgo de infección y sepsis y la duración de la estancia hospitalaria) e incluso la mortalidad en pacientes hospitalizados, especialmente en pacientes

posquirúrgicos y oncológicos [5–8], en comparación con las ILE basadas en aceite de soja.

El Grupo de Expertos de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) apoya el uso de aceite de oliva y aceite de pescado (FO) en el soporte nutricional parenteral en pacientes de UCI quirúrgicos y no quirúrgicos, pero considera que se requieren más estudios para proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia [9].

Los niveles de PUFA n-3 están inversamente asociados con la diabetes tipo 2 y su suplementación oral podría reducir la resistencia a la insulina, especialmente en mujeres [10], y pueden prevenir la aparición de diabetes [11]. En modelos animales, los PUFA n-3 infundidos por vía intravenosa preservan la señalización de la insulina y la captación de glucosa en comparación con la infusión de PUFA n-6 [12].

En las personas con diabetes tipo 2, la suplementación con aceite de pescado reduce los triglicéridos, pero no parece tener ningún efecto estadísticamente significativo sobre el control glucémico [13].

Actualmente, no existen estudios específicos en personas con diabetes que reciben nutrición parenteral que hayan evaluado el papel de las emulsiones enriquecidas con PUFA n-3 en el control glucémico y lipídico, ni en las posibles complicaciones.

Nuestra hipótesis es que los ILE enriquecidos con PUFA n-3 podrían modular el control glucémico y reducir la hipertrigliceridemia y las complicaciones en estos pacientes.

El objetivo del ensayo INSUPAR fue comparar la eficacia (control metabólico) y la seguridad de 2 regímenes de insulina: con o sin Glargina como insulina basal en pacientes no críticos con diabetes tipo 2 que reciben NPT.

Dentro del propio ensayo INSUPAR se realizaron dos análisis *post hoc* con dos objetivos distintos:

- a) Evaluar los factores de riesgo de hipoglucemia en pacientes hospitalizados no críticamente enfermos con NPT y DM2.
- b) Evaluar el control metabólico y las complicaciones intrahospitalarias que ocurrieron en pacientes hospitalizados no críticamente enfermos con NPT y diabetes tipo 2 con respecto al uso de emulsiones enriquecidas de PUFA n-3 en comparación con los otros ILE.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, se llevó a cabo en 26 centros de España (23 hospitales universitarios y 3 hospitales no universitarios). El estudio fue aprobado por la Agencia Española de Regulación de Medicamentos y Productos Sanitarios (EUDRACT 2015-003954-42), el Comité de Ética en Investigación provincial de Málaga y de todos los hospitales donde se realizó el estudio, y registrado en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02706119).

### *Pacientes*

El estudio incluyó pacientes adultos (> 18 años) hospitalizados no críticamente enfermos (es decir, pacientes en un entorno de unidad de cuidados no intensivos), con diabetes tipo 2 que, a priori, requerían Nutrición Parenteral Total por cualquier causa durante al menos 5 días (considerando como tal la que proporcionaba más del 70% del gasto energético total estimado utilizando la ecuación de Harris-Benedict teniendo en cuenta el factor de estrés). El reclutamiento se llevó a cabo entre junio de 2016 y marzo de 2018.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes en unidades de cuidados intensivos, diabetes mellitus tipo 1 o diabetes post pancreatometomía total, <18 años, gestantes, insuficiencia renal estadio 3b o superior (tasa de filtración glomerular inferior a 45 mL/min), o con nutrición parenteral intradialítica (Tabla 1).

Tabla 1 – Criterios de inclusión y exclusión para el estudio

Criterios de inclusión
Adultos (edad mayor a 18 años).
Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.
Indicaciones para el uso de nutrición parenteral total, esto es: nutrición administrada de forma intravenosa que provea más del 70% de los requerimientos calóricos estimados mediante fórmulas predictivas y que se espere que vayan a utilizar durante al menos 5 días.
Firma del consentimiento informado.
Criterios de exclusión
Pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos.
Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o diabetes secundaria a pancreatometomía total.
Prescripción de nutrición parenteral total en una unidad de cuidados intensivos en un periodo superior a 48 horas antes del ingreso en planta.
Nutrición parenteral intradialítica.
Embarazo
Insuficiencia renal estadio 3B (tasa de filtrado glomerular por debajo de 45 mL/min).

Se consideró que los pacientes tenían diabetes según la evaluación de los criterios internacionales (30). Se realizaron mediciones de glucemias capilares con el mismo medidor de glucosa (Freestyle Optium; Abbott Diabetes Care Inc, Witney, Oxon, Reino Unido) en todos los centros. La hipoglucemia se definió como glucosa en sangre  $\leq 70$  mg / dl y la hipoglucemia clínicamente significativa como valores de glucosa  $<54$  mg / dl. La hipoglucemia grave se definió como asociada con un deterioro cognitivo grave independientemente del nivel de glucosa en sangre (16,31).

#### *Aleatorización y evolución*

La aleatorización de los pacientes se realizó online en el cuaderno de recogida de datos online una vez firmado el consentimiento informado.

Se registraron datos basales: variables demográficas, diagnóstico al ingreso, comorbilidad previa (índice de comorbilidad de Charlson; datos antropométricos [peso, talla, IMC]); año de diagnóstico de diabetes tipo 2 y modalidad de tratamiento, prescripción concomitante de fármacos hiperglucémicos (esteroides, somatostatina, tacrolimus o ciclosporina) y valoración nutricional mediante valoración subjetiva global (VSG).

La insulina total inicial (entre 0,2 y 0,5 UI / kg de peso real con escalas de 0,1 UI / kg) fue individualizada por los investigadores basándose en la glucemia antes de la inicialización de la NPT, edad, peso, tratamiento previo y tasa de filtración glomerular entre otros.

Los participantes elegibles fueron asignados al azar 1:1 para recibir uno de estos dos posibles regímenes de insulina:

- Grupo de insulina regular (RI): 100% de las necesidades de insulina administradas como insulina regular (Actrapid HM; Novo Nordisk A / S, Bagsværd, Dinamarca) agregada a la bolsa de NPT como componente basal y nutricional.
- Grupo de insulina glargina (GI): 50% de los requerimientos de insulina administrados como insulina regular (Actrapid HM; Novo Nordisk A / S, Bagsværd, Dinamarca) como componente nutricional agregado a la bolsa de NPT + 50% de insulina administrada como insulina glargina subcutánea U100 como componente basal (Lantus SoloStar; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Alemania o Abasaglar KwikPen; Eli Lilly Nederland BV, Utrecht, Países Bajos).

Las mediciones de glucosa en sangre se realizaron cada seis horas hasta que el paciente suspendió la NPT o hasta 15 días como máximo. Continuamos monitorizando la glucosa capilar los días 1 y 2 después de que se detuvo la NPT.

Se extrajeron, además, muestras de sangre el día 1, 5 y antes de la interrupción de la NPT o el día 15 del estudio para medir la glucosa venosa plasmática. La hemoglobina glicosilada (32) se midió en la analítica del día 1.

Los ajustes en la dosis de insulina se realizaron de acuerdo con un algoritmo diseñado previamente (Figura 1 y Tabla 2). En ambos grupos, las correcciones se realizaron por vía subcutánea con insulina regular cuando la glucosa capilar estaba por encima de 140 mg / dL. Dos tercios de la cantidad total de insulina de corrección se agregaron diariamente al régimen anterior: en el grupo RI 100% a la bolsa de NPT y en el grupo GI 50% a la bolsa de NPT y 50% a la insulina Glargina subcutánea. Si la glucosa capilar estaba por debajo de 100 mg / dL, la insulina se reducía de acuerdo con el algoritmo mencionado anteriormente.

Figura 1 – Algoritmo para correcciones

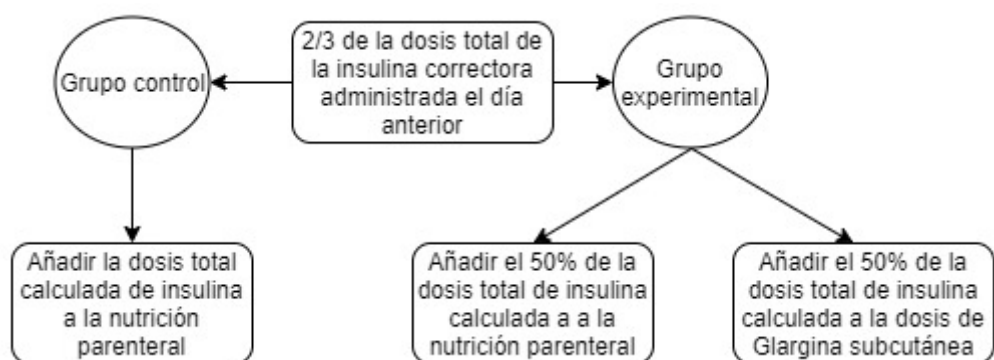


Tabla 2 – Correcciones de insulina

Glucemias capilares (mg/dL)	Insulina Regular correctora subcutánea (UI)
< 140	Nada
141 - 180	4
181 - 220	6
221 - 260	8
261 - 300	10
> 300	12

Glucemias capilares (mg/dL)	Reducciones en la dosis total de insulina (%)
70 - 100	10
40 - 70	20
< 40	30

### *Prescripción de la NPT*

El gasto energético total se estimó según la ecuación de Harris-Benedict (33) multiplicado por un factor que oscila entre 1,1 y 1,4 en relación con el estrés metabólico de la enfermedad. Usamos peso real o peso ajustado (34) si el IMC estaba por encima de 25 kg/m<sup>2</sup>.

Las fórmulas de NPT en todos los hospitales se proporcionaron como una solución de mezcla total de nutrientes ("3 en 1") que contiene carbohidratos, proteínas y lípidos. Todos los pacientes con NPT fueron atendidos diariamente por un miembro de la Unidad de Nutrición del hospital, quien realizó los ajustes de acuerdo con las guías internacionales (35–38). La NPT se administró a través de una vía venosa central utilizada únicamente para este propósito.

### *Medidas de resultado*

Variable principal: glucemia capilar media durante el uso de nutrición parenteral hasta 15 días como máximo.

Variabes secundarias:

- 1) Porcentaje de glucemias capilares por encima de 180 mg/dL.
- 2) Glucemia capilar media durante las 48 horas posteriores a la interrupción de la nutrición parenteral.
- 3) Variabilidad glucémica (desviación estándar y coeficiente de variación de glucemias capilares).
- 4) Tasa de hipoglucemias, porcentaje de pacientes con hipoglucemia y porcentaje de glucemias capilares igual o por debajo a 70 mg/dL.

- 5) Cantidad media de insulina utilizada: total y por gramos de carbohidratos de la nutrición parenteral.
- 6) Complicaciones durante la hospitalización:
  - a) Infecciones relacionadas y no relacionadas con catéter: se identificaron como un recuento elevado de glóbulos blancos además de uno o más de los siguientes: hemocultivos positivos, radiografía de tórax sugestiva de neumonía, urocultivo positivo, infección posoperatoria de la herida y uso de antibióticos.
  - b) Duración de la estancia
  - c) Mortalidad hospitalaria

*Otras variables utilizadas para los análisis post hoc*

- 1) Alteraciones analíticas, mediante autoanalizador (en los laboratorios de cada hospital):
  - a) Hemoglobina glicosilada, siguiendo las recomendaciones internacionales para la estandarización de la medición de hemoglobina glicosilada (32).  
Glucemia plasmática, Albúmina y Proteína C-reactiva (PCR).
  - b) Cualquier valor analítico por encima o por debajo de los siguientes rangos normales se consideró una complicación: hipertrigliceridemia ( $> 400$  mg / dL) [4], hipernatremia ( $> 150$  mEq / L), hiponatremia ( $<135$  mEq / L), hipopotasemia ( $<3$  mEq / L) / L), hipomagnesemia ( $<1,2$  mg / dL), hipofosfatemia ( $<2$  mg / dL), hipercloremia ( $> 120$  mEq / L) e hipocalcemia (con calcio corregido para la albúmina;  $<8$  mg / dL)
  - c) Se consideró un aumento de urea si el valor anterior era normal y luego aumentaba por encima de  $80$  mg / dL después de comenzar con la NPT.



Se consideró un aumento de creatinina si el valor anterior era normal y luego aumentó por encima de 1,3 mg / dL después de comenzar la NPT.

- d) La función hepática se consideró alterada cuando las enzimas hepáticas aumentaron por encima del doble del límite superior de la normalidad en al menos dos de sus parámetros (siendo previamente normal): aspartato transaminasa, alanina transaminasa,  $\gamma$ -glutamyltransferasa, fosfatasa alcalina o bilirrubina total tras el inicio de la NPT.

#### *Análisis estadístico*

El análisis de datos se realizó con SPSS versión 22.0 (39). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si las variables tenían una distribución normal o no. Realizamos análisis por intención de tratar y por protocolo. El contraste de hipótesis entre proporciones se realizó mediante la prueba de la  $\chi^2$  con la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario. El contraste de hipótesis para variables continuas entre grupos utilizó la prueba t para las variables que seguían una distribución normal y una prueba no paramétrica (Mann-Whitney o Wilcoxon) para las variables que no se ajustaban a la normalidad. Las variables probadas repetidamente a lo largo del tiempo (glucosa capilar media) también se analizaron utilizando análisis de varianza múltiple de medidas repetidas según el tiempo y el grupo. Para todos los cálculos, la significancia estadística se estableció en  $p < 0.05$  para dos colas.

#### *Tamaño muestral*

Para calcular el tamaño de la muestra, usamos datos previos (7) sobre pacientes diabéticos no críticamente enfermos que alcanzaron una glucemia capilar media durante la infusión de NP de  $179 \pm 46$  mg / dL. Para detectar diferencias en el control metabólico medio durante la infusión de NP de 25 mg / dL entre ambos grupos (dos colas) con un

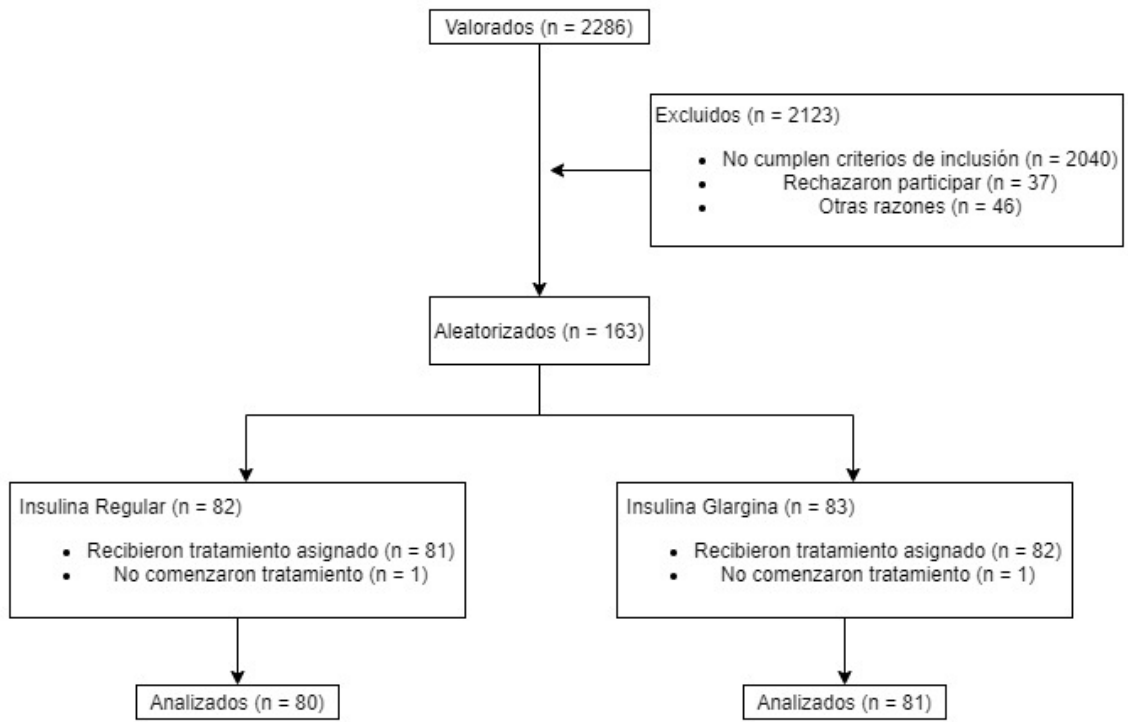
intervalo de confianza del 95% y una potencia del 80%, se requiere una muestra de al menos 104 pacientes (52 por grupo).

## RESULTADOS

### *Muestra*

Se evaluaron inicialmente 2286 pacientes con NPT y finalmente se seleccionaron 163 pacientes con diabetes tipo 2 para participar y firmaron el consentimiento informado, pero 2 de ellos no iniciaron NPT (Figura 2). 12 pacientes no alcanzaron los 5 días esperados de NPT.

Figura 2 – Diagrama de reclutamiento



No se observaron diferencias en ninguna de las características basales comparando ambos grupos (Tabla 3): edad, sexo, función renal, índice de Charlson, edad al diagnóstico de diabetes, tasa de pacientes con insulina y otros medicamentos antidiabéticos antes del ingreso, motivo de ingreso, parámetros antropométricos, fórmulas HbA1c y NP.

Tabla 3 – Características basales de los pacientes y la NPT

Variable*	RI (N = 80)	GI (N = 81)	P valor
<i>n</i>	80	81	-
Hombres (%)	71.3	65.4	0.154
Caucásicos (%)	100	100	-
Edad (años)	71.2 ± 10.8	70.8 ± 9.0	0.127
Tasa de filtrado glomerular (mL/min)	99.2 ± 44.6	95.8 ± 31.3	0.580
Índice de comorbilidad de Charlson	7.0 ± 3.1	6.6 ± 2.8	0.457
Diabetes mellitus tipo 2			
Duración (años)	10.1 ± 7.3	12.2 ± 8.5	0.152
Edad de diagnóstico (años)	61.1 ± 11.3	58.6 ± 11.1	0.158
Pacientes con insulina, <i>n</i> (%)	25 (32.1)	21 (25.9)	0.394
Unidades de insulina (UI/kg/día)	0.33 ± 0.86	0.33 ± 0.92	0.930

Diabetes mellitus tipo 2	RI (N = 80)	GI (N = 81)	P valor
Pacientes solo con insulina, n (%)	4 (5.0)	7 (8.6)	0.360
Pacientes solo con antidiabéticos no insulínicos, n (%)	48 (60.0)	52 (64.2)	0.583
Pacientes con cualquier antidiabético, n (%)	74 (92.5)	74 (91.4)	0.790
Pacientes solo con dieta, n (%)	6 (7.5)	7 (8.6)	0.990
Motivo de ingreso			
Quirúrgico, n (%)	44 (55.0)	40 (49.4)	
Oncohematológico	22 (27.5)	27 (33.8)	0,745
Médico	14 (17.5)	13 (16.3)	
Variables antropométricas			
Peso (kg)	73.2 ± 18.8	72.1 ± 14.1	0.570
Peso habitual (kg)	79.2 ± 19.8	79.2 ± 16.7	0.445
Peso ajustado (kg)	64.7 ± 8.9	65.1 ± 8.9	0.075
Altura (m)	1.63 ± 0.09	1.64 ± 0.09	0.368

Variables antropométricas	RI (N = 80)	GI (N = 81)	P valor
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 ± 6.5	26.8 ± 4.8	0.204
Harris-Benedict (kcal/día) †	1290.8 ± 170.2	1308.8 ± 175.0	0.656
Gasto calórico total estimado (kcal/día)	1602.3 ± 218.4	1632.7 ± 242.0	0.375
Valoración subjetiva global			
Bien nutridos, n (%)	30 (37.5)	22 (27.2)	
Desnutrición moderada, n (%)	25 (31.3)	36 (44.4)	0.193
Desnutrición grave, n (%)	25 (31.3)	23 (28.4)	
HbA <sub>1c</sub>			
%	6.6 ± 1.0	6.6 ± 1.1	0.456
mmol/mol	49.5 ± 12.5	48.2 ± 11.4	0.494
Características de la NPT			
Tiempo con NPT (días)	9.7 ± 6.8	10.5 ± 7.4	0.883
Carbohidratos medios en NP (g)	185.5 ± 31.1	188.3 ± 31.9	0.583



Características de la NPT	RI (N = 80)	GI (N = 81)	P valor
Aminoácidos medios en NP (g)	80.7 ± 13.3	82.5 ± 14.6	0.652
Lípidos medios en NP (g)	57.0 ± 11.4	56.2 ± 12.4	0.709
Carbohidratos medios en NP (g/kg†)	2.82 ± 0.42	2.84 ± 0.44	0.554
Carbohidratos medios en NP en otros fluidos (g)	2.87 ± 6.9	4.26 ± 8.1	0,156
Aminoácidos medios en NP (g/kg†)	1.23 ± 0.19	1.24 ± 0.18	0.482
Lípidos medios en NP (g/kg†)	0.87 ± 0.18	0.85 ± 0.19	0.431
Kcal medias diarias (kcal/día)	1638.3 ± 225.5	1647.8 ± 229.9	0.980
Kcal medias diarias totales en NP + en otros fluidos (kcal/día)	1659.9 ± 237.2	1674.7 ± 243.9	0.872
<b>Fármacos hiperglucemiantes</b>			
Corticosteroides, n (%)	17 (21.3)	9 (11.1)	0.080
Tacrolimus, n (%)	0 (0.0)	1 (1.2)	0.319

Fármacos hiperglucemiantes	RI (N = 80)	GI (N = 81)	P valor
Somatostatina, n (%)	7 (8.8)	5 (6.2)	0.534
Cualquier fármaco que induzca hiperglucemia‡, n (%)	22 (27.5)	15 (18.5)	0.176

\* Los valores son la media  $\pm$  DE a menos que se indique lo contrario. †Usamos el peso real o el peso ajustado si el IMC estaba por encima de 25 kg/m<sup>2</sup>. ‡ Esto incluye el número de pacientes que estaban tomando algún fármaco hiperglucémico; en el grupo RI hubo dos pacientes con corticosteroides y somatostatina.

#### *Control metabólico*

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores medios de diferentes parámetros glucémicos (glucosa en sangre venosa, glucosa capilar, parámetros de variabilidad glucémica, disminución de insulina total y glucosa capilar) ni durante la infusión de NPT ni en cada día del estudio. Utilizando análisis de varianza múltiple de medidas repetidas, encontramos diferencias significativas en relación con el tiempo (una disminución lineal) en ambos grupos. No se observaron diferencias entre grupos ni en la glucosa capilar media ni en el descenso de la glucosa capilar con respecto al primer día.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de glucosa capilar  $\leq$  70 mg / dL, el número de episodios de hipoglucemia por 100 días de NPT y en el porcentaje de pacientes con hipoglucemia no grave (mayor en GI) (Tabla 4). Sin embargo, ninguno de los grupos tuvo episodios graves de hipoglucemia.

Tabla 4 – Control metabólico

Variable*	RI (n = 80)	GI (n = 81)	P valor
<b>Insulina</b>			
Dosis media total de insulina (UI)	44.2 ± 25.3	48.9 ± 25.8	0.412
Dosis media de insulina correctora (UI)	9.9 ± 8.0	11.5 ± 7.8	0.113
Dosis media total de insulina (UI/kg)	0.62 ± 0.32	0.69 ± 0.37	0.321
Dosis media de insulina correctora (UI/kg)	0.14 ± 0.12	0.16 ± 0.1	0.095
Dosis media total de insulina / 10 g carbohidratos en NPT (UI)	2.4 ± 1.1	2.6 ± 1.4	0.156
<b>Glucemia capilar media</b>			
08:00h (mg/dL)	163.4 ± 36.1	169.2 ± 45.0	0.374
13:00h (mg/dL)	169.6 ± 37.1	178.5 ± 46.9	0.187
20:00h (mg/dL)	167.6 ± 38.3	169.4 ± 45.5	0.795
00:00h (mg/dL)	155.5 ± 38.4	167.9 ± 47.0	0.087

Glucemia capilar media	RI ( <i>n</i> = 80)	GI ( <i>n</i> = 81)	<i>P</i> valor
Durante la NPT (mg/dL)	165.3 ± 35.4	172.5 ± 43.6	0.250
Glucemias medias tras 48 horas de la suspensión de NPT (mg/dL)	160.3 ± 45.1	141.7 ± 43.8	<b>0.024</b>
Glucemias medias en el día 1 de la suspensión de NPT (mg/dL)	161.3 ± 47.7	143.1 ± 53.8	0.054
Glucemias medias en el día 2 de la suspensión de NPT (mg/dL)	160.6 ± 47.3	143.3 ± 39.8	<b>0.046</b>
Variables de hipoglucemias			
Número de pacientes con glucemia capilar ≤ 70 mg/dL, <i>n</i> (%)	9 (11.2%)	22 (27.2%)	<b>0.016</b>
Número de pacientes con glucemia capilar < 54 mg/dL, <i>n</i> (%)	1 (1.2 %)	7 (8.8%)	0.064
Número de hipoglucemias graves, <i>n</i> (%)	0	0	-

Variables de hipoglucemias	RI ( <i>n</i> = 80)	GI ( <i>n</i> = 81)	<i>P</i> valor
Número de eventos de hipoglucemia/100 días de NPT	1.9 ± 6.1	4.9 ± 9.8	<b>0.015</b>
Glucemia capilar % †			
≤ 70 mg/dL (%)	0.8 ± 3.0	1.8 ± 3.5	<b>0.011</b>
71-100 mg/dL (%)	7.5 ± 10.4	7.0 ± 8.9	0.913
101-140 mg/dL (%)	29.2 ± 20.3	27.6 ± 23.3	0.430
141-180 mg/dL (%)	29.8 ± 16.1	26.4 ± 16.0	0.163
71-180 mg/dL (%)	66.7 ± 27.7	61.2 ± 30.0	0.227
> 180 mg/dL (%)	32.7 ± 27.2	37.2 ± 30.5	0.435
Desviación estándar de glucemias capilares (mg/dL)	40.4 ± 16.0	43.4 ± 19.0	0.292
Coefficiente de variación de glucemias capilares (%)	24.5 ± 8.1	25.5 ± 10.2	0.570

\* Los valores son la media ± DE a menos que se indique lo contrario. † Basado en la glucosa capilar total realizada durante la infusión de NPT.

Dos días después de la interrupción de la NPT, observamos niveles medios de glucosa capilar significativamente más bajos en el grupo GI frente al RI.

No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a complicaciones (Tabla 5).

Cuando se analizaron los datos por protocolo (excluyendo 12 pacientes que no alcanzaron los 5 días de NPT), se obtuvieron las mismas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5 – Complicaciones

Variable*	RI ( <i>n</i> = 80)	GI ( <i>n</i> = 81)	<i>P</i> valor
Duración del ingreso (días)	31.1± 26.0	29.8 ± 22.0	0.870
Mortalidad ( <i>n</i> , %)	11 (13.8)	13 (16.0)	0.682
Complicaciones infecciosas			
CLASBI†, <i>n</i> (%)	12 (15.0)	76 (5.0)	0.078
Sepsis, <i>n</i> (%)	7 (8.8)	3 (3.7)	0.210
Neumonía, <i>n</i> (%)	3 (3.8)	3 (3.7)	1.000
Infecciones de la herida quirúrgica, <i>n</i> (%)	8 (10.0)	5 (6.3)	0.564
Infecciones del tracto urinario, <i>n</i> (%)	1 (1.3)	4 (4.9)	0.367

\* Los valores son la media ± DE a menos que se indique lo contrario. † Infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central.

### *Hipoglucemias*

Como se muestra en la Tabla 6, 31 pacientes (19,3%) presentaron eventos de hipoglucemia durante su ingreso. Los pacientes del grupo GI tuvieron un mayor número de eventos de hipoglucemia, como se comentó previamente.



Tabla 6 – Características basales

Variable	Pacientes con hipoglucemia n = 31 (19.3%)	Pacientes sin hipoglucemia n = 130 (80.7%)	P valor
Sexo			
Hombres, n (%)	19 (17.3)	91 (82.7)	.349
Mujeres, n (%)	12 (23.5)	39 (76.5)	
Edad (años)	73.4±8.4	70.4 ± 10.2	.132
Grupo de tratamiento			
Insulina Regular n (%)	9 (11.3)	71 (88.7)	<b>.010</b>
Insulina Glargina n (%)	22 (27.2)	59 (72.8)	
Valoración subjetiva global			
Bien nutridos, n (%)	10 (32.2)	42 (32.3)	.404
Desnutrición moderada, n (%)	9 (29)	52 (40)	
Desnutrición grave, n (%)	12 (38.7)	36 (27.6)	

Parámetros analíticos	Pacientes con hipoglucemia n = 31 (19.3%)	Pacientes sin hipoglucemia n = 130 (80.7%)	P valor
Tasa de filtrado glomerular (mL/min)	95.3 ± 27.3	98.0 ± 40.6	.722
Albúmina (mg/dL)	2.46 ± 0.56	2.70 ± 1.91	.504
Proteína C-reactiva (mg/dL)	106.8 ± 91.7	99.3 ± 99.2	.711
Motivo de ingreso			
Quirúrgico, n (%)	16 (51.6)	68 (52.3)	
Oncohematológico, n (%)	11 (35.5)	38 (29.2)	.681
Médico, n (%)	4 (12.9)	24 (18.5)	
Índice de comorbilidad de Charlson	7.6 ± 3.0	6.6 ± 2.9	.102
Diabetes mellitus tipo 2			
Duración de la diabetes mellitus tipo 2 (años)	13.7 ± 7.8	10.6 ± 7.9	<b>.025</b>

Diabetes mellitus tipo 2	Pacientes con hipoglucemia n = 31 (19.3%)	Pacientes sin hipoglucemia n = 130 (80.7%)	<i>P</i> valor
Diabetes con lesión de órgano diana, n (%)	11 (35.8)	14 (10.8)	<b>.001</b>
Paciente con insulina antes del ingreso, n (%)	14 (45.2)	32 (25.0)	<b>.026</b>
Unidades de insulina antes del ingreso (UI/kg/día)	0.54 ± 0.30	0.42 ± 0.31	.329
HbA1c, % (mmol/mol)	6.8 ± 1.3 (51)	6.6 ± 1.0 (49)	.460
Glucemia plasmática (mg/dL)	196.4 ± 117.8	185.2 ± 58.7	.450
Peso real (kg)	72.67 ± 18.03	72.63 ± 16.27	.989

Diabetes mellitus tipo 2	Pacientes con hipoglucemia n = 31 (19.3%)	Pacientes sin hipoglucemia n = 130 (80.7%)	P valor
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.25 ± 6.26	27.17 ± 5.55	.944
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	1 (3.2)	3 (2.3)	
18.5-25.0 kg/m <sup>2</sup>	11 (35.5)	46 (35.4)	
25.0-30.0 kg/m <sup>2</sup>	11 (35.5)	51 (39.2)	.968
>30.0 kg/m <sup>2</sup>	8 (25.8)	30 (23.1)	
Gasto energético total (kcal/día)	1571.8 ± 214.8	1628.5 ± 233.4	.219
Diabetes mellitus tipo 2			
Fármacos hiperglucemiantes, n (%)	8 (25.8)	29 (22.3)	.677
Corticosteroides	6 (19.4)	20 (15.4)	.592

Abreviaciones: IMC = índice de masa corporal; HbA1c = hemoglobina glicosilada.

En el análisis univariado (tabla 7) observamos algunas otras diferencias estadísticamente significativas a destacar como un mayor tiempo de evolución de la DM, uso de insulina previo al ingreso, VG (desviación estándar y coeficiente de variación de glucemias capilares), menores dosis de lípidos en NPT (en gramos), una insulina media más alta por cada 10 g de carbohidratos en la NPT, la duración de la NPT y aumento de la urea en sangre durante el tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los ítems que componen el Índice de Comorbilidad de Charlson a excepción de la presencia de diabetes con daño orgánico (diagnóstico previo de nefropatía, retinopatía o neuropatía). Con respecto a la diabetes con daño orgánico, los pacientes con hipoglucemia tenían un porcentaje significativamente mayor de diagnóstico de nefropatía (incluyendo microalbuminuria, macroalbuminuria o insuficiencia renal: 8 [25,9%] versus 9 [6,9%],  $p = 0,004$ ), es decir: microalbuminuria: 4 (12,9%) frente a 6 (4,6%), macroalbuminuria 2 (6,5%) frente a 0 (0,0%) e insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular entre 45 y 60 ml / min) 2 (6,5%) frente a 3 (2,3%). En el estudio univariado observamos un porcentaje significativamente mayor de aumento de urea en pacientes con hipoglucemia (6 [19,4%] frente a 16 [14,2%];  $p = 0,006$ ) pero estos resultados no se mantuvieron en el estudio multivariante. También observamos que 9 pacientes mostraron un aumento de creatinina por encima de 1,3 mg / dl, pero no hubo diferencias significativas (2 [6,5%] versus 7 [5,4%];  $p = .824$ ) entre grupos. No hubo diferencias en la función hepática alterada entre los dos grupos (6 [19,4%] frente a 16 [14,2%];  $p = 0,313$ ).

Tabla 7 – Características de la NPT, tratamiento con insulina recetada y complicaciones

Variable	Pacientes con hipoglucemia n = 31 (19.3%)	Pacientes sin hipoglucemia n = 130 (80.7%)	<i>P</i> valor
Características de la NPT			
Duración de la NPT (días)	11.1 ± 3.5	8.3 ± 3.6	<b>.001</b>
Carbohidratos medios en NP (g/kg)	2.75 ± 0.39	2.85 ± 0.43	.243
Lípidos medios en NP (g/kg)	0.78 ± 0.18	0.88 ± 0.18	<b>.007</b>
Aminoácidos medios en NP (g/kg)	1.20 ± 0.21	1.24 ± 0.18	.241
Insulina			
Insulina media total diaria (UI)	54.2 ± 29.4	44.8 ± 25.4	.072
Insulina media total diaria (UI/kg)	0.76 ± 0.35	0.63 ± 0.35	.060
Insulina media total diaria por 10 g de carbohidratos en NPT (UI/10 g de carbohidratos)	3.02 ± 1.52	2.36 ± 1.14	<b>.007</b>

Insulina	Pacientes con hipoglucemia n = 31 (19.3%)	Pacientes sin hipoglucemia n = 130 (80.7%)	<i>P</i> valor
Desviación estándar de glucemias capilares (mg/dL)	45.9 ± 21.8	27.3 ± 12.3	<b>.001</b>
Coefficiente de variación de glucemias capilares (%)	28.8 ± 10.4	15.9 ± 6.3	<b>.001</b>
Glucemias capilares por encima de 180 mg/dL (%)	30.5 ± 19.8	36.0 ± 30.7	.340
<b>Complicaciones</b>			
Aumento de Creatinina por encima de 1.3 mg/dL, n (%)	2 (6.5)	7 (5.4)	.824
Incremento de Urea por encima de 80 mg/dL, n (%)	6 (19.4)	6 (4.7)	<b>.006</b>
Función hepática alterada, n (%)	6 (19.4)	16 (14.2)	.313
Interrupciones no programadas de la NPT, n (%)	5 (16.1)	8 (6.2)	.067

Complicaciones	Pacientes con hipoglucemia n = 31 (19.3%)	Pacientes sin hipoglucemia n = 130 (80.7%)	<i>P</i> valor
Mortalidad, n (%)	7 (22.6)	17 (13.1)	.182
Duración del ingreso (días)	37.2 ± 24.5	29.0 ± 23.2	.094

Abreviaciones: NP = nutrición parenteral; NPT = nutrición parenteral total.

El análisis de regresión logística (Tabla 8) mostró que la presencia de diabetes con daño de órganos diana, VG, grupo GI y duración de la NPT fueron factores asociados significativamente con eventos de glucosa sanguínea baja.



Tabla 8 – Análisis de regresión logística: riesgo ajustado de hipoglucemia ( $\leq 70$  mg / dl) durante el tratamiento con NPT

Variable <sup>a</sup>	P valor	Odds ratio	Intervalo de confianza del 95%	
			Inferior	Superior
Diabetes con lesión de órgano diana	<b>.041</b>	5.801	1.078	31.231
Insulina	.259	2.219	0.555	8.865
Coefficiente de variación de glucemias capilares	<b>.001</b>	1.205	1.107	1.313
Grupo de tratamiento	<b>.025</b>	4.712	1.210	18.343
Días con NPT	<b>.049</b>	1.170	1.001	1.368
Años con diabetes	.685	0.981	0.896	1.075
Insulina media total diaria por 10 g de carbohidratos en NPT	.805	0.944	0.598	1.491
Lípidos medios diarios en NPT	.102	0.040	0.001	1.894
Edad	.645	1.017	0.947	1.092

Variable <sup>a</sup>	P valor	Odds ratio	Intervalo de confianza del 95%	
			Inferior	Superior
Incremento de Urea durante la NPT	.258	2.919	0.456	18.681

Abreviaturas: NP = nutrición parenteral; T2DM = diabetes mellitus tipo 2; NPT = nutrición parenteral total.

<sup>a</sup>Incluido también en el modelo, pero sin significación estadística: edad y sexo.

*Efecto del tipo de emulsión lipídica (PUFA n-3 vs no PUFA n-3)*

No encontramos diferencias en las características basales entre ambos grupos, salvo un mayor porcentaje de hombres y una mayor duración de la NPT en el grupo de PUFA n-3 (Tabla 9).

Tabla 9 – Características basales

Variable	Otras ILE <i>n</i> = 81 (50.3%)	n-3 PUFA <i>n</i> = 80 (49.7%)	<i>P</i> valor
Sexo			
Hombres, n (%)	47 (58.0%)	63 (78.8%)	<b>0.004</b>
Mujeres, n (%)	34 (42.0%)	17 (21.2%)	
Edad (años)	71.6 ± 10.3	70.4 ± 9.5	0.451
Grupo de tratamiento			
Insulina Regular, n (%)	40 (49.4%)	40 (50.0%)	0.938
Insulina Glargina, n (%)	41 (50.6%)	40 (50.0%)	
Valoración subjetiva global			
Bien nutridos, n (%)	28 (34.6%)	24 (30.0%)	0.549
Desnutrición moderada, n (%)	32 (39.5%)	29 (36.3%)	
Desnutrición grave, n (%)	21 (25.9%)	27 (33.7%)	

Parámetros analíticos	Otras ILE <i>n</i> = 81 (50.3%)	n-3 PUFA <i>n</i> = 80 (49.7%)	<i>P</i> valor
Creatinina (mg/dL)	0.84 ± 0.24	0.77 ± 0.25	0.089
Albúmina (mg/dL)	2.57 ± 0.52	2.47 ± 0.57	0.219
Proteína C-reactiva (mg/dL)	112.3 ± 103.6	90.2 ± 90.9	0.169
Motivo de ingreso			
Quirúrgico, n (%)	41 (50.6%)	43 (53.8%)	
Oncohematológico, n (%)	22 (27.2%)	27 (33.7%)	0.242
Médico, n (%)	18 (22.2%)	10 (12.5%)	
Índice de comorbilidad de Charlson	6.5 ± 2.9	7.1 ± 2.9	0.188
Diabetes mellitus tipo 2			
Duración de la diabetes mellitus (años)	11.0 ± 8.5	11.3 ± 7.3	0.840
Diabetes con lesión de órgano diana, n (%)	10 (12.3%)	15 (18.8%)	0.262

Diabetes mellitus tipo 2	Otras ILE <i>n</i> = 81 (50.3%)	n-3 PUFA <i>n</i> = 80 (49.7%)	<i>P</i> valor
Pacientes con insulina previamente al ingreso, <i>n</i> (%)	20 (24.7%)	26 (32.5%)	0.230
Dosis de insulina previo al ingreso (UI/kg/día)	0.36 ± 0.23	0.55 ± 0.34	0.075
HbA1c (%)	6.60 ± 1.0	6.6 ± 1.2	0.912
Glucemia plasmática (mg/dL)	190.3 ± 64.3	184.3 ± 81.5	0.604
Peso real (kg)	71.16 ± 17.33	74.14 ± 15.73	0.255
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.14 ± 5.50	27.22 ± 5.88	0.919
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	1 (1.2%)	3 (3.7%)	
18.5–25.0 kg/m <sup>2</sup>	30 (37.0%)	27 (33.8%)	
25.0–30.0 kg/m <sup>2</sup>	32 (39.5%)	30 (37.5%)	0.724
>30.0 kg/m <sup>2</sup>	18 (22.2%)	20 (25.0%)	
Gasto energético total (kcal/día)	1599.0 ± 248.7	1636.5 ± 210.0	0.303

	Otras ILE	n-3 PUFA	<i>P</i> valor
Diabetes mellitus tipo 2	<i>n</i> = 81 (50.3%)	<i>n</i> = 80 (49.7%)	
Fármacos hiperglucemiantes, n (%)	17 (21.0%)	20 (25.0%)	0.545
Duración de NPT (días)	8.6 ± 4.3	11.6 ± 8.8	<b>0.007</b>

No encontramos diferencias en el control metabólico de la glucosa (glucemia capilar media, variabilidad glucémica y dosis de insulina) excepto que el número de episodios de hipoglucemia leve fue significativamente mayor en el grupo de PUFA n-3 (Tabla 10). No observamos diferencias en otras complicaciones metabólicas, hepáticas o infecciosas, duración de la estancia hospitalaria o mortalidad. Observamos una disminución significativa en los niveles de triglicéridos en el grupo de PUFA n-3 el día 5 y el último día de NPT en comparación con el día 1 y diferencias significativas entre los grupos (Tabla 11).



Tabla 10 – Variables relacionadas con la glucemia.

Variable	Otras ILE <i>n</i> = 81 (50.3%)	n-3 PUFA <i>n</i> = 80 (49.7%)	<i>P</i> valor*
<b>Insulina</b>			
Insulina total media diaria (UI/kg)	45.7 ± 26.1	47.5 ± 26.8	0.662
Insulina total media diaria/ 10 g de carbohidratos en NPT (UI)	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.3	0.894
<b>Glucemia capilar media</b>			
08:00 h (mg/dL)	169.1 ± 41.3	163.6 ± 40.4	0.398
13:00 h (mg/dL)	176 ± 42.6	172.1 ± 42.3	0.560
20:00 h (mg/dL)	174.1 ± 44.5	163 ± 38.6	0.100
00:00 h (mg/dL)	164.7 ± 44.6	159.1 ± 42.3	0.446
Durante la NPT (mg/dL)	172.4 ± 40.9	165.4 ± 38.6	0.269

Glucemia capilar media	Otras ILE <i>n</i> = 81 (50.3%)	n-3 PUFA <i>n</i> = 80 (49.7%)	<i>P</i> valor*
Glucemia capilar tras 48 horas de la suspensión de la NPT (mg/dL)	156 ± 49.1	145.5 ± 40.5	0.206
Hipoglucemias			
Número de glucemias capilares ≤ 70 mg/dL, <i>n</i> (%)	0.18 ± 0.61	0.55 ± 1.17	<b>0.012</b>
Número de glucemias capilares < 54 mg/dL, <i>n</i> (%)	0.04 ± 0.19	0.06 ± 0.24	0.471
Variabilidad glucémica			
Desviación estándar de glucemias capilares (mg/dL)	41.3 ± 18.7	42.6 ± 16.5	0.634
Coefficiente de variación de glucemias capilares (%)	24 ± 9.2	25.9 ± 9.2	0.187

\* Ajustado por sexo y duración de NPT.

Tabla 11 – Complicaciones

Complicaciones	Otras ILE <i>n</i> = 81 (50.3%)	n-3 PUFA <i>n</i> = 80 (49.7%)	<i>P</i> valor*
Complicaciones metabólicas y hepáticas			
Hipertrigliceridemia, <i>n</i> (%)	6 (7.4%)	4 (5.0%)	0.527
Hipernatremia, <i>n</i> (%)	1 (1.2%)	5 (6.3%)	0.093
Hiponatremia, <i>n</i> (%)	2 (2.5%)	7 (8.8)	0.083
Hipocalcemia, <i>n</i> (%)	7 (8.6%)	8 (10.0%)	0.767
Hipofosfatemia, <i>n</i> (%)	8 (9.9%)	11 (13.8%)	0.446
Hipocalcemia (con Calcio corregido), <i>n</i> (%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0.980
Creatinina aumentada, <i>n</i> (%)	5 (6.2%)	4 (5.0%)	0.732

	Otras ILE	n-3	P
Complicaciones metabólicas y hepáticas	<i>n</i> = 81 (50.3%)	PUFA <i>n</i> = 80 (49.7%)	valor*
Urea aumentada, <i>n</i> (%)	5 (6.2%)	7 (8.8%)	0.533
Complicaciones hepáticas, <i>n</i> (%)	5 (6.2%)	7 (8.8%)	0.534
Complicaciones infecciosas y otras complicaciones			
Infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central, <i>n</i> (%)	6 (7.4%)	11 (13.8%)	0.190
Sepsis, <i>n</i> (%)	4 (4.9%)	6 (7.5%)	0.501
Neumonía, <i>n</i> (%)	4 (4.9%)	2 (2.5%)	0.414
Infección de la herida quirúrgica, <i>n</i> (%)	5 (6.2%)	8 (10.0%)	0.360
Infección del tracto urinario, <i>n</i> (%)	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0.660

Complicaciones infecciosas y otras complicaciones	Otras ILE $n = 81$ (50.3%)	n-3 PUFA $n = 80$ (49.7%)	$P$ valor*
Mortalidad, $n$ (%)	10 (12.3%)	14 (17.5%)	0.359
Duración del ingreso (días)	$28.7 \pm 20.0$	$32.2 \pm 27.5$	0.367
Resultados analíticos	Día	Día	Análisis de varianza
	1 ( $n = 79$ )	1 ( $n = 79$ )	$182.5 \pm 93.9$ 0.663
Triglicéridos (mg/dL) <sup>s</sup>	5 ( $n = 70$ )	5 ( $n = 68$ )	$220.3 \pm 134.8$ $147.5 \pm 72.6^{\&}$ 0.052
	Última ( $n = 19$ )	Última ( $n = 28$ )	$217.9 \pm 117.1$ $143.1 \pm 63.7^{\&}$ <b>0.024</b>

Resultados analíticos	Día	Otras ILE	Día	n-3	P valor*	Análisis de varianza
		n = 81 (50.3%)		PUFA n = 80 (49.7%)		
Colesterol total (mg/dL)	1 (n = 79)	115.9 ± 48.3	1 (n = 79)	117.7 ± 51.2	0.825	0.220
	5 (n = 72)	123.4 ± 37.1	5 (n = 65)	114.7 ± 33.8	0.156	
	Última (n = 19)	135.2 ± 44.9	Última (n = 26)	119.9 ± 35.3	0.206	
HDL colesterol (mg/dL)	1 (n = 50)	23.6 ± 12.2	1 (n = 51)	23.1 ± 11.4	0.831	0.401
	5 (n = 45)	21.9 ± 8.9	5 (n = 43)	20.1 ± 9.4	0.366	
	Última (n = 7)	18.9 ± 6.5	Última (n = 19)	19.2 ± 8.6	0.934	

Resultados analíticos	Día	Otras ILE	Día	n-3	P valor*	Análisis de varianza
		n = 81 (50.3%)		PUFA n = 80 (49.7%)		
LDL colesterol (mg/dL)	1 (n = 49)	50.1 ± 26.6	1 (n = 47)	58.6 ± 42.4	0.246	0.770
	5 (n = 44)	61.8 ± 30.9	5 (n = 40)	58.3 ± 28.7	0.586	
	Última (n = 6)	73.2 ± 40.4	Última (n = 18)	69.4 ± 32.1	0.817	
Aspartato transaminasa (U/L)	1 (n = 78)	29.1 ± 33.1	1 (n = 78)	29.7 ± 36.5	0.936	0.797
	5 (n = 67)	35.0 ± 37.2	5 (n = 59)	35.9 ± 38.0	0.897	
	Última (n = 20)	32.0 ± 27.4	Última (n = 32)	31.3 ± 35.9	0.939	

Resultados analíticos	Día	Otras ILE	Día	n-3	P valor*	Análisis de varianza
		n = 81 (50.3%)		PUFA n = 80 (49.7%)		
Alanina aminotransferasa (U/L)	1 (n = 78)	30.6 ± 32.9	1 (n = 78)	29.9 ± 33.4	0.904	0.319
	5 (n = 72)	38.8 ± 49.2	5 (n = 68)	32.4 ± 30.6	0.363	
	Última (n = 21)	35.2 ± 44.9	Última (n = 34)	30.4 ± 26.7	0.624	
Gamma glutamiltransferasa (U/L)	1 (n = 78)	98.2 ± 131.4	1 (n = 78)	151.5 ± 183.3	0.057	0.303
	5 (n = 64)	177.2 ± 155.7	5 (n = 58)	199.4 ± 185.2	0.474	
	Última (n = 19)	171.4 ± 155.0	Última (n = 28)	211.6 ± 205.4	0.472	



Resultados analíticos	Día	Otras ILE		n-3 PUFA		P valor*	Análisis de varianza
		n = 81 (50.3%)	Día	n = 80 (49.7%)			
Fosfatasa alcalina (U/L)	1 (n = 78)	115.8 ± 111.6	1 (n = 78)	139.8 ± 197.9		0.339	
	5 (n = 68)	151.3 ± 125.3	5 (n = 66)	154.2 ± 186.9		0.918	0.549
	Última (n = 20)	121.0 ± 60.0	Última (n = 32)	166.0 ± 160.0		0.234	
Proteína C-reactiva (mg/L)	1 (n = 71)	112.3 ± 103.6	1 (n = 77)	90.2 ± 90.9		0.169	
	5 (n = 66)	68.7 ± 77.9	5 (n = 68)	65.3 ± 79.6		0.805	0.320
	Última (n = 15)	58.4 ± 81.4	Última (n = 29)	56.2 ± 48.6		0.913	

IMC: índice de masa corporal; HbA1c, hemoglobina glucosilada; HDL, lipoproteína de alta densidad; ILE, emulsiones lipídicas intravenosas; LDL, lipoproteína de baja densidad; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; NPT, nutrición parenteral total. \* Valor de p entre grupos de ILE ajustado por sexo y

duración de la NPT. § Diferencias entre grupos por análisis de varianza múltiple de medidas repetidas según tiempo (días 1, 5 y 15) y grupo de ILE. &  $p < 0,01$  en el grupo de PUFA n-3 entre el día 1 y el 5 y entre el día 1 y el último día.

Los valores p en **negrita** indican significancia estadística.

## DISCUSIÓN

### *Eficacia y seguridad de las pautas de insulina evaluadas*

Nuestro estudio es el primer ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que evalúa la efectividad y seguridad de dos modalidades diferentes de tratamiento con insulina en pacientes diabéticos no críticamente enfermos que reciben NP con un seguimiento prolongado y un período de seguimiento tras su interrupción.

Ambos regímenes (50% de insulina glargina como componente basal + 50% de insulina regular como componente nutricional versus 100% de insulina regular añadida a la bolsa de NPT como componente basal y nutricional) son igualmente efectivos para alcanzar un control metabólico adecuado durante la infusión de NP.

Las guías de práctica clínica y consensos recomiendan mantener un rango de glucosa objetivo de 140-180 mg / dL para la mayoría de los pacientes hospitalizados no críticos aunque unos objetivos más estrictos podrían ser apropiados para pacientes seleccionados siempre que no suponga un aumento de hipoglucemias (8,40). Durante la NP, la glucemia capilar media, la variabilidad glucémica y la dosis de insulina fueron similares en ambos grupos sin encontrar diferencias significativas en ningún día. No encontramos diferencias en el porcentaje de glucemias superiores a 180 mg / dL, valores que se han asociado a un aumento de la morbimortalidad (4,6,41), o desde 100 a 180 mg/dL. Estos resultados son similares a otros estudios aleatorizados publicados anteriormente que compararon Glargina subcutánea versus insulina regular agregada a la NP en personas con diabetes (13,14,42).

Al igual que otros autores (14), hemos observado una tendencia a tener una glucosa capilar más alta en el grupo GI durante los primeros días de NPT (el objetivo de alcanzar la glucosa capilar media por debajo de 180 mg / dL solo se pudo alcanzar después

de tres días en GI. Por el contrario, RI lo logró en el primer día). Sin embargo, no observamos diferencias en el control metabólico en diferentes momentos del día entre los grupos. El control metabólico fue significativamente mejor en el GI en las 48 horas posteriores a la interrupción de la NP; la farmacodinamia de la insulina glargina, con una duración de acción cercana a las 24 horas, podría explicar esta diferencia.

El control glucémico medio alcanzado con ambos regímenes fue similar a los resultados publicados en otros estudios prospectivos en pacientes con diabetes y NP (13,14) o ligeramente superior al logrado con bombas de insulina (15). Nuestros resultados son claramente mejores que los obtenidos en pacientes con hiperglucemia tratados solo con regímenes de insulina subcutánea (régimen de insulina basal más corrección, sin insulina añadida a la bolsa de NP) (17,20). A pesar de ello, un tercio de los pacientes presentó un porcentaje de glucemias medias superiores a 180 mg / dL, resultados similares a los encontrados anteriormente por nuestro grupo en personas con diabetes (7).

La variabilidad glucémica (43), se ha asociado con un aumento de la mortalidad hospitalaria durante la NPT, pero no en personas con diabetes (21). Tanto el coeficiente de variación como la desviación estándar de la glucosa capilar fueron similares en ambos grupos y con resultados similares a los publicados por otros autores (14,15).

El número de eventos hipoglucémicos fue significativamente mayor en GI, sin embargo, todos fueron leves y ninguno fue grave.

La insulina agregada a la bolsa de NPT tiene la ventaja de que puede administrar la insulina por vía intravenosa a un ritmo constante junto con los carbohidratos, lo que reduce el riesgo de hipoglucemia (10). En un estudio previo publicado por nuestro grupo en pacientes no críticos con NP (28) la tasa de eventos de hipoglucemia (<70 mg / dl) fue

claramente inferior (solo 0,8 por 100 días de NP y ocurrió en el 6,8% de los pacientes) a la observada en nuestro estudio actual, especialmente en el grupo GI; sin embargo, solo el 21,6% de los casos evaluados presentaban diabetes.

Hakeam et al (14) describió un porcentaje menor (aunque no significativo) de eventos hipoglucémicos en pacientes con diabetes y NP en el grupo Glargina (5,7%) versus insulina regular añadida a NP (11,4%); la menor duración del estudio (solo 6 días después de la aleatorización) podría explicar parcialmente las diferencias. Li et al (15), al comparar Glargina subcutánea versus infusiones continuas de insulina subcutánea en pacientes con diabetes que recibieron NP, no observaron hipoglucemias graves. Oghazian et al, en pacientes diabéticos de UCI pero estables, observaron un mayor número de eventos hipoglucémicos no significativos en el grupo de glargina durante un período de 3 días (13). Neff y Ramos et al (17,20) describieron eventos hipoglucémicos en pacientes con NP e hiperglucemia tratados solo con insulina subcutánea en el 29% y 22% de los casos, respectivamente; la interrupción repentina de la NP, así como una mayor duración de la NP (20) podrían ser algunos de los factores que aumentaron el riesgo de hipoglucemia (28) en estos pacientes. El porcentaje de hipoglucemia puede llegar hasta el 40% de los pacientes con NP e hiperglucemia tratados con insulina intravenosa (21).

No observamos diferencias en número de complicaciones infecciosas, estancia hospitalaria o mortalidad.

Al igual que con la hiperglucemia, la hipoglucemia se asocia con una mayor mortalidad hospitalaria, pero el riesgo puede limitarse a los pacientes con hipoglucemia espontánea y no a los pacientes con hipoglucemia asociada a fármacos. (44). No observamos diferencias en la mortalidad, la estancia hospitalaria u otras complicaciones entre los grupos, quizás por la ausencia de hipoglucemias graves.

La hiperglucemia es un factor de riesgo de infección (45). A diferencia de otros autores (13,14) que solo evaluaron el control glucémico, también hemos evaluado la incidencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas pero no encontramos diferencias significativas en ninguna de estas variables. También se evaluó la mortalidad y fue similar en ambos grupos, estas cifras están en concordancia con las publicadas previamente por nosotros en subgrupos de personas con diabetes (4).

#### *Factores asociados a hipoglucemias*

Nuestros resultados confirman datos previamente publicados en los que una VG más alta (21,28,46,47) está asociada a un mayor riesgo de hipoglucemia.

La VG en pacientes con NPT se ha asociado con un aumento de la mortalidad tanto a corto como a largo plazo y en personas con y sin diabetes (21,23) y podría ser independiente del control glucémico logrado (21,48). En pacientes con NPT, una reducción en la desviación estándar de 1 punto de la glucosa capilar media podría reducir el riesgo de mortalidad en un 2% (21). La VG también es un factor de riesgo de hipoglucemia en pacientes con DM2 tratados con insulina (49,50) y está asociada con más complicaciones (23,46,47). Se ha propuesto un coeficiente de variación de glucemias capilares (CV) superior al 36% como umbral adecuado, en pacientes ambulatorios con diabetes porque más allá de este límite, la frecuencia de hipoglucemias aumenta significativamente, especialmente en sujetos tratados con insulina (49). Según nuestros resultados, en pacientes hospitalizados con diabetes y NPT, el umbral de CV para un mayor riesgo de hipoglucemia podría ser claramente inferior al 36% porque los pacientes con hipoglucemia tenían un CV del 28,8% frente al 15,9% de los que no presentaban hipoglucemia. En el estudio multivariado el CV fue uno de los factores que más contribuyó a la predicción de hipoglucemia.

Además de la forma de insulina administrada (más en glargina), existen otros factores que podrían influir en el aumento de la VG y la hipoglucemia: recuperación después de una enfermedad aguda o reducción del tratamiento con glucocorticoides que disminuye los requerimientos de insulina, control estricto de la glucemia en pacientes de alto riesgo, cambios frecuentes en la dosis de insulina e interrupción repentina del soporte nutricional en pacientes con insulina subcutánea o insuficiencia de órganos (renal, hepática) durante la terapia con NPT (28,51). Mathioudakis et al (51) desarrolló y validó un modelo de predicción para la hipoglucemia asociada a la insulina en adultos hospitalizados no críticos utilizando un amplio número de covariables, incluyendo edad, peso, servicio de admisión, dosis de insulina, datos de glucosa en sangre, tipo de diabetes, órdenes de dieta, función renal y hepática, uso de esteroides y otros diagnósticos de admisión (51). En nuestro estudio, no encontramos asociaciones con el uso de corticosteroides o un aumento de las enzimas hepáticas. Un aumento de la urea plasmática durante el tratamiento con NPT se asoció con un mayor número hipoglucemias en el estudio univariante, pero no se mantuvo en el estudio multivariante. En el estudio INSUPAR los objetivos glucémicos fueron ligeramente más estrictos que los que se recomiendan en las pautas actuales hospitalarias, ya que corregíamos cuando la glucosa capilar estaba por encima de 140 mg / dL. No obstante, elegimos estos objetivos porque habíamos demostrado previamente que los pacientes que tenían niveles de glucemia medios en sangre superiores a 180 mg / dL durante la infusión de NPT tenían un riesgo de mortalidad 5,6 veces mayor en comparación con aquellos con niveles medios de glucosa en sangre por debajo de 140 mg / dL (4). Además, con el objetivo de prevenir la hipoglucemia, se protocolizó la reducción de la insulina si la glucemia capilar estaba por debajo de 100 mg / dL. Finalmente, observamos una tendencia no significativa a presentar una mayor tasa de interrupciones de NPT no programadas en el grupo de hipoglucemias.

En nuestro estudio, una mayor duración de la NPT se asoció con eventos hipoglucémicos en pacientes con DM2. Estos resultados concuerdan con estudios publicados previamente (20,28,52) en pacientes con y sin diabetes. Además, una mayor duración de la NPT puede aumentar el riesgo de hipoglucemia debido a la gravedad del cuadro clínico (debido al aumento progresivo de la dosis de insulina en pacientes mal controlados), pero también porque aumenta el número de mediciones de glucosa capilar.

Uno de los predictores de hipoglucemia más relevantes que encontramos fue la presencia de complicaciones de la DM, especialmente la presencia de nefropatía. La enfermedad renal es un factor de riesgo independiente de hipoglucemia y aumenta el riesgo ya presente en las personas con diabetes (53). En nuestra serie, los pacientes con hipoglucemia eran de mayor edad (aunque sin alcanzar diferencias significativas), con una mayor duración de la diabetes y con más complicaciones. En estos pacientes, los objetivos de control glucémico podrían ser menos estrictos con el fin de evitar la hipoglucemia y sus complicaciones asociadas.

Aunque en el estudio univariado la hipoglucemia se asoció con la composición de la nutrición parenteral (mayor cantidad de lípidos y dosis de insulina por gramo de carbohidratos), estos factores no aparecieron en el estudio multivariado.

La presencia de desnutrición constituye un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia en pacientes hospitalizados (24), sin embargo, a diferencia de un estudio anterior (28), el IMC no afectó el riesgo de hipoglucemia. Es posible que el efecto del IMC se redujera seleccionando únicamente pacientes con DM2 (con un IMC alto). Asimismo, aunque hubo una tendencia a presentar un peor estado nutricional en los pacientes con hipoglucemia, no observamos diferencias en el porcentaje de pacientes desnutridos según VSG o según valores de albúmina o PCR.



### *Papel de los PUFA n-3*

En este estudio, observamos que en pacientes no críticos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que recibieron NPT con ILE enriquecidos con n-3 PUFA (en comparación con otros ILE), los niveles de triglicéridos se redujeron significativamente y presentaron un mayor número de leves hipoglucemias leves. Por otro lado, no encontramos diferencias en otros parámetros de control glucémico o metabólico lipídico, complicaciones hepáticas o infecciosas, estancia hospitalaria o mortalidad.

Las emulsiones lipídicas se utilizan en nutrición parenteral (NP) con el objetivo de aportar una fuente de calorías densa, reducir la carga glucémica, aportar ácidos grasos esenciales y disminuir la osmolaridad [8]. La primera generación de emulsiones lipídicas se basó en aceite de soja y contenía altas concentraciones de PUFA n-6 que podrían promover la inflamación [3]. El aceite de pescado contiene  $\omega$ -3 PUFA (ácido docosahexaenoico [DHA] y ácido eicosapentaenoico [EPA]) se incorporan a las membranas celulares e influyen en varios factores de transcripción que modifican la expresión de genes involucrados en muchos procesos biológicos que incluyen el metabolismo, la función inmunológica y la inflamación [3]. Se ha demostrado que las ILE basadas en aceite de pescado tienen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores [5].

Se ha demostrado que la suplementación oral con aceite de pescado produce una reducción dependiente de la dosis clínicamente significativa de los triglicéridos en sangre en ayunas y normaliza las concentraciones de lípidos séricos, incluidas las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), en pacientes con diabetes mellitus [2]. En pacientes con NP no es infrecuente experimentar aumentos en las concentraciones séricas de triglicéridos e hipertrigliceridemia correlacionada con la

esteatosis hepática, que puede contribuir al daño hepático. En este sentido, los ILE basados en aceite de pescado pueden ser protectores frente a aumentos rápidos de triglicéridos séricos, en comparación con otras fórmulas como las basadas en MCT / LCT, aunque la evidencia no es concluyente [5,20]. En nuestro estudio no observamos diferencias en el porcentaje de pacientes que desarrollaron hipertrigliceridemia (niveles superiores a 400 mg / dl) que, en todo caso, fue baja en ambos grupos (5% en PUFA n-3 y 7,4% en el otro); no obstante, observamos reducciones significativas de los niveles de triglicéridos séricos en el grupo de PUFA n-3.

La composición de lípidos de la NPT también podría desempeñar un papel importante en la alteración de las enzimas hepáticas asociada con la NP, y se ha demostrado que los ILE n-3 PUFA minimizan esta alteración en pacientes adultos hospitalizados al reducir las complicaciones hepáticas [21,22]. La administración de altas dosis de lípidos intravenosos, con alto contenido de PUFA n-6 y fitoesteroles (como los basados en aceites de soja), puede contribuir al desarrollo de enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral [23]. Los ILE basados exclusivamente en aceite de pescado reducen los niveles de fitoesteroles plasmáticos y se asocian con una mejora en el perfil hepático [24,25]. En nuestro estudio no encontramos diferencias en el perfil hepático, ni en el porcentaje de pacientes con aumento de las enzimas hepáticas ni en el número de pacientes con complicaciones hepáticas. Esto podría deberse a que el uso de ILE a base de aceite de soja puro fue muy bajo (solo tres pacientes, 1,7% de la muestra) en nuestra muestra. El resto de fórmulas utilizadas en nuestro estudio (MCT / LCT, aceite de oliva y emulsiones enriquecidas en de aceite de pescado) contienen cantidades variables de PUFA n-6 (pero siempre menos que los aceites de soja puros), y estos ILE podrían tener ventajas debido a la reducción de la acumulación de fitoesteroles y a la

mitigación del efecto proinflamatorio de los PUFA n-6, así como a potenciar los efectos positivos de otras fuentes de lípidos [26].

Varios estudios también han demostrado una disminución significativa de la estancia hospitalaria, especialmente en pacientes quirúrgicos en UCI [3,5,7,9,27] y en complicaciones infecciosas [2,28,29] cuando se utilizan ILE a base de aceite de pescado en comparación principalmente con ILE a base de aceite de soja puro o emulsiones MCT / LCT. Así se ha observado una reducción de las complicaciones infecciosas con las dosis infundidas en la práctica clínica [3]; el uso de estos aceites de pescado puede disminuir las concentraciones sanguíneas y la producción de eicosanoides y citocinas proinflamatorias [3,5]. En nuestra muestra administramos dosis similares a las utilizadas en otros estudios [3], pero no encontramos diferencias en estos parámetros y también los niveles de proteína C reactiva disminuyeron de manera similar en ambos grupos.

Una posible causa en comparación con otros estudios podría ser la muestra pequeña, pero también el hecho de que comparamos emulsiones de PUFA n-3 enriquecidas con otras ILE no basadas en PUFA n-6 como única fuente que ya tienen una composición mejorada (50% MCT e ILE de aceite de oliva) [3,8].

Con respecto al control glucémico, también fue similar al comparar ambos grupos con respecto a la glucemia capilar media, dosis de insulina y variabilidad glucémica; sin embargo, observamos mayor número de hipoglucemias leves en el grupo de PUFA n-3. Esto podría explicarse por una mayor sensibilidad a la insulina en pacientes que utilizan PUFA n-3 [10]. Además de esto, los pacientes con ILE de PUFA n-3 tenían una tendencia no estadísticamente significativa a presentar una mayor proporción de pacientes con DM2 con daño de órgano diana y una duración de la NPT significativamente mayor, ambas variables que se han asociado en nuestro estudio con un mayor riesgo de hipoglucemia

en pacientes con DM2 [30]. Por otro lado, no tuvieron mayores diferencias de variabilidad glucémica en el porcentaje de pacientes con glargina o insulina regular [30].

### *Fortalezas y limitaciones*

Nuestro estudio es el que tiene mayor número de pacientes reclutados y el único multicéntrico. Además, incluye una muestra muy homogénea de pacientes (todos ellos previamente diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, ninguno con hiperglucemia de estrés y con una composición muy similar de las bolsas de NPT), evalúa el uso de insulina durante 15 días de NP, continúa el seguimiento a las 48 horas de la interrupción de la NP, e incluye también la valoración de las complicaciones.

Sin embargo, no está exento de limitaciones. En primer lugar, el reclutamiento fue variable en los diferentes centros (desde 1 a 18 pacientes) por lo que podría haber influido en el análisis. También está el hecho de que nos centramos en pacientes no críticos con diabetes mellitus tipo 2, por lo que no podemos aplicar las conclusiones a otro grupo de pacientes. No obstante, hemos elegido a este grupo de sujetos porque en base a estudios previos, fueron los que tuvieron más dificultades en alcanzar un adecuado control metabólico (7). El tamaño de la muestra se calculó para detectar diferencias en la glucosa capilar media, pero no en las complicaciones, por lo que las conclusiones con respecto a las mismas deben tomarse con cautela. Aunque hemos realizado un amplio número de comparaciones estadísticas, los parámetros que alcanzan significación (eventos hipoglucémicos y control metabólico tras la interrupción de la NP) son concordantes. Finalmente, de los 161 pacientes que iniciaron la NPT, 12 de ellos no alcanzaron los 5 días de tratamiento previstos inicialmente, sin embargo, los resultados fueron estadísticamente significativos tanto como análisis por intención de tratar como por protocolo. Por último, mencionar que los resultados acerca de los factores de riesgo para

hipoglucemias y la comparativa entre pacientes con ILE basados en n-3 PUFA y ILE basados en otros lípidos fueron resultados de análisis *post hoc*.

## CONCLUSIONES

1) En personas con diabetes tipo 2 no críticas que reciben nutrición parenteral total ambos regímenes evaluados (50% de glargina subcutánea como componente basal + 50% de insulina regular como componente nutricional versus 100% de insulina regular añadida a la bolsa de nutrición parenteral total [componente basal y nutricional]) son igual de eficaces para para lograr un control metabólico adecuado durante la infusión de NP.

2) El grupo GI logró un mejor control metabólico después de la interrupción de la NPT. Estos datos indican que en pacientes con insulina Regular 100% añadida a la bolsa de NPT, la adición de pequeñas dosis de glargina podría mejorar la transición tras la suspensión de la NPT.

3) La tasa de hipoglucemias leves fue mayor en el grupo GI.

4) No observamos diferencias en las complicaciones intrahospitalarias ni en la mortalidad.

5) Los factores que se asociaron a mayor riesgo de hipoglucemias en pacientes con diabetes tipo 2 no críticos que reciben nutrición parenteral fueron la presencia de DM con complicaciones de daño orgánico (especialmente la nefropatía diabética), la mayor duración de la NPT, pertenecer al grupo tratado con glargina, recibir infusión con fórmulas enriquecidas en PUFA n-3 y una mayor variabilidad glucémica.

6) En los pacientes no críticos con DM2 que recibieron NPT con emulsiones lipídicas enriquecidas con PUFA n-3, los niveles de triglicéridos se redujeron significativamente respecto al grupo con otro tipo de emulsiones sin encontrar diferencias ni en el control glucémico ni en las complicaciones intrahospitalarias.

Este estudio abre el camino a otros ensayos clínicos que podrían evaluar otros regímenes de insulina y en otro grupo de pacientes con hiperglucemia y nutrición parenteral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 22]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan 11;55(1):88–93.
3. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2367–71.
4. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariego A, et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care*. 2013;36:1061–6.
5. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *J Parenter Enter Nutr*. 2013 Jan 29;37(1):23–36.
6. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, Smiley D, Umpierrez D, Johnson R, et al. Hyperglycemia During Total Parenteral Nutrition: An important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2010 Apr 1;33(4):739–41.
7. Oliveira G, Tapia MJ, Ocon J, Cabrejas-Gomez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-



- Casariego 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.
8. Oliveira G, García-Luna PP, Pereira JL, Rebollo I, García-Almeida JM, Serrano P, et al. Recommendations of the GARIN group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp.* 27(6):1837–49.
  9. 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 Mar 8;36(2):183–8.
  10. McCulloch A, Bansiya V, Woodward JM. Addition of Insulin to Parenteral Nutrition for Control of Hyperglycemia. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;014860711772275.
  11. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):16–38.
  12. Hongsermeier T, Bistrain BR. Evaluation of a Practical Technique for Determining Insulin Requirements in Diabetic Patients Receiving Total Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 1993 Jan 25;17(1):16–9.
  13. 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.

Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2015 Feb;35(2):148–57.

14. Hakeam HA, Mulia HA, Azzam A, Amin T. Glargine Insulin Use Versus Continuous Regular Insulin in Diabetic Surgical Noncritically Ill Patients Receiving Parenteral Nutrition: Randomized Controlled Study. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(7):1110–8.
15. Li F, Zhang W, Liu B, Zhang D, Chen W, Yuan L, et al. Management of glycemic variation in diabetic patients receiving parenteral nutrition by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *Sci Rep.* 2018 Dec 12;8(1):5888.
16. American Diabetes Association AD. 14. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan 1;41(Suppl 1):S144–51.
17. Ramos A, Rabasa F, Mendoza L, Cardenete J, Gill P, Morilla A, et al. Differences in Glycemic Control in Diabetic and Non-diabetic Patients with Parenteral Nutrition Using a Basal plus Correction Insulin Regimen: An Observational, Retrospective Study. *Diabetes Ther.* 2018 May 3;
18. Fatati G, Mirri E, Papi M, Coaccioli S. Use of neutral protamine lispro (NPL) insulin in a patient affected by acute pancreatitis under parenteral nutrition. *Clin Ter.* 2011;162(3):231–4.
19. Fatati G, Di Donato A, Grandone I, Menicocci P, Mirri E, Prosperini G, et al. Impact of Insulin Degludec in Hospitalized Patients With and Without Type 2 Diabetes Requiring Parenteral/Enteral Nutrition: An Observational Study. *Adv Ther.* 2018 May 17;

20. Neff K, Donegan D, MacMahon J, O'Hanlon C, Keane N, Agha A, et al. Management of parenteral nutrition associated hyperglycaemia: a comparison of subcutaneous and intravenous insulin regimen. *Ir Med J*. 2014 May;107(5):141–3.
21. Farrokhi F, Chandra P, Smiley D, Pasquel F, Peng L, Newton C, et al. Glucose Variability is an Independent Predictor of Mortality in Hospitalized Patients Treated with Total Parenteral Nutrition. *Endocr Pract*. 2014 Jan;20(1):41–5.
22. Ramos A, Zapata L, Vera P, Betbese AJ, Pérez A. Transition from intravenous insulin to subcutaneous long-acting insulin in critical care patients on enteral or parenteral nutrition. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017 Dec;64(10):552–6.
23. Coudenys E, De Waele E, Meers G, Collier H, Pen JJ. Inadequate glycemic control in patients receiving parenteral nutrition lowers survival: A retrospective observational trial. *Clin Nutr Exp*. 2018 Feb 1;17:1–7.
24. Leibovitz E, Khanimov I, Wainstein J, Boaz M. Documented hypoglycemia is associated with poor short and long term prognosis among patients admitted to general internal medicine departments. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019 Jan 1;13(1):222–6.
25. Truong S, Park A, Kamalay S, Hung N, Meyer JG, Nguyen N, et al. Glycemic Control in Adult Surgical Patients Receiving Regular Insulin Added to Parenteral Nutrition vs Insulin Glargine: A Retrospective Chart Review. *Nutr Clin Pract*. 2019 Jan 29;
26. Mathioudakis N, Everett E, Golden SH. Prevention and management of insulin-associated hypoglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract*. 2016 Aug 1;22(8):959–69.

27. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux M-C, Coffin-Boutreux C, Coste P, et al. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care*. 2019 Apr;42(4):674–81.
28. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Hypoglycemia in noncritically ill patients receiving total parenteral nutrition: A multicenter study. (Study group on the problem of hyperglycemia in parenteral nutrition; Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition). *Nutrition*. 2015;31(1):58–63.
29. Laesser CI, Cumming P, Reber E, Stanga Z, Muka T, Bally L, et al. Management of Glucose Control in Noncritically Ill, Hospitalized Patients Receiving Parenteral and/or Enteral Nutrition: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019 Jun 28;8(7):935.
30. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Suppl 1):S13–27.
31. International Hypoglycaemia Study Group IHS. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40(1):155–7.
32. Hanas R, John G, International HBA1c Consensus Committee O behalf of the IHC. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1903–4.
33. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy

- requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984 Jul 1;40(1):168–82.
34. Olveira G. *Manual de Nutrición Clínica y Dietética.* 3rd ed. Olveira G, editor. 2016.
  35. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. *ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery.* 2017;
  36. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. *ESPEN Guideline ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients \**. 2016;
  37. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. *ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients.* 2017;
  38. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient.* *J Parenter Enter Nutr.* 2016 Feb 14;40(2):159–211.
  39. IBM Corp. Released 2013. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0.* Armonk, NY, United States: IBM Corp.
  40. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control.* *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1119–31.
  41. 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 Jul;24(7):453–7.
42. Verçoza Viana M, Verçoza Viana L, Tavares AL, de Azevedo MJ. Insulin Regimens to Treat Hyperglycemia in Hospitalized Patients on Nutritional Support: Systematic Review and Meta-Analyses. *Ann Nutr Metab.* 2017;71(3–4):183–94.
  43. Corsino L, Dhatariya K, Umpierrez G. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients. *Endotext.* MDText.com, Inc.; 2017.
  44. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated Mortality Is Not Drug-associated but Linked to Comorbidities. *Am J Med.* 2011 Nov;124(11):1028–35.
  45. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018 Oct 1;41(10):2127–35.
  46. Sakamoto M. Type 2 Diabetes and Glycemic Variability: Various Parameters in Clinical Practice. *J Clin Med Res.* 2018 Oct;10(10):737–42.
  47. Umpierrez GE, P Kovatchev B. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci.* 2018 Dec 1;356(6):518–27.
  48. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: Effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality\*. *Crit Care Med.* 2010 Apr;38(4):1021–9.
  49. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al.

- Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Dec 30;40(7):832–8.
50. Uemura F, Okada Y, Torimoto K, Tanaka Y. Relation Between Hypoglycemia and Glycemic Variability in Type 2 Diabetes Patients with Insulin Therapy: A Study Based on Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Feb;20(2):140–6.
51. Mathioudakis NN, Everett E, Routh S, Pronovost PJ, Yeh H-C, Golden SH, et al. Development and validation of a prediction model for insulin-associated hypoglycemia in non-critically ill hospitalized adults. *BMJ open diabetes Res care*. 2018 Mar 2;6(1):e000499.
52. Kinnare KF, Bacon CA, Chen Y, Sowa DC, Peterson SJ. Risk Factors for Predicting Hypoglycemia in Patients Receiving Concomitant Parenteral Nutrition and Insulin Therapy. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Feb;113(2):263–8.
53. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med*. 2015 May 13;4(5):948–64.

## ANEXOS

*Centros que han participado en el estudio*

CENTRO
Hospital Regional Universitario de Málaga
Hospital Universitari de Bellvitge
Hospital Universitario de Guadalajara
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Hospital Universitario de Fuenlabrada
Hospital Universitario de Badajoz
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Hospital Universitario Lozano Blesa
Hospital General La Mancha Centro
Hospital Universitario Gregorio Marañón
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Hospital Clínico San Carlos
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Hospital Universitario Son Llatzer



Complejo Hospitalario de Jaén
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol
Hospital Universitario Severo Ochoa
Complejo Asistencial Universitario de León
Hospital General Universitario de Alicante
Hospital Universitario Reina Sofía
Complejo Hospitalario de Navarra
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

### *Registro de ensayos clínicos*

Este ensayo está registrado en clinicaltrials.gov con el código NCT02706119.

### *Reconocimientos*

Queremos agradecer a todos los pacientes que participaron en el estudio y a todos los miembros del Grupo de Estudio de Hiperglucemia en Nutrición Parenteral; Área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

### *Fuentes de financiación*

Este trabajo contó con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, cofinanciado por FEDER, UE, "Una manera de hacer Europa"), Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno de España (PI15 / 01034) y SAEDYN 2016 proyecto de investigación. CIBERDEM es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

### *Conflicto de intereses*

No se informaron posibles conflictos de intereses relacionados con este artículo.

### *Artículos publicados*

Olveira, G., **Abuín, J.**, López, R., Herranz, S., García-Almeida, J. M., García-Malpartida, K., ... & Tapia, M. J. (2020). Regular insulin added to total parenteral nutrition vs subcutaneous glargine in non-critically ill diabetic inpatients, a multicenter randomized clinical trial: INSUPAR trial. *Clinical Nutrition*, 39(2), 388-394.

Olveira, G., **Abuín, J.**, López, R., Herranz, S., García-Almeida, J. M., García-Malpartida, K., ... & Tapia, M. J. (2020). Risk Factors for Hypoglycemia in Inpatients with Total Parenteral Nutrition and Type 2 Diabetes: A Post HOC Analysis of the INSUPAR Study. *Endocrine Practice*, 26(6), 604-611.

**Abuín-Fernández, J.**, Tapia-Guerrero, M. J., López-Urdiales, R., Herranz-Antolín, S., García-Almeida, J. M., García-Malpartida, K., ... & Olveira-Fuster, G (2020). Fish Oil Enriched Intravenous Lipid Emulsions Reduce Triglyceride Levels in Non-Critically Ill Patients with TPN and Type 2 Diabetes. A Post-Hoc Analysis of the INSUPAR Study. *Nutrients*, 12(6), 1566.

*Cartas al director*

Olveira, G., & **Abuín-Fernández, J.** (2021). Regular insulin added to total parenteral nutrition vs subcutaneous glargine in non-critically ill diabetic inpatients, a multicenter randomized clinical trial: INSUPAR trial. *Clinical Nutrition*, 40(3), 1440.

*Comunicaciones a congresos*

SANCYD 2018 – Jaén – 8, 9 y 10 de marzo de 2018 – Datos preliminares de estudio aleatorizado multicéntrico INSUPAR (Insulina en Nutrición Parenteral)

SENPE 2018 – Las Palmas de Gran Canaria – 17, 18 y 19 de mayo de 2018 – Ensayo INSUPAR: Insulina basal subcutánea versus intravenosa en pacientes diabéticos hospitalizados no críticos que reciben nutrición parenteral total (NPT): Datos preliminares

ESPEN 2018 – Madrid – 1, 2, 3 y 4 de septiembre de 2018 – Complications of PN in non-critical T2DM patients on two different insulin regimens

SENPE 2019 – Santiago de Compostela – 30, 31 de mayo y 1 de junio de 2019 - Ensayo INSUPAR: Insulina basal subcutánea versus intravenosa en pacientes diabéticos hospitalizados no críticos que reciben nutrición parenteral total (NPT): Resultados definitivos

### *Premios*

Premio SENPE-FSENPE 2019 a la mejor comunicación oral presentada en el congreso SENPE 2018.

Premio de investigación SAEDYN 2016. Insulina basal subcutánea versus intravenosa en pacientes diabéticos hospitalizados no críticos que reciben nutrición parenteral total. Concedido el 19 enero de 2016.

Premio a mejor comunicación de 2018, entregado en el 34º Congreso SENPE (2019).

### *Otras publicaciones*

IBIMA 2019 – Primeras Jornadas del Área 1 – Ensayo INSUPAR: Datos definitivos

Farmacosalud.com – 28 de mayo de 2020 – Actualizaciones en el uso de insulina en nutrición parenteral en pacientes con diabetes tipo 2

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA (Artículo 1)

Olveira, G., Abuín, J., López, R., Herranz, S., García-Almeida, J. M., García-Malpartida, K., ... & Tapia, M. J. (2020). Regular insulin added to total parenteral nutrition vs subcutaneous glargine in non-critically ill diabetic inpatients, a multicenter randomized clinical trial: INSUPAR trial. *Clinical Nutrition*, 39(2), 388-394.

## RESUMEN

**Background:** There is no established insulin regimen in T2DM patients receiving parenteral nutrition.

**Aims:** To compare the effectiveness (metabolic control) and safety of two insulin regimens in patients with diabetes receiving TPN. Design: Prospective, open-label, multicenter, clinical trial on adult inpatients with type 2 diabetes on a non-critical setting with indication for TPN. Patients were randomized on one of these two regimens: 100% of RI on TPN or 50% of Regular insulin added to TPN bag and 50% subcutaneous GI. Data were analyzed according to intention-to-treat principle.

**Results:** 81 patients were on RI and 80 on GI. No differences were observed in neither average total daily dose of insulin, programmed or correction, nor in capillary mean blood glucose during TPN infusion ( $165.3 \pm 35.4$  in RI vs  $172.5 \pm 43.6$  mg/dL in GI;  $p = 0.25$ ). Mean capillary glucose was significantly lower in the GI group within two days after TPN interruption ( $160.3 \pm 45.1$  in RI vs  $141.7 \pm 43.8$  mg/dL in GI;  $p = 0.024$ ). The percentage of capillary glucose above 180 mg/dL was similar in both groups. The rate of capillary glucose  $> 70$  mg/dL, the number of hypoglycemic episodes per 100 days of TPN, and the percentage of patients with non-severe hypoglycemia were significantly higher on GI group. No severe hypoglycemia was detected. No differences were observed in length of stay, infectious complications, or hospital

mortality.

**Conclusion:** Effectiveness of both regimens was similar. GI group achieved better metabolic control after

TPN interruption but non-severe hypoglycemia rate was higher in the GI group.

Clinical trial registry: This trial is registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) as NCT02706119.

## **DOI**

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.036>

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA (Artículo 2)

Olveira, G., Abuín, J., López, R., Herranz, S., García-Almeida, J. M., García-Malpartida, K., ... & Tapia, M. J. (2020). Risk factors for hypoglycemia in inpatients with total parenteral nutrition and type 2 diabetes: A post hoc analysis of the InSUPAR study. *Endocrine Practice*, 26(6), 604-611.

## RESUMEN

**Objective:** Treatment of hyperglycemia with insulin is associated with increased risk of hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients receiving total parenteral nutrition (TPN). The aim of this study was to determine the predictors of hypoglycemia in hospitalized T2DM patients receiving TPN.

**Methods:** Post hoc analysis of the INSUPAR study, which is a prospective, open-label, multicenter clinical trial of adult inpatients with T2DM in a noncritical setting with indication for TPN.

**Results:** The study included 161 patients; 31 patients (19.3%) had hypoglycemic events, but none of them was severe. In univariate analysis, hypoglycemia was significantly associated with the presence of diabetes with end-organ damage, duration of diabetes, use of insulin prior to admission, glycemic variability (GV), belonging to the glargine insulin group in the INSUPAR trial, mean daily grams of lipids in TPN, mean insulin per 10 grams of carbohydrates, duration of TPN, and increase in urea during TPN. Multiple logistic regression analysis showed that the presence of diabetes with end organ damage, GV, use of glargine insulin, and TPN duration were risk factors for hypoglycemia.

**Conclusion:** The presence of T2DM with end-organ damage complications, longer TPN duration, belonging to the glargine insulin group, and greater GV are factors associated

with the risk of hypoglycemia in diabetic noncritically ill inpatients with parenteral nutrition.

**DOI**

<https://doi.org/10.4158/EP-2019-0482>



## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA (Artículo 3)

Abuín-Fernández, J., Tapia-Guerrero, M. J., López-Urdiales, R., Herranz-Antolín, S., García-Almeida, J. M., García-Malpartida, K., ... & Olveira, G. (2020). Fish oil enriched intravenous lipid emulsions reduce triglyceride levels in non-critically ill patients with TPN and type 2 diabetes. a post-hoc analysis of the INSUPAR study. *Nutrients*, 12(6), 1566.

## RESUMEN

**Abstract:** There are no studies that have specifically assessed the role of intravenous lipid emulsions (ILE) enriched with fish oil in people with diabetes receiving total parenteral nutrition (TPN). The objective of this study was to assess the metabolic control (glycemic and lipid) and in-hospital complications which occurred in non-critically ill inpatients with TPN and type 2 diabetes with regard to the use of fish oil emulsions compared with other ILEs. We performed a post-hoc analysis of the INSUPAR trial that included patients who started with TPN for any cause and that will predictably continue with TPN for at least 5 days. The study included 161 patients who started with TPN for any cause. 80 patients (49.7%) were on fish oil enriched ILEs and 81 patients (50.3%) on other ILEs. We found significant decreases in triglyceride levels in the fish oil group compared to the rest. We did not find any differences in glucose metabolic control: mean capillary glucose, glycemic variability and insulin dose, except in the number of mild hypoglycemic events that was significantly higher in the fish oil group. We did not observe any differences in other metabolic, liver or infectious complications, in hospital length of stay or mortality.

## DOI

<https://doi.org/10.3390/nu12061566>