

S U M A R I O



REVISIÓN

Programas de cesación tabáquica en pacientes diabéticos una asignatura pendiente

N. Canga, M.A. Martínez González, M.J. Duaso, O Lizasoain, J.J. Barbería (pág. 175)

ORIGINALES

Insulinoterapia convencional/intensiva en una colonia de educación diabetológica. Evolución a lo largo de 8 años

A. López-Guzmán, Y. Varas, F.J. Ortega (pág. 181)

Diabetes mellitus II. Homocisteína basal y factores asociados

F. Calvo, E. Aguillo, C. Blasco, M.A. Lorenzo, E. Faure (pág. 189)

Patients & Health Care Professionals Evaluate A New Prefilled Insulin Pen Device

A. Cobo, D. Ignaut, C. Hultman, J. Reviriego (pág. 197)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 16 Núm. 3

Julio-Septiembre 2000

EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

COMITÉ EDITORIAL

Federico Casimiro-Soriger Escofet, Málaga
Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

Juan Emilio Feliú Albiñana, Madrid
Ramón Gomis de Bárbara, Barcelona

Pedro Martul Tobio, Bilbao
Bernat Soria Escoms, Alicante

COMITÉ ASESOR

Jaime Antona, Madrid
Pablo Aschner Montoya, Bogotá
José J. Barbosa, Minneapolis
Michael Berger, Düsseldorf
Enrique Blázquez Fernández, Madrid
José Cabezas, Santiago de Compostela
Rolando H. Calderón, Lima
Consuelo Calle, Madrid
José Caro, Greenville
Hermenegildo de la Calle, Madrid
Alberto de Leiva, Barcelona

Francisco Díaz Cadórniga, Oviedo
Santiago Durán, Sevilla
Arturo Fernández Cruz, Madrid
Julio Freijanes, Santander
Frederic Goetz, Minneapolis
Ira D. Goldfine, San Francisco
Ricardo Güel, La Habana
Juan José Gagliardino, La Plata
José Luis Herrera Pombo, Madrid
Pierre J. Lefebvre, Lieja
José Luis Medina, Oporto

José Moreiro, Palma de Mallorca
Ingrid Mühlhauser, Düsseldorf
Luciano Muñoz Barragán, Salamanca
Neus Potau, Barcelona
José María Pou, Barcelona
José Luis Rodríguez-Miñón, Madrid
Enrique Rojas Hidalgo, Madrid
Maximino Ruiz, Buenos Aires
Manuel Serrano Ríos, Madrid
Isabel Valverde, Madrid
José Antonio Vázquez, Bilbao

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Presidente

Bernat Soria, Alicante

Vicepresidente 1º

Ricardo V. García-Mayor, Vigo

Vicepresidente 2º

Hermenegildo Calle, Madrid

Secretaria

Pilar Manzano, Madrid

Vicesecretario

Ignacio Conget, Barcelona

Tesorero

Dídac Mauricio, Badalona

Bibliotecario

Elías Delgado, Oviedo

Vocales

Francisco Javier Novoa, Las Palmas

Miguel Catalá, Valencia

Teresa Iglesias, La Coruña

José Ortego, Cádiz

Internet: <http://www.nhcgcs.com/sed>

EDICIONES ERGON S.A.

Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
ergon@ergon.es

Publicación trimestral

Depósito Legal: M-17915-1988
ISSN: 1134-3230

Copyright 1999

Sociedad Española de Diabetes
Ediciones Ergon S.A.

37TH ANNUAL MEETING 9-13 SEPTEMBER 2001



EASD
2001

EUROPEAN ASSOCIATION
for the STUDY *of* DIABETES

37TH ANNUAL MEETING
GLASGOW - UK, 9-13 SEPTEMBER 2001

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 16 Núm. 3

Julio-Septiembre 2000

SUMARIO

REVISIÓN

- Programas de cesación tabáquica en pacientes diabéticos una asignatura pendiente
N. Canga, M.A. Martínez González, M.J. Duaso, O Lizasoáin, J.J. Barbería 175

ORIGINALES

- Insulinoterapia convencional/intensiva en una colonia de educación diabetológica. Evolución a lo largo de 8 años
A. López-Guzmán, Y. Varas, F.J. Ortega 182
- Diabetes mellitus II. Homocisteína basal y factores asociados
F. Calvo, E. Aguillo, C. Blasco, M.A. Lorenzo, E. Faure 189
- Patients & Health Care Professionals Evaluate A New Prefilled Insulin Pen Device
A. Cobo, D. Ignaut, C. Hultman, J. Reviriego 197

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

INFORMACIÓN GENERAL

Avances en Diabetología publica artículos de interés clínico o experimental relacionados con la investigación diabetológica o de campos afines a ella, en castellano y preferentemente en inglés. Los artículos serán considerados por el Comité Editorial y por los evaluadores que éste considere oportunos, de acuerdo con los siguientes tipos de publicaciones:

Artículos originales, que no excedan de ocho hojas impresas o un máximo de 7.000 palabras que incluyan texto, bibliografía, tablas y figuras.

Comunicaciones rápidas, con un máximo de dos páginas impresas o 1.700 palabras incluyendo texto, bibliografía y dos ilustraciones (tablas o figuras).

Cartas al Editor, que no excedan de una página o 1.000 palabras, incluyendo texto, bibliografía y una ilustración (tabla o figura).

Artículos de Revisión, que serán solicitados por el Editor a aquellos especialistas que por sus conocimientos y experiencia puedan proporcionar ideas de conjunto o puntos sobre temas de actualidad o de gran interés general.

Avances en Diabetología, no publicará trabajos que hayan sido impresos con anterioridad o que simultáneamente estén siendo considerados para algún tipo de publicación. Original y dos copias de los artículos (incluyendo tablas y figuras) se enviarán a la siguiente dirección:

Dr. Eduardo Faure Nogueras, Editor de Avances en Diabetología, (Ediciones Ergon, S.A. Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). Los manuscritos deben ser mecanografiados a doble espacio sobre una carilla de la hoja y con un margen de 3 cm. en la parte izquierda de la misma.

Los artículos deberán ir acompañados de una carta firmada por uno de los autores en la que testifique que los demás coautores del trabajo están de acuerdo con su publicación en la forma y contenido enviado al Editor.

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

La primera página del manuscrito constará del título del trabajo, nombres de los autores (nombre y primer apellido completos) y de la institución donde se ha realizado. Asimismo, se incluirá un título reducido para imprimir en la cabecera de las hojas interiores del artículo.

En la segunda página se incluirá el resumen, que no excederá de 250 palabras y en el que se describirán de una forma clara y concisa los estudios

realizados, hallazgos fundamentales y conclusiones alcanzadas. Al final del resumen se incluirán de 5 a 10 palabras claves, que definan la temática fundamental del trabajo. También se incluirá una traducción del resumen en lengua inglesa.

A partir de la tercera página, el artículo se describirá de acuerdo con los siguientes apartados:

Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. En la introducción se describirán de una forma clara las razones por las cuales se ha realizado el trabajo, evitando comentarios acerca de los hallazgos y conclusiones obtenidas. Los Materiales y Métodos utilizados se presentarán de forma que puedan ser reproducidos por otros investigadores. Los Resultados no podrán presentarse simultáneamente en una tabla y una figura y se describirán de forma clara, pero sin comentarios o discusiones de ellos. Cuando se considere oportuno, podrá indicársele al Editor en qué lugar se deben reproducir las tablas o figuras, mediante una indicación en el margen correspondiente del manuscrito. En la Discusión se deberán interpretar los resultados en función de los conocimientos propios del campo científico objeto del trabajo, evitándose las especulaciones o la repetición de lo descrito en los Resultados. La conclusión final deberá incluirse en el párrafo final del manuscrito. Los Resultados y Discusión pueden presentarse juntos, especialmente en las Comunicaciones Rápidas.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias deben ser numeradas consecutivamente en el mismo orden que han sido citadas en el manuscrito. Cuando las referencias se citen primero en las tablas o figuras deben ser numeradas, respetándose este orden en relación con las que se citen con posterioridad en el texto. El estilo y presentación de las referencias debe estar de acuerdo con el utilizado por el Index Medicus. Como ejemplo de ellas citamos las siguientes:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. Glucagon, Berlín: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.
3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de las diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; **1**: 39-53.

No se aceptarán citas relacionadas con: comunicaciones personales, datos no publicados, ma-

nuscritos en preparación o enviados para su publicación. No obstante, si se considera esencial, ese material se puede incluir en el lugar apropiado del texto, detallando su interés y contenido.

TABLAS

Las tablas se mecanografiarán a doble espacio, en páginas separadas e identificables con números arábigos. Cada una de ellas debe poseer su correspondiente leyenda. Se recomienda la presentación de un número elevado de datos.

ILUSTRACIONES

Las figuras deben ser diseñadas profesionalmente y presentadas como fotografías en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deberán tener un trazado continuo y claro y con un tamaño lo suficientemente grande para que sea legible después de la reducción correspondiente a su incorporación en las páginas de la revista. Si se utilizan fotografías de pacientes debe ser evitada su identificación. Las leyendas de las ilustraciones deben mecanografiarse a doble espacio, en una hoja aparte.

Excepcionalmente se publicarán ilustraciones en color, y cuando esto ocurra los costos para su reproducción correrán a cargo de los autores.

ABREVIACIONES

Excepto para las unidades de medida, no se aconseja el uso de las abreviaciones. Sin embargo, en el caso de que se utilicen, la primera vez que se citen, deben ir precedidas de las palabras que representan.

DENOMINACIONES PARA DROGAS

En general se deben utilizar los nombres genéricos, pero si los autores lo desean pueden insertar en paréntesis y a continuación los nombres comerciales.

AUTORIZACIONES

En aquellos casos en que se utilicen materiales procedentes de otras publicaciones, éstos se deben acompañar del permiso, escrito de su autor y de la Editorial correspondiente, autorizando su reproducción en nuestra revista.

REVISIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Los manuscritos serán revisados por el Comité Editorial y evaluadores/as anónimos/as. Si un artículo enviado a los autores para su modificación, no se recibe en la Editorial en un período de tres meses, se considerará a su llegada como un nuevo manuscrito.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

Avances en Diabetología publishes articles of clinical or experimental interest related to research on diabetology or similar fields. Articles will be examined by the Editorial Boards and referees that the Board considers to be appropriate on the basis of the following kind of publications:

Original Articles, not exceeding eight printed pages, or 7.000 words including text, literature cited, and two illustrations (Tables and Figures).

Short Communications, not exceeding two printed pages, or 1.700 words including text, literature cited and illustrations (Tables and Figures).

Letters to the Editor, not exceeding one page or 1.000 words including text, literature cited and one illustration, (Table or Figure).

Review articles, requested by the Editor from workers considered experts in the fields that are able to provide ideas or points on current topics of relevance.

Avances en Diabetología will not publish papers previously published or under consideration for publication. An Original and two copies should be set to:

Dr. Eduardo Faure Noguera, Editor of "Avances en Diabetología", (Ediciones Ergon, S.A. Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). Manuscripts should be typed double space on one side only of the sheets with a margin of 3 cm at the left. Articles should be accompanied by a cover letter from the one of the authors to the effect that the coauthors agree to its publication regarding the form and contents sent to the Editor.

SPECIFIC INFORMATION REGARDING PREPARATION OF THE ARTICLES

The first page on the article should specify the title of the work, the authors' names (name and surname) and the institution where the work has been carried out. A running title should also appear at the top of all pages of the m.s. The second page should include a summary in Spanish and English of not more than 250 words, clearly and concisely describing the work carried out, the main results and the conclusions inferred. Following this should appear 5-10 key words related to the principal topics of the work.

The third page should start the text of the m.s. developed as follows: Introduction; Materials and Methods; Results; Discussion, and Literature Cited. The introduction should clearly describe the reasons for conducting the research, avoiding details to concerning the results and conclusions. Materials and Methods should be described in such a way that they can be reproduced by other workers. Results should not be repeated in tables and figures and should be clear enough to avoid discussions or comments. If considered appropriate, the Editor should be informed as to whether the authors feel the figures or tables should appear in the work in the margin of the m.s.

The Discussion should offer an interpretation of the results according to knowledge related to the field of work, but avoiding speculations or repetition of what has appeared in the Results section. The final conclusions should be summarized in the last paragraph of the paper.

The sections on Results and Discussion can be combined, specially in the case of short communications.

LITERATURE CITED

The references should be numbered consecutively in the same order as they appear in the text. When they are cited for the first time in the tables or figures, they should be numbered and their order should be respected in subsequent references in the text. The style and presentation of the references should be in accordance with those used in Index Medicus; the following are examples:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, glycerol and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*, Berlin: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.
3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de la diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; **1**: 39-53.

TABLES

The tables should be drafted double space on separate pages and identified in arabic numbers. Each table should be accompanied by its corresponding legend. A high number of data is recommended.

ILLUSTRATIONS

Figures should be presented professionally and presented in the form of black and white photographs. Symbols, letters and numerals should be continuous and clear and sufficiently large for easy reading after the corresponding size reduction prior to reproduction. If photographs of patients are used the latter should be unrecognizable. Legends to the illustrations should be typed double space on a separate sheet. Exceptionally, colour illustrations will be published; the cost of these will be charged to authors.

ABBREVIATIONS

Except in the case of units of measurement, abbreviations should be avoided. However, where they are preferred they should appear preceded by the full name.

NAMES OF DRUGS

In general the generic name should be used although, if so desired, to use the commercial name in brackets just after this.

AUTHORIZATION

If authors wish to use material from other publications, this should be accompanied by written consent from the original author and Editorial Board to do so.

REFEREEING OF ARTICLES

The m.s. will be reviewed by the Editorial Board and anonymous referees. If a paper returned for amendments is not received within three months of its return date it will be considered as a new m.s.

Programas de cesación tabáquica en pacientes diabéticos: una asignatura pendiente

N. Canga¹, M.Á. Martínez-González²,
M.J. Duaso³, O. Lizasoáin⁴, J.J. Barbería⁵

¹Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Navarra. ²Unidad de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. ³Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Navarra. ⁴Departamento de Educación. Facultad de Filosofía y Letras Universidad de Navarra. ⁵Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra.

Aceptado para publicación: Diciembre 2000.

RESUMEN: La acción sinérgica de la diabetes y el tabaco incrementa tanto la morbilidad como la mortalidad en pacientes diabéticos tipos I y II. Sin embargo, se estima que la prevalencia del tabaquismo entre pacientes diabéticos es la misma que en la población general. Varios estudios han mostrado que el consejo médico en una consulta de rutina, incrementa la probabilidad que los pacientes dejen de fumar. Además, intervenciones dirigidas a grupos de fumadores seleccionados por su especial riesgo, como mujeres embarazadas y pacientes con infarto reciente, parecen ser particularmente efectivas. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la efectividad de intervenciones con fumadores diabéticos. Los pocos estudios disponibles, además de contar con serias limitaciones metodológicas, no han obtenido unos resultados muy optimistas, con excepción de un ensayo aleatorizado recientemente publicado. El objetivo de esta revisión es describir las estrategias más empleadas en el tratamiento del hábito tabáquico desde el ámbito sanitario y posteriormente evaluar críticamente la eficacia y efectividad de los estudios de intervención en cesación tabáquica llevados a cabo en pacientes diabéticos.

PALABRAS CLAVES: Diabetes; Tabaco; Intervención; Programa.

ABSTRACT: *The synergy between diabetes and tobacco leads to a multitude of adverse outcomes increasing both morbidity and mortality among diabetics type I and II. However, smoking prevalence among diabetic patients has been estimated to be almost the same as in the general population. Several studies have shown that medical counselling during a simple routine consultation increases quitting rates. Furthermore, interventions directed towards selected subgroups of smokers who are at special risk, such as pregnant women and patients who have developed a myocardial infarction appear to be particularly effective. Few studies have evaluated the effectiveness of interventions with diabetic smokers. In addition to important methodological limitations, they have not reported very optimistic results with the exception of a randomised trial recently published. The purpose of this review is to assess the efficacy and effectiveness of smoking cessation strategies among diabetic smokers.*

KEY WORDS: *Diabetes; Tobacco; Intervention; Program.*

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es el problema de salud pública más importante en el mundo desarrollado⁽¹⁾. Se trata de una verdadera «epidemia» de tal magnitud que va a originar en los próximos 20-30 años en el mundo más de 10 millones de muertes anuales⁽²⁾.

Los daños para la salud como consecuencia del consumo de tabaco son especialmente serios en pacientes que, además, padecen otras enfermedades crónicas. Este es el caso de los pacientes con diabetes mellitus (DM). Múltiples evidencias científicas muestran que la acción sinérgica del tabaco y la DM incrementa la mortalidad y la morbilidad de los diabéticos tipo I y tipo II^(3,-6).

Afortunadamente, numerosos trabajos de investigación demuestran los múltiples beneficios que, tanto para personas diabéticas, como para quienes no lo son, representa el dejar de fumar⁽⁷⁾. El riesgo de infarto de miocardio y de muerte por cardiopatía isquémica se reduce a la mitad, y a los 15 años se iguala al de las personas no fumadoras, al abandonar el hábito tabáquico. El riesgo y las complicaciones de la enfermedad arterial periférica disminuyen en cuanto se deja de fumar⁽⁸⁾. Si estos beneficios relativos se miden en términos absolutos su impacto es muy superior en individuos cuyo riesgo basal es ya elevado, como ocurre en los diabéticos.

Dejar de fumar es la estrategia para reducir factores de riesgo corona-

TABLA I PREVALENCIA DE TABAQUISMO POR GRUPOS

Estudios	Prevalencia en diabéticos (%)	Prevalencia en población general (%)
Ford (1991)	26,0	26,0
Ford (1994)	27,3	25,9
Dierks (1996)	33,0	27,0

rio en diabéticos, que tiene mejor razón coste-efectividad, ya que podría prolongar por término medio la vida de los pacientes diabéticos en 3 años⁽⁹⁾.

A pesar de la gran proliferación de programas de intervención para dejar de fumar, al revisar la literatura sobre este tema, quedan patentes los escasos intentos dirigidos a la cesación del hábito tabáquico en pacientes diabéticos^(5,10-12).

PREVALENCIA DEL TABAQUISMO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS

La prevalencia del tabaquismo entre diabéticos varía de unos países a otros y tiende a reflejar las tendencias del hábito tabáquico en la población general de cada país⁽³⁾.

Un dato positivo y esperanzador es que la prevalencia del tabaco en diabéticos ha disminuido considerablemente en las últimas décadas y entre 1974 y 1990 descendió del 35,6% al 25,8% en EE.UU.⁽¹³⁾. Se muestra en la tabla I la prevalencia en diabéticos y en población general.

En conclusión, los diabéticos fumadores tienen una prevalencia similar a la de la población general⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ o incluso superior⁽¹⁷⁾. Sin embargo, al estratificar por edades, la prevalencia es más elevada (48%) en diabéticos con edades comprendidas entre 15-31 años⁽¹⁵⁾.

ESTRATEGIAS DE CESACIÓN TABÁQUICA EN EL ÁMBITO SANITARIO

Tanto el consejo médico breve en Atención Primaria como otras intervenciones más intensivas⁽¹⁸⁻²¹⁾, la terapia sustitutiva de nicotina⁽²²⁻²⁷⁾ y algunas otras intervenciones han sido evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas⁽²⁸⁻³⁰⁾ mostrando su efectividad. Además, desde el punto de vista de la eficiencia, estas intervenciones presentan una razón coste-efectividad favorable^(31, 32).

Se impone, por tanto, ante estas evidencias científicas, que desde el ámbito sanitario se intenten mejorar los esfuerzos para llevar a cabo programas para dejar de fumar⁽³³⁾. Los profesionales de la salud están en una posición privilegiada para tener un gran impacto sobre la reducción de la prevalencia del tabaquismo.

Las estrategias generales más empleadas comprenden: consejo de los profesionales de la salud (médicos y profesionales de enfermería), terapia o técnicas de modificación de conducta y terapia farmacológica.

a) Consejo de los profesionales de la salud

El consejo puede variar desde una intervención breve o intensiva, hasta los programas multicomponentes intensivos.

El consejo breve consiste en un mínimo contacto entre el profesional de la salud y el fumador que no supere los cinco minutos. Es un consejo oportunístico, llevado a cabo aprovechando la práctica asistencial habitual. La intervención intensiva consume un mayor tiempo, aproximadamente 15 minutos, también se desarrolla en la práctica de rutina. Permite intervenir sobre el hábito tabáquico a nivel individual y combinar múltiples modalidades: técnicas de modificación de conducta, terapia farmacológica, sesiones de seguimiento, etc. En cuanto a los programas multicomponentes intensivos van dirigidos a un número más reducido de pacientes que no son capaces de dejar el tabaco con intervenciones breves o intensivas, y necesitan un soporte más fuerte. Incluyen varias sesiones, combinando terapia individual o grupal de al menos 20 ó 30 minutos y se desarrollan durante un período que puede abarcar de 8 a 12 semanas⁽³⁴⁾.

b) La terapia de modificación de conducta

Forma parte de las estrategias utilizadas en el abordaje del hábito tabáquico desde el ámbito sanitario y es utilizada, sobre todo en los programas intensivos de cesación tabáquica que incorporan múltiples componentes^(28,29,35).

Incluye varias técnicas entre las que destacan: el autorregistro o automonitoreización, medidas de incentivos (premios o castigos), manejo del estrés (relajación y ejercicio físico), pensamientos negativos o positivos, entrenamiento en técnicas de solución de problemas, apoyo social, técnicas aver-

sivas (saciación) y privación sensorial⁽³⁴⁾.

Estas técnicas pueden parecer complejas cuando son practicadas en toda su extensión; sin embargo, excepto la aversión y la privación sensorial (utilizadas más en clínicas especializadas de cesación tabáquica) todas las demás pueden ser usadas en el ámbito sanitario, junto con el consejo y la terapia farmacológica.

c) Terapia farmacológica

La guía elaborada por *The Agency for Health Care Policy and Research in Smoking Cessation*⁽²⁸⁾, proporciona fuertes evidencias científicas sobre la efectividad del tratamiento sustitutivo con nicotina (parches, chicles, spray nasal e inhalador), confirmando, además, su fácil uso en la práctica clínica y la conveniencia de considerarlo en la terapia del hábito tabáquico.

La terapia con nicotina es más efectiva si se combina con otras estrategias, como el consejo de abandono y la terapia de modificación de conducta.

El tratamiento con nicotina ha sido la principal terapia farmacológica para la adicción al tabaco, pero las medicaciones antidepresivas también han demostrado ser efectivas⁽³⁶⁾ ya que mejoran la capacidad para dejar de fumar y previenen las recaídas^(35,37).

Se ha usado el *bupropion* que es un antidepresivo con acción dopaminérgica y adrenérgica. Está disponible en España desde octubre de 2000. El tratamiento con bupropión estaría indicado en fumadores que no desean usar sustitutos de nicotina; o en los que han fracasado en sus intentos de abandonar el tabaco, a pesar de usar sustitutos de nicotina.

TABLA II EFICACIA DE LAS ESTRATEGIAS DE CESACIÓN TABÁQUICA

<i>Intervención</i>	<i>Fuente de datos</i>	<i>Incremento en incidencia de abandonos**</i>
Consejo médico breve (3')	AHCPR	2%
Consejo médico (10')	AHCPR	3%
Consejo más NRT*	Cochrane	6%
Intervención intensiva	AHCPR	8%
Intervenciones en pacientes hospitalizados	AHCPR	5%
Intervenciones en embarazo	AHCPR	7%

**NRT. Terapia con sustitutos de Nicotina. **El incremento en la incidencias de abandonos es la diferencia entre el % de éxitos en el grupo de intervención y grupo control. La abstinencia corresponde como mínimo a seis meses o más.*

EVALUACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN SOBRE CESACIÓN TABÁQUICA

Diferentes estrategias para ayudar a abandonar el hábito tabáquico aumentan la incidencia de abandonos, reducen el consumo de tabaco y cambian las actitudes de muchos fumadores hacia la conducta adictiva.

a) El consejo médico

Las tasas globales de abandono con un simple consejo son del 5%. Tiene especial transcendencia el estudio de Russell⁽¹⁸⁾ realizado por 20 médicos de Atención Primaria en Londres sobre 2.138 fumadores. Los fumadores que acudían a una consulta de Atención Primaria fueron asignados al azar a un tratamiento que se reducía a un simple consejo (3 minutos) para animarles a dejar de fumar, acompañado de un folleto de autoayuda; o a un grupo control que no recibía ningún tipo de tratamiento. Al año de la intervención, las tasas globales de abandono y abstinencia fueron del 5,1% en el grupo de intervención y del 0,3% en el grupo con-

rol. Este tipo de intervención, tiene gran transcendencia y es una de las medidas más efectivas que pueden conseguirse si los médicos de Atención Primaria deciden asumirla en su práctica habitual. Aunque la incidencia de abandonos sea baja, el 70% de los fumadores son accesibles a través de la Atención Primaria y el impacto potencial es muy alto en cifras absolutas.

Diversas revisiones sistemáticas⁽¹⁹⁻²¹⁾ han confirmado la efectividad del consejo médico en el abandono del hábito tabáquico, tanto en Atención Primaria como en hospitales y clínicas especializadas en cesación tabáquica. La *Agency for Health Care Policy Research* (AHCPR), clasifica como una evidencia fuerte (evidencia A), la existente sobre la efectividad del consejo médico para la cesación tabáquica⁽²⁸⁾, ya que alrededor del 2-3% de los fumadores que reciben el consejo dejan de fumar como consecuencia de esta intervención mínima (Tabla II).

En nuestro país se han comunicado resultados muy similares a los de otros países, con incidencias de abandono al año para el consejo médico al-

rededor del 5% en el grupo de intervención⁽³⁸⁾.

La eficacia del consejo médico aumenta considerablemente si se focaliza en grupos de fumadores de especial riesgo. Así, son más eficaces las intervenciones sobre cesación en embarazadas, cuya motivación es muy fuerte por las repercusiones que el consumo de tabaco tiene en el feto. La estimación de eficacia en estos programas se puede cifrar alrededor del 7% (Tabla II)^(20,21,39).

Las guías elaboradas en EE.UU.⁽²⁸⁾ y en el Reino Unido^(29,40), otorgan a la efectividad de las intervenciones de cesación tabáquica, durante el período prenatal, el máximo nivel de firmeza (evidencia A).

También en otros pacientes con enfermedades crónicas, y directamente relacionadas con el consumo de tabaco, hay mayor efectividad. Estos pacientes, están altamente motivados, porque creen que el peligro de fumar es personalmente más relevante para ellos. En pacientes con patologías pulmonares se han conseguido proporciones globales de abandono entre el 25% y 67%, con una tasa media del 31,5%⁽²⁰⁾. Resultados similares se han logrado en pacientes cardiológicos con proporciones de cesación entre 11 y 73%, y una proporción media de 43%⁽²⁰⁾. Otros estudios cifran esta media en 21%^(21, 41).

Otras estrategias se basaban en proporcionar apoyo y seguimiento, sumándolo al consejo breve del médico. Por ejemplo, medían el monóxido de carbono, realizaban seguimiento a través de cartas, visitas y llamadas telefónicas animando a dejar de fumar, o combinaban todas estas técnicas^(19, 21).

TABLA III ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN SOBRE CESACIÓN TABÁQUICA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Autor	Muestra	Seguimiento	% Intervención	% Control
Ardron (1988)	60 tipo 1	6 meses	0%	3,3%
Fowler (1989)	34 tipo 1-2	6 meses	11,8%	5,9%
Sawicki (1993)	89 tipo 1-2	6 meses	5,0%	16,0%
Kirkman (1994)	56 tipo 1	12 meses	9,5%	0%
García (1998)	124 tipo 1-2	18 meses	8,9%	–
Canga (2000)	280 tipo 1-2	6 meses	17,0%	2,3%

La eficacia de estos ensayos es del 8% (Tabla II).

b) Estrategias basadas en la terapia con sustitutos de nicotina

La eficacia de los *chicles de nicotina* está en torno al 6,7% al año de la intervención (Tabla II)⁽¹⁹⁾. El tratamiento con chicles produce un incremento ligero de las tasas de cesación con una odds ratio aproximada de 1,3^(23, 25). Los programas de cesación tabáquica con *parches de nicotina* doblan las tasas globales de cesación comparados con el grupo control⁽²⁹⁾. El tratamiento con parches, con o sin terapia conductual, es claramente efectivo^(23,42,43). La eficacia del parche de nicotina cuando se acompaña de un breve consejo, incrementa las tasas de abandono sobre el placebo con una “odds ratio” de 2,5.

Otros productos de la nicotina, *spray nasal e inhalador*, tienen similares tasas de éxitos. Hjalmarson y cols.⁽⁴⁴⁾ valoraron el primer uso de spray nasal de nicotina y encontraron que a los 12 meses se doblaban las proporciones en el grupo de tratamiento respecto al grupo placebo. Igualmente el inhalador doblaba la incidencia de cesación en relación al grupo placebo.

En cuanto a los fármacos antidepresivos, desde 1997 las investigaciones experimentales se han centrado en el fármaco *bupropión*. Las tasas de abstinencia con bupropión se doblan al año en el grupo de tratamiento respecto al grupo placebo (23,1% respecto al 12,4%)⁽³⁷⁾. La combinación de parches de nicotina y bupropión podría producir incidencias de abandono un poco más altas, que las de los dos tratamientos por separado⁽⁴⁵⁾.

EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN SOBRE CESACIÓN TABÁQUICA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Pocas investigaciones se han centrado en pacientes diabéticos, a pesar de ser un grupo de especial riesgo.

Sólo existen en la literatura 6 estudios que evalúan programas específicos para pacientes diabéticos (Tabla III). Ardrón y cols. en 1988⁽¹⁰⁾ pusieron en marcha un programa de intervención para dejar de fumar dirigido a la población diabética en Liverpool (Reino Unido). Otros estudios sobre cesación tabáquica en pacientes diabéticos han sido llevados a cabo por Fowler en 1989⁽¹¹⁾, Sawicki⁽¹²⁾ en

1993 y Kirkman en 1994⁽⁴⁶⁾. Todos ellos presentan un tamaño de muestra claramente insuficiente. Además, paradójicamente y en contra de lo esperado, en los estudios de Ardrón y de Sawicki la proporción de abandonos del hábito tabáquico fue superior en el grupo control que en el grupo de intervención. Como era previsible, por el escaso tamaño de las muestras, ninguno de ellos encontró significación estadística. De todos ellos, llama también la atención la baja tasa de participación de los pacientes diabéticos y el pobre seguimiento. Muchos pacientes dejan el programa antes de que finalice por múltiples razones, entre las que destacan la falta de tiempo, motivos de enfermedad, sentirse presionados y pérdida de interés en participar en el programa.

En nuestro país, el único precedente de programa de cesación tabáquica en diabéticos fue un estudio descriptivo desarrollado en 13 consultas de enfermería de Atención Primaria en la provincia de Sevilla. Durante 18 meses, 124 diabéticos fumadores recibieron una intervención para dejar de fumar. Aunque los resultados deben considerarse con cautela, por la ausencia de grupo control, a los seis meses de la intervención la incidencia de abandonos fue de 8,9 % (verificada con Co en aire espirado)⁽⁴⁷⁾.

Ante los datos que aportaban estos 5 programas no puede menos que afirmarse que la evidencia disponible era insuficiente⁽⁴⁸⁾ y los resultados en conjunto eran desalentadores⁽¹¹⁾.

El estudio publicado por Canga y cols.⁽⁴⁹⁾ en octubre de 2000 de Diabetes Care presenta, por primera vez, unos resultados que proporcionan im-

portantes evidencias sobre la efectividad de un programa de cesación tabáquica en paciente diabéticos. Es un estudio multicéntrico desarrollado en 2 centros de atención especializada (Hospital de Navarra y Clínica Universitaria de Navarra) y 12 centros de Atención Primaria de Navarra. Esta investigación contó con mayor número de pacientes (280) y tasas de participación (88%) y seguimiento (99,3%) más altas que en los estudios previos. El programa incorporó una combinación de estrategias para ayudar a los pacientes diabéticos a dejar de fumar: consejo de enfermería cara a cara, técnicas de modificación de conducta, terapia con parches de nicotina y prevención de la recaída. Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses. Los resultados proporcionan unas evidencias muy firmes, ya que se basan en un diseño con aleatorización individual en la que se cuidaron al detalle los aspectos metodológicos. El programa fue efectivo no sólo para aumentar la incidencia de abandonos del hábito tabáquico -17% vs. 2,3% en el grupo de intervención y control respectivamente- (confirmada con cotinina en orina), sino también para reducir la media del consumo de cigarrillos entre los diabéticos que continuaban fumando (la media disminuyó en 5 cigarrillos día en el grupo de intervención), y para modificar de forma positiva la actitud hacia el abandono del hábito tabáquico en los pacientes que recibieron el programa de intervención. Este estudio puede servir como modelo para desarrollar intervenciones cuyo objetivo sea modificar comportamientos de salud en pacientes diabéticos⁽⁵⁰⁾.

CONCLUSIONES

La acción sinérgica de la diabetes y el tabaco potencia el desarrollo de complicaciones, tanto macrovasculares como microvasculares, y contribuye a una mortalidad y morbilidad prematura en pacientes diabéticos tipos I y II.

El mayor riesgo que supone el consumo de tabaco en pacientes diabéticos, así como el frecuente contacto que éstos tienen -por su enfermedad crónica- con los profesionales de la salud no parecen haber tenido hasta ahora un efecto importante sobre la prevención y la reducción del hábito tabáquico, ya que la prevalencia sigue siendo muy alta.

La evaluación de los estudios de intervención sobre cesación tabáquica en la población general pone de manifiesto la eficacia del consejo médico en cesación tabáquica, más aún, la eficacia de las estrategias de cesación tabáquica, aumenta de manera sustancial, si van dirigidos a grupos de especial riesgo (pacientes con patologías cardiovasculares, respiratorias, embarazo). Además, la terapia con sustitutos de nicotina incrementa la efectividad.

El antidepresivo bupropión ha surgido a partir de 1997 como un recurso importante en cesación tabáquica, aumentando considerablemente el éxito de los programas.

Los continuos contactos de rutina de los pacientes diabéticos con el sistema de salud y con las clínicas especializadas en diabetes deben aprovecharse para que éstos abandonen el hábito tabáquico. Una intervención con múltiples componentes desarrollada en España ha demostrado una efectividad

muy importante en la cesación tabáquica en diabéticos. Esto aumenta las razones para desarrollar programas para diabéticos que deberán tener en cuenta los factores psicosociales que caracterizan a la DM (enfermedad crónica, manejo de medicación, estrés, ganancia de peso ...); y que pueden influir en la habilidad para llegar con éxito a la cesación.

BIBLIOGRAFÍA

1. US DHHS. *The health consequences of smoking: nicotine addiction: a report of the Surgeon General*. 88-8406 ed. Washington: Government Printing Office; 1988.
2. WHO. *Leave the pack behind*. [versión electrónica]. Disponible: <http://www.who.int>. 1999, Mayo.
3. Mühlhauser I. Smoking and diabetes. *Diabetic Medicine* 1990;**7**:10-5.
4. Mühlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabetic Medicine* 1994;**11**:336-43.
5. Haire-Joshu D, Glasgow RE y Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**: 1887-98.
6. American Diabetes Association. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:93-4.
7. US DHHS PHS. *Clinician's Handbook of Preventive Services. Put prevention into practice*. Washington: U.S. Government printing Office; 1994.(DC 20402-9328; 59).
8. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive services*. 2nd edition. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1996.
9. Yudkin JS. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *BMJ* 1993; **306**:1313-8.
10. Ardron M, Robinson C, Van Heyningen C y Calverley PMA. Anti-smoking advice for young diabetic smokers: is it a waste of breath? *Diabetic Medicine* 1988;**5**:667-70.
11. Fowler PM, Hoskins, PL, McGill M, Dutton SP, Yue DK y Turtle JR. Anti-smoking programme for diabetic patients: the agony and the ecstasy. *Diabetic Medicine* 1989;**6**:698-702.
12. Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I y Berger M. Behavior therapy versus doctor's anti-smoking advice in diabetic patients. *Journal of Internal Medicine* 1993;**234**:407-9.
13. Malarcher, AM, Ford ES, Nelson, DE, Chrismon JH, Mowery P, Merritt RK y Herman WH. Trends in cigarette smoking and physicians' advice to quit smoking among people with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 1995;**18**:694-7.
14. Ford ES. y Newman J. Smoking and diabetes mellitus: findings from 1988 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabetes Care* 1991;**14**:871-4.
15. Ford ES, Malarcher AM, Herman WH y Aubert RE. Diabetes Mellitus and cigarette smoking. *Diabetes Care* 1994;**17**:688-92.
16. Jones RB. y Hedley AJ. Prevalence of smoking in a diabetic population: the need for action. *Diabetic Medicine* 1987;**4**:233-6.
17. Dierckx RJJ, Hoek W, Hoekstra JBL y Erkelens DW. Smoking and diabetes mellitus. *Netherlands Journal of Medicine* 1996;**48**:150-62.
18. Russell MA, Wilson C y Taylor C. Effect of general practitioners advice against smoking. *BMJ* 1979;**2**:231-5.
19. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH y Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: a meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;**259**: 2883-9.
20. Schwartz JL. Methods of smoking cessation. *Medical Clinics of North America* 1992;**76**:451-73.
21. Law M. y Tang JL. An Analysis of the Effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Archives of Internal Medicine* 1995;**155**:1933-41.
22. Hurt RD, Dale LC, McClain FL, Eberman KM, Offord KP, Bruce, BK y Lauge GG. A comprehensive model for the treatment of nicotine dependence in a medical setting. *Medical Clinics of North America* 1992;**76**:495-513.
23. Hughes JR. Pharmacotherapy for smoking cessation: unvalidated assumptions, anomalies and suggestions for future research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1993;**61**: 751-60.
24. Russell MA, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U y Connor, P. Targeting heavy smokers in general practice: randomized controlled trial of transdermal nicotine patches. *BMJ* 1993;**306**:1308-12.
25. Silagy C. y Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;**343**:139-42.
26. Yudkin PL, Jones L y Lancaster T. Which smokers are helped to give up smoking using transdermal nicotine patches? results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of General Practice* 1996; **46**:145-8.
27. US Public Health Service Report. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;**283**:3244-54.
28. AHCPR. The agency for health care policy and research smoking cessation clinical practice guideline. *JAMA* 1996;**275**:1270-80.
29. Raw M, McNeill A y West R. Smoking cessation guidelines for health professionals: a guide to effective smoking cessation interventions for the Health Care System. *Thorax* 1998;**53**:1-32.
30. Lancaster T, Stead L, Silagy C y Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: Findings From the Cochrane Library. *BMJ* 2000;**321**:355-8.
31. Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, Hasselblad V y Baker TB. Cost-effectiveness of the clinical

- practice recommendations in the AHCPR Guideline for Smoking Cessation. *JAMA* 1997;**278**:1759-66.
32. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R y McNeill, A. guidance for commissioners on the cost-effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax* 1998;**53**:1-37.
33. Taylor Hays J, Hurt RD, Dale LC. Smoking cessation. En: Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH. *Prevention of myocardial infarction*. New York: Oxford University Press; 1996. pp.99-129.
34. Canga, N. *Estudio de intervención para la cesación tabáquica en pacientes diabéticos*. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 2000.
35. Lee E.W. y D'Alonzo GE. Cigarette smoking, nicotine addiction and its pharmacologic treatment. *Archives of Internal Medicine* 1993;**153**:34-48.
36. Benowitz NL. Treating tobacco addiction nicotine or no nicotine? *The New England Journal of Medicine* 1997;**337**:1230-1.
37. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah, MA, Schroede DR, Glover PN, Sullivan CR y Sullivan PMA. Comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *The New England Journal of Medicine* 1997;**337**:1195-202.
38. Nebot M, Cabezas C, Oller M, Moreno F, Rodrigo J, Sardá T, Mestres J y Pitarch M. Consejo médico, consejo de enfermería y chicle de nicotina para dejar de fumar en atención primaria. *Medicina Clínica* 1990;**95**:57-61.
39. Dolan-Mullen P, Ramírez G y Groff JYA. Meta-Analysis of randomized trials of prenatal smoking cessation interventions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;**171**: 1328-34.
40. Raw M, McNeill, A y West R. Smoking cessation: evidence based recommendations for the Health Care System. *BMJ* 1999;**318**:182-5.
41. Dornelas EA, Sampson RA, Gray JF, Waters D, y Thompson PDA. Randomized controlled trial of smoking cessation counseling after myocardial infarction. *Preventive Medicine* 2000;**30**:261-8.
42. Jorenby DE, y Klinford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch: clinical guidelines for effective use. *JAMA* 1992;**268**:2687-94.
43. Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC, Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Hays JT, Lewis SF, y Baker TB. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *JAMA* 1995;**274**:1347-52.
44. Hjalmarson A, Franzon M, Westin A, y Wiklund O. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Internal Medicine* 1994;**154**:2567-72.
45. Jorenby DE. Controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both smoking cessation. *The New England Journal of Medicine* 1999;**340**:685-91.
46. Kirkman MS, Weinberger M, Landsman PB, Sansa GP, Shortliffe EA, Simel DL, y Feussner JRA. Telephone-delivered intervention for patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994;**17**: 840-6.
47. García Maeso T, Cuevas Moreno MJ, Cantarero Lafuente L, y Martínez Martínez MI. Tabaquismo y diabetes: Una intervención protocolizada. *Revista de Enfermería* 1998;**238**:37-41.
48. Stacy RD, y Loyd BH. An investigation of beliefs about smoking among diabetes patients: information for improving cessation efforts. *Patient Education and Counseling* 1990;**15**:181-9.
49. Canga N, De Irala J, Vara, E, Duaso MJ, Ferrer A, y Martínez-González MA. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. *Diabetes Care* 2000;**23**:1455-60.
50. Glasgow RE. Giving smoking cessation the attention that it deserves. *Diabetes Care* 2000;**23**: 1453-4.

Insulinoterapia convencional/intensiva en una colonia de educación diabetológica. Evolución a lo largo de 8 años

A. López-Guzmán¹, Y. Varas¹, F.J. Ortega²

¹Unidad de Endocrinología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. ²Centro de Salud «Aliste». Alcañices (Zamora).

Correspondencia: A. López-Guzmán, C/ Canteros 10-4, 05005 Ávila. e-mail: alopez@hns.insalud.es

Aceptado para publicación: Octubre 2000.

RESUMEN: Introducción: Las colonias de educación para niños y jóvenes diabéticos son un lugar ideal para la educación diabetológica. Las colonias de educación diabetológica permiten obtener información sobre los niños y jóvenes que en ellas participan. Cada año la Asociación de Diabéticos de Avila organiza una colonia con una duración de 2 semanas. El objeto del presente estudio es conocer la evolución de los tipos de insulinoterapia de los niños que participaron en las 8 últimas colonias.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio los niños que participaron en las últimas 8 colonias de educación (años 1993-2000). El número de niños que acudieron a cada una de ellas fueron 31 (1993), 34 (1994), 34 (1995), 32 (1996), 43 (1997), 43 (1998), 38 (1999) y 33 (2000). En cada caso se obtuvo información sobre el régimen de insulina que cada individuo seguía habitualmente en su domicilio. Se consideró que un individuo seguía un régimen convencional de insulina cuando utilizaba menos de tres inyecciones diarias en su control metabólico habitual, mientras que una terapia intensiva cuando precisaba tres o más dosis diarias.

Resultados: El porcentaje de sujetos que seguía insulinoterapia convencional decreció progresivamente desde 61,3% en 1993 hasta 21,9% en 1996; a partir de este año el porcentaje de sujetos con tratamiento convencional permaneció estable en torno al 15-25%. Por su parte, el porcentaje de sujetos con terapia intensiva aumento de forma inversa desde el 38,7% en 1993 hasta el 78,1% en 1996; desde este año el porcentaje de individuos con tratamiento intensivo permanece estable entre el 75-85%.

Conclusiones: A lo largo de estos años hemos observado una marcada diferencia en lo referente al régimen de insulinoterapia seguido por los individuos; de forma que el porcentaje de sujetos con insulinoterapia convencional ha ido descendiendo progresivamente mientras que el de sujetos en tratamiento intensivo ha aumentado de forma inversa. Si bien, en los últimos años se han estabilizado los porcentajes de individuos en tratamiento convencional e intensivo.

PALABRAS CLAVE: Educación diabetológica; Diabetes mellitus tipo 1; Colonia de educación diabetológica; Tratamiento intensivo; Tratamiento convencional.

ABSTRACT: Introduction: Educational camps for diabetic children and adolescents are an ideal place for diabetological education. The camps for diabetological education offer the possibility for obtaining information about the children and adolescents that participate in these activities. Every year the Diabetes Association of Ávila organizes a educational camp with a duration of 2 weeks. The aim of the present study was to know the evolution of the insulinotherapy regimen in the children who participated in the last 8 camps.

Material and methods: The children that participated in the last 8 educational camp (years: 1993-2000) were included in the study. The number of children that participated in each camp were 31 (1993), 34 (1994), 34 (1995), 32 (1996), 43 (1997), 43 (1998), 38 (1999) and 33 (2000). In each case we obtain information about the insulin regimen that they normally used in their houses. We considered that an individual had a conventional therapy of insulin when used less than three daily insulin injections in his habitual metabolic control, while an intensive therapy when used three or more daily insulin injections.

Results: The percentage of people who used a conventional regimen of insulin therapy decreased progressively from 61.3% in 1993 to 21.9% in 1996; since this year the percentage of individuals with conventional therapy remains stable around 15-25%. Therefore, the group of subjects on an intensified insulin regimen increased inversely, from 38.7 in 1993 to 78.1% in 1996; since this year the percentage of people with intensive therapy remains stable around 75-85%.

Conclusions: In these years a pronounced difference in the referent to the insulinotherapy regimen used by the subjects was observed with a decrease in the percentage of people with conventional therapy while the percentage of intensive therapy increased inversely. However, in the last years the percentages of individuals with conventional and intensive treatment remain stables.

KEY WORDS: Diabetological education; Type 1 Diabetes mellitus; Diabetes educative camp; Intensive therapy; Conventional therapy.

INTRODUCCIÓN

Uno de los pilares básicos en el tratamiento de los individuos con Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 es la educación diabetológica, con ella se pretende que el individuo adquiriera una serie de conocimientos, técnicas y habilidades encaminadas a conocer mejor su enfermedad, con el objetivo de mejorar el control metabólico, incrementar la calidad de vida y evitar o retrasar la aparición de complicaciones metabólicas agudas y/o crónicas⁽¹⁾.

Las colonias de niños y jóvenes diabéticos constituyen una actividad extraordinariamente enriquecedora para éstos al ser un lugar idóneo para la educación diabetológica⁽²⁻¹⁰⁾. Cada año la Asociación de Diabéticos de Avila organiza una colonia con una duración de 2 semanas dirigida principalmente a niños y jóvenes diabéticos de la Comunidad de Castilla y León.

El presente trabajo se planteó con el objetivo de conocer la evolución del régimen de insulina (convencional o intensiva) en los individuos que participaron en las últimas 8 colonias de educación diabetológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio los niños que participaron en las últimas 8 colonias de educación (años 1993-2000). El número de niños que acudieron a cada una de las colonias fueron 31 (1993), 34 (1994), 34 (1995), 32 (1996), 43 (1997), 43 (1998), 38 (1999) y 33 (2000). En cada caso se obtuvo información sobre el régimen de insulina que habitualmente seguían en su domicilio.

TABLA I LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ CADA UNA DE LAS COLONIAS

Año	Lugar donde se desarrolló la colonia
1993	Navarredonda de Gredos (Ávila)
1994	San Martín de Castañeda (Zamora)
1995	Arbejal (Palencia)
1996	Barco de Ávila (Ávila)
1997	Navarredonda de Gredos (Ávila)
1998	Piedralaves (Ávila)
1999	San Ildefonso (Segovia)
2000	San Ildefonso (Segovia)

TABLA II NÚMERO, EDAD Y DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE LOS NIÑOS QUE PARTICIPARON EN CADA UNA DE LAS COLONIAS

Año	Número	Edad media (años)	Rango (años)	Varones/Mujeres
1993	31	13,9±3,8	7-21	17/14
1994	34	12,8±4,0	8-22	15/19
1995	34	11,5±2,8	7-18	18/16
1996	32	12,5±3,4	7-24	13/19
1997	43	12,1±1,6	8-16	21/22
1998	43	12,6±2,0	9-16	19/24
1999	38	12,4±1,8	8-16	18/20
2000	33	12,0±2,4	8-16	20/13

TABLA III DISTRIBUCIÓN EN GRUPOS SEGÚN SI ACUDÍAN POR PRIMERA VEZ O HABÍAN PARTICIPADO PREVIAMENTE EN COLONIAS DE EDUCACIÓN.

Año	Número	Acudían por primera vez	Habían participado previamente
1993	31	15 (48,4%)	16 (51,6%)
1994	34	18 (52,9%)	16 (47,1%)
1995	34	11 (32,4%)	23 (67,6%)
1996	32	15 (46,9%)	17 (53,1%)
1997	43	28 (65,1%)	15 (34,9%)
1998	43	17 (39,5%)	26 (60,5%)
1999	38	14 (36,8%)	24 (63,2%)
2000	33	19 (57,6%)	14 (42,4%)

El lugar donde se desarrolló cada una de las colonias se expone en la tabla I. El número de niños que acudió a cada una de las colonias, así como las

edades y la distribución por sexos se expone en la tabla II. En la tabla III se hace referencia a los niños que participaban por primera vez en una colonia

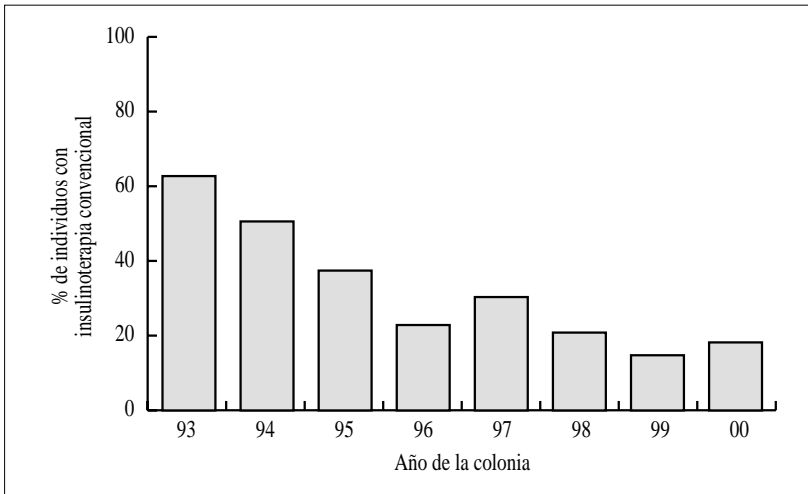


Figura 1. Evolución de los porcentajes de insulino terapia convencional a lo largo de los 8 años de colonias.

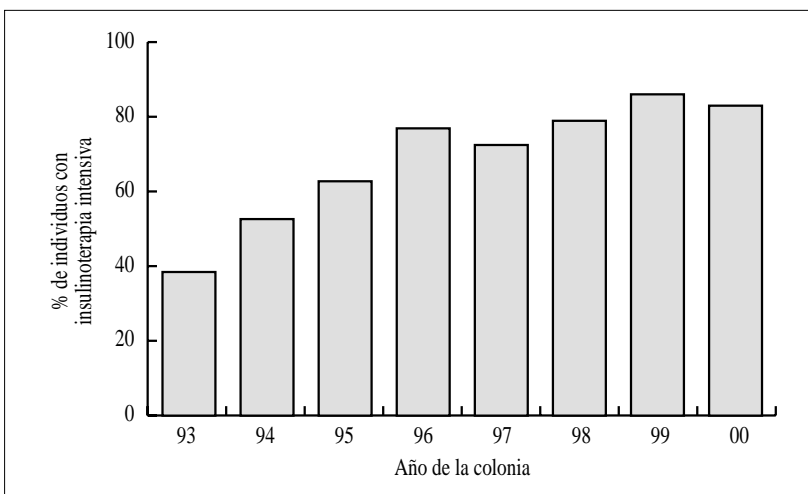


Figura 2. Evolución de los porcentajes de insulino terapia intensiva a lo largo de los 8 años de colonias.

TABLA IV TIPOS DE INSULINOTERAPIA EN LOS NIÑOS QUE PARTICIPARON EN CADA UNA DE LAS COLONIAS

Año	Número	Insulino terapia convencional	Insulino terapia intensiva
1993	31	19 (61,3%)	12 (38,7%)
1994	34	16 (47,1%)	18 (52,9%)
1995	34	13 (38,2%)	21 (61,8%)
1996	32	7 (21,9%)	25 (78,1%)
1997	43	12 (27,9%)	31 (72,1%)
1998	43	9 (20,9%)	34 (79,1%)
1999	38	6 (15,8%)	32 (84,2%)
2000	33	6 (18,2%)	27 (81,2%)

y a los que habían participado previamente en actividades de este tipo. Todas las colonias se desarrollaron en la segunda quincena de agosto, a excepción de la del año 2000 que fue en la primera quincena de agosto.

En cada caso se obtuvo información sobre el régimen de insulina que cada niño habitualmente seguía en su domicilio. Se consideró que un individuo seguía un régimen convencional de insulina cuando utilizaba menos de tres inyecciones diarias en su control metabólico habitual, mientras que una terapia intensiva cuando precisaba tres o más dosis diarias.

RESULTADOS

El porcentaje de sujetos que seguía insulino terapia convencional decreció de forma llamativa entre 1993 y 1996; sin embargo, a partir de 1996, el porcentaje de individuos con insulino terapia convencional se ha mantenido en torno al 15-25% (Fig. 1) (Tabla IV). Por su parte, los sujetos con terapia intensiva aumentaron de forma manifiesta entre 1993 y 1996, estabilizándose a partir de ese año en torno al 75-85% (Fig. 2) (Tabla IV). Ninguno de los niños que acudieron a las colonias a lo largo de estos 8 años estaba siendo tratado con bomba de infusión continua de insulina.

DISCUSIÓN

Las colonias de educación diabética permiten obtener información sobre distintos aspectos de los niños y jóvenes que en ellas participan⁽¹¹⁻²¹⁾. Las

colonias organizadas por la A.D.E. de Avila van dirigidas fundamentalmente a niños con DM tipo 1 de la Comunidad de Castilla y León, por lo que los niños que participaron en las colonias a lo largo de estos 8 años pueden ser una muestra representativa de individuos con DM tipo 1 de esta Comunidad; si bien no se trata de una muestra completamente representativa ya que, como hemos publicado previamente, la mayoría de ellos provienen de áreas urbanas cuando la población de Castilla y León es fundamentalmente rural⁽²²⁾.

En septiembre de 1993 se publicó el estudio *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* el cual demostró, de forma manifiesta, las ventajas de la terapia intensiva respecto al tratamiento convencional⁽²³⁾. A nuestro juicio, los resultados de este estudio modificaron el comportamiento de los facultativos que atendemos a individuos con DM tipo 1 tratando de obtener un buen control metabólico con insulino-terapia intensiva así como a insulinar de forma intensiva a los diabéticos tipo 1 al debutar; lo cual está de acuerdo con lo observado a lo largo de estos años con un marcado incremento de la insulino-terapia intensiva en los años siguientes a la publicación del DCCT.

En los últimos años de colonias, el porcentaje de individuos con insulino-terapia intensiva se ha estabilizado en torno al 75-85%, lo cual pone de manifiesto que la gran mayoría de los diabéticos tipo 1 de nuestro medio sigue insulino-terapia intensiva. Estos hallazgos sobre los porcentajes actuales de individuos con insulino-terapia convencional/intensiva contrastan con los

resultados publicados de una colonia de niños diabéticos en 1982 en la que el 92% de los niños se trataba con dos dosis de insulina⁽²⁴⁾.

A lo largo de estos 8 años han participado en estas colonias 153 niños diabéticos procedentes de diferentes provincias y, por tanto, atendidos en diferentes centros hospitalarios y por diferentes equipos médicos; ninguno de ellos era tratado con bomba de infusión de insulina, lo cual pone de manifiesto que el empleo de bombas de infusión de insulina está muy poco difundido en nuestro medio.

En definitiva, a lo largo de estos años ha existido una marcada diferencia en lo referente al régimen de insulino-terapia seguido por los individuos que participaron en las colonias; de forma que el porcentaje de sujetos con insulino-terapia convencional ha ido descendiendo progresivamente mientras que el de sujetos en tratamiento intensivo ha aumentado de forma inversa, si bien en los últimos años se han estabilizado los porcentajes correspondientes a terapia convencional/ intensiva de los niños que participaron en las colonias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Figuerola D. y grupo de estudio de educación terapéutica. La educación terapéutica en diabetes. *Av Diabetol* 1999;**15**:53-54.
2. Misuraca A, Di Gennaro M, Lioniello M, Duval M, Aloï G. Summer camps for diabetic children: an experience in Campania, Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;**32**:91-96.
3. Metroz-Dayer MD, Roulet E. Valeur educative des camps d'enfants diabetiques. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;**120**:66-71.
4. Fuertes Alija JJ, Ruiz Pérez E, Galindo Jimeno M, Ergueta Martín P, González Sarmiento E. Evaluación del control metabólico en una colonia de niños diabéticos (Villarcayo 1991). *An Med Intern* 1993;**10**:173-175.
5. Smith KE, Schreiner BJ, Brouhard BH, Travis LB. Impact of a camp experience on choice of coping strategies by adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Edu* 1991;**17**:49-53.
6. Lebovitz FL, Ellis GJ, Skyleer JS. Performance of technical skills of diabetes management: increased independence after a camp experience. *Diabetes Care* 1978;**1**:23-26.
7. Pla Bartina JM. Colonias de vacaciones para niños diabéticos. *Med Clin (Barc)* 1985;**85**:19-20.
8. Dorchy H, Ernould C. Les colonies de vacances pour enfants et adolescents diabetiques. *Diabete Metab* 1990;**16**:513-521.
9. Lee YJ, Huang FY, Shiau FR, Hsu CH, Tsai IJ, Wang SN, Lin LY, Duh S, Kuo SC, Sheih YS. Educational effects of a short-term diabetes camp for children. *Acta Paediatr Sin* 1992;**33**:280-285.
10. López-Guzmán A, Cuéllar LA, Piera B, Nieto JF, Andía V, García Blanco A. Colonias de educación diabetológica. Algunas observaciones descriptivas basadas en nuestra experiencia de 4 años. *Av Diabetol* 1997;**13**:74-79.
11. Schober E, Langergraber B, Rupprecht G, Rami B. Dietary intake of Austrian diabetic children 10 to 14 years of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;**29**:144-147.
12. Wolanski R, Sigman T, Polychronakos C. Assessment of blood glucose self-monitoring skills in a camp for diabetic children: the effects of individualized feedback. *Patient Educ Couns* 1996;**29**:5-11.
13. Izumi K, Hoshi M, Kuno S, Okuno G, Yamazaki Y, Isshiki G, Sasaki A. Glycemic control, growth and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus; a study of children enrolled in a summer camp program

- for diabetics in Kinki district, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;**28**:185-190.
14. Strumph PS, Odoroff CL, Amatruda JM. The accuracy of blood glucose testing by children. *Clin Pediatr (Phila)* 1988;**27**:188-194.
15. Frost GJ, Hodges S, Swift PG. Dietary carbohydrate deficits and hypoglycaemia in the young diabetic on holiday. *Diabet Med* 1986;**3**:250-252.
16. Christensen KS. Self-management in diabetic children. *Diabetes Care* 1983;**6**:552-555.
17. Massouh SR, Steele TM, Alseth ER, Diekmann JM. The effect of social learning intervention on metabolic control of insulin-dependent diabetes mellitus in adolescents. *Diabetes Educ* 1989;**15**:518-521.
18. Flori YA, Desjeux JF, Reach G, Tichet J, Cahane M. Characteristics of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus participating in a summer camp educational program. *Diabete Metab* 1986;**12**: 162-168.
19. Strickland AL, McFarland KF, Murtiashaw MH, Thorpe SR, Baynes JW. Changes in blood protein glycosylation during a diabetes summer camp. *Diabetes Care* 1984;**7**:183-185.
20. Hansen LP, Jacobsen BB, Kofoed PEL, Larsen ML. Serum fructosamine and HbA1C in diabetic children before and after attending a winter camp. *Acta Paediatr Scand* 1989;**78**:451-452.
21. López Guzmán A, Cuéllar LA, Darnaude I, Aymerich E. Niveles de HbA1C en una colonia de diabéticos. *Endocrinología* 1993;**40**:362.
22. López-Guzmán A., Varas Y., Meneses T., Ortega FJ, Oviedo M. Procedencia geográfica de los niños participantes en una colonia de educación diabetológica. *Av Diabetol* 1999;**15**:134-135.
23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**: 977-986.
24. Bayo Recalde J, Gutiérrez Larrea P, Lejarza Azula JR, Marijuán Arcocha L, Sobradillo Ruiz B. Estudio de una colonia de jóvenes diabéticos. *Med Clin (Barc)* 1985;**85**:1-5.

Diabetes mellitus II. Homocisteína basal y factores asociados

F. Calvo, E. Aguillo, C. Blasco,
M.A. Lorenzo, E. Faure

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital
Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza.

Aceptado para publicación: Octubre 2000.

RESUMEN: Introducción. La hiperhomocisteinemia es considerada un factor de riesgo independiente de la aterosclerosis. Existen pocos trabajos sobre este tema en la población diabética, por lo que nos propusimos estudiar qué factores podían relacionarse con la elevación de la homocisteína en un grupo de diabéticos tipo II.

Material y métodos. Los pacientes debían estar diagnosticados de diabetes tipo II pero no debían presentar insuficiencia renal.

Resultados. Participaron 133 sujetos (85 mujeres y 45 varones). Los niveles de homocisteína basal se correlacionaron positivamente con la tensión arterial sistólica, la urea, la creatinina, el ácido úrico, la edad y la microalbuminuria, y negativamente, con la HbA1c. En el estudio de correlación múltiple se perdió la significación para la tensión arterial sistólica y la urea.

Discusión. Las asociaciones más fuertes fueron encontradas con parámetros relacionados con la función renal (urea, creatinina, ácido úrico y microalbuminuria). La asociación con la tensión arterial sistólica, el ácido úrico y la edad puede relacionarse con el síndrome de resistencia a la insulina. La asociación con la edad es posible que traduzca una mayor frecuencia de déficit de ácido fólico, vitaminas B₁₂ y B₆ en la edad avanzada. La asociación entre el control glucémico y el nivel de homocisteína basal se mantuvo en el análisis de regresión múltiple. En resumen, hemos encontrado que en nuestros diabéticos tipo II la homocisteína se relaciona positivamente con la edad, sus niveles de creatinina, microalbuminuria y ácido úrico, y negativamente con el valor de HbA1c.

PALABRAS CLAVE: Diabetes; Factores de riesgo; Homocisteína; Función renal; Síndrome de resistencia a la insulina.

ABSTRACT: Introduction. Homocysteine is considered an independent risk factor of atherosclerosis. There has been little work over this tissue in the diabetic population, so we tried to study the factors related with hyperhomocysteinemia in a group of type II diabetic patients.

Material and methods. Patients should have been diagnosed of type II diabetes but they should not suffer from renal failure.

Results. 133 subjects were enrolled (85 females and 45 males). Basal homocysteine levels were related positively with systolic arterial pressure, urea, creatinine, uric acid, age and microalbuminuria and negatively with HbA1c. In the multiple correlation study the relation with systolic arterial pressure and urea was no longer significant.

Discussion. The strongest associations were found with parameters related with renal function (urea, creatinine, uric acid and microalbuminuria). The association with systolic arterial pressure, uric acid and age could be interpreted in relation with the insulin resistance syndrome. The association with age could be due to a higher rate of folic acid, vitamin B₁₂ and B₆ deficiency. The association between glucemic control and homocysteine was also present in the multiple regression study. In summary, we have found in our type II diabetic patients that basal homocysteine levels are related positively with age, creatinine levels, microalbuminuria and uric acid and negatively with HbA1c.

KEY WORDS: Diabetes; Risk factors; Homocysteine; Renal function; Insulin resistance syndrome.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II es un factor independiente muy potente para el desarrollo de aterosclerosis, tanto a nivel coronario, como del árbol cerebrovascular y de las extremidades inferiores, siendo esta complicación la principal causa de muerte en esta población⁽¹⁾. La aterosclerosis justifica

hasta un 80% de la mortalidad de los pacientes diabéticos. Las tres cuartas partes de esta mortalidad se deben a cardiopatía coronaria, mientras el 25% restante se debe a una mezcla de enfermedad vascular cerebral y periférica⁽²⁾. Además, más del 75% de las hospitalizaciones por complicaciones de la diabetes son atribuibles a enfermedad cardiovascular⁽³⁾. Se ha compro-

bado que más de la mitad de los pacientes diabéticos tipo II recién diagnosticados tienen enfermedad arterial coronaria⁽⁴⁾. Los diabéticos presentan un mayor número de vasos afectados y una distribución más difusa de las lesiones ateroscleróticas⁽⁵⁾. La frecuente asociación de la diabetes con otros factores de riesgo vascular clásicos, como la edad avanzada, la hipertensión, la obesidad y el descenso de la HDL, permite explicar sólo una parte de este aumento de la morbimortalidad aterosclerótica que presentan estos pacientes. En la diabetes II la extensión y gravedad de las complicaciones macrovasculares no se relacionan claramente con la duración de la enfermedad ni con el grado de control glucémico. De hecho, se ha demostrado que el riesgo cardiovascular está aumentado incluso en los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono, un trastorno que puede preceder en mucho tiempo al desarrollo de hiperglucemia basal⁽⁶⁾.

Se ha constatado que muchos individuos con enfermedad aterosclerótica no pueden ser identificados mediante los clásicos factores de riesgo. En un reciente estudio los criterios del National Cholesterol Education Program referentes al LDL y HDL colesterol no identificaron correctamente a un 46% de los sujetos con enfermedad coronaria subclínica. En este contexto el descubrimiento de nuevos factores de riesgo como la hiperhomocisteinemia, la elevación de inhibidor del activador 1 del plasminógeno, la Lp(a) y las LDL pequeñas y densas está permitiendo una mejor evaluación y caracterización de los sujetos con elevado riesgo cardiovascular⁽⁷⁾.

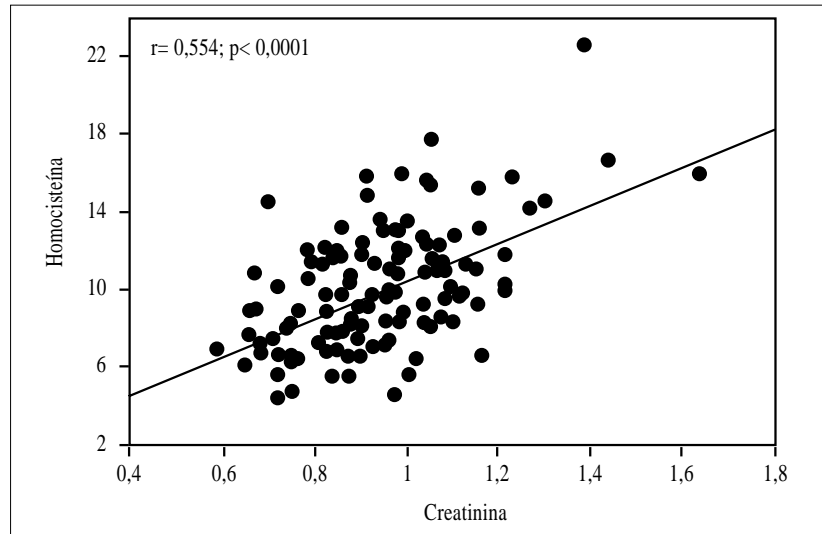


Figure 1. Correlación entre el nivel de homocisteína basal y la creatinina sérica.

Actualmente se considera, en general, que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente, gradual y causal de la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica, aunque hay que destacar que todavía se carece de suficientes estudios de intervención en los que se haya valorado el efecto de la reducción de la concentración plasmática de homocisteína. La homocisteína se encuentra elevada en los pacientes con insuficiencia renal y dicha elevación ha sido relacionada con la susceptibilidad de estos pacientes al desarrollo de enfermedad vascular prematura⁽⁸⁾. En la población diabética tipo II la concentración plasmática de homocisteína también ha sido relacionada con el riesgo de enfermedad cardiovascular⁽⁹⁾. Además se ha descrito una relación positiva entre la resistencia a la insulina y el nivel plasmático de homocisteína, lo que ha llevado a considerarla por algunos autores como un miembro más del síndrome de resistencia a la insulina⁽¹⁰⁾.

Existen pocos trabajos realizados sobre este tema en la población diabética de nuestro medio, por lo que nos propusimos estudiar qué factores podrían relacionarse con la elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína en un grupo de pacientes diabéticos tipo II participantes en un estudio de evaluación de los factores de riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa» de Zaragoza en su sesión 2/98 celebrada el día 12 de febrero de 1998. Todos los pacientes participantes prestaron por escrito su consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio.

Se seleccionaron 133 pacientes consecutivos procedentes de las consultas externas de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario «Lo-

zano Blesa» de Zaragoza y de los centros de especialidades médicas «Inocencio Jiménez» y «Grande Covián», este último perteneciente al Hospital «Miguel Servet» de Zaragoza.

Los pacientes debían estar diagnosticados de diabetes mellitus II, siguiendo las recomendaciones del Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus y no presentar insuficiencia renal⁽¹¹⁾.

Se procedió a realizar una anamnesis detallada al paciente y una exploración física pesando y tallando al paciente en ropa ligera. Se midieron los perímetros de la cintura a nivel del punto medio entre el arco costal y la cresta ilíaca y el de la cadera a nivel de los trocánteres mayores. Se procedió a determinar la presión arterial. La exploración física se completaba con una exploración general que incluía, además de una auscultación cardiopulmonar, la valoración de posibles complicaciones a nivel de la piel y de las extremidades inferiores, donde se determinaba la presencia de pulsos y las sensibilidades térmica, dolorosa, táctil (con un monofilamento 5,07 NCM) y vibratoria (con un diapason de 128 Hz). Todos los pacientes fueron remitidos para estudio de su fondo de ojo con dilatación pupilar por un oftalmólogo experto.

A todos los pacientes se les realizó una extracción de sangre venosa tras al menos 12 horas de ayuno. Todas las muestras fueron recogidas en tubos previamente enfriados que eran mantenidos en hielo hasta su procesamiento. Para la obtención del suero las muestras se dejaron coagular y fueron centrifugadas a 4°C y 1.500 g durante 15 minutos. Las determinaciones bioquí-

TABLA I CORRELACIONES CON LA HOMOCISTEÍNA BASAL

	<i>r</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>95% inferior</i>	<i>95% superior</i>
Cintura	0,051	NS	-0,129	0,228
Cadera	-0,049	NS	-0,226	0,131
TAS	0,175	p < 0,05	0,004	0,336
TAD	0,058	NS	-0,144	0,201
Glucosa	-0,156	NS	-0,318	0,014
HbA1c	-0,202	p < 0,05	-0,360	-0,033
Urea	0,500	p < 0,0001	0,361	0,618
Creatinina	0,554	p < 0,0001	0,423	0,662
Ácido úrico	0,456	p < 0,0001	0,309	0,581
Colesterol total	0,104	NS	-0,068	0,269
Triglicéridos	0,012	NS	-0,159	0,182
HDL-colesterol	-0,066	NS	-0,234	0,105
LDL-colesterol	0,126	NS	-0,045	0,290
Ácidos grasos libres	-0,028	NS	-0,197	0,143
Edad	0,357	p < 0,0001	0,198	0,497
Años de evolución	0,132	NS	0,039	0,296
Índice de masa corporal	-0,117	NS	-0,283	0,055
Cintura/cadera	0,144	NS	-0,036	0,315
Microalbuminuria	0,267	p < 0,01	0,098	0,421

micas generales fueron realizadas mediante métodos estándar en multianalizadores automáticos de forma inmediata (747-200 Automatic Analyzer, Roche Diagnostics). El LDL colesterol fue calculado mediante la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos plasmáticos eran inferiores a 300 mg/dL, en caso contrario se procedió a su determinación directa. La homocisteína fue determinada mediante inmunoensayo de polarización de fluorescencia (IMX Abbot Laboratories). Los pacientes recogieron orina de 24 h para la determinación de microalbuminuria, la cual era repetida en caso de discordancia con las determinaciones previas del paciente.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico StatView, versión 5.0.1 de SAS Insti-

tute Inc. para Windows, considerando como una diferencia significativa una p menor de 0,05. Se describieron las diferentes variables cuantitativas y se estudió la distribución de frecuencias de las variables cualitativas. Se procedió a realizar un estudio de correlación simple de todas las variables con respecto al nivel de homocisteinemia basal en el grupo completo de pacientes con diabetes mellitus tipo II (coeficiente de correlación de Pearson). Posteriormente se realizó un estudio de correlación múltiple y de correlación por pasos.

RESULTADOS

De los 133 sujetos que participaron en el estudio, 85 fueron mujeres

TABLA II CORRELACIÓN MÚLTIPLE CON HOMOCISTEÍNA BASAL COMO VARIABLE DEPENDIENTE

	<i>Coefficiente</i>	<i>Coefficiente estándar</i>	<i>Probabilidad</i>
TAS	0,003	0,018	NS
HbA1c	-0,491	-0,230	p < 0,01
Urea	0,023	0,084	NS
Creatinina	5,280	0,312	p < 0,001
Acido úrico	0,499	0,219	p < 0,01
Edad	0,066	0,208	p < 0,01
Microalbuminuria	0,003	0,143	p < 0,05

(63,9%) y 45 varones (36,1%), con una edad media de 62,8 años y 10,2 años de evolución desde el momento del diagnóstico de su diabetes mellitus.

Los pacientes presentaban antecedentes familiares positivos de primer grado de diabetes mellitus en el 53,4% de los casos, de hipertensión arterial en el 19,6%, de dislipemia en el 6,8% y de cardiopatía isquémica precoz en el 3,0%.

Un 15,8% estaba en tratamiento exclusivamente con dieta y ejercicio, un 43,6% recibía fármacos antidiabéticos orales, un 31,6% insulina y un 9,0% estaba en tratamiento con insulina y antidiabéticos orales de forma simultánea.

En cuanto a las complicaciones crónicas de la diabetes, el 25,6% presentaba retinopatía (de base 22,3%, proliferativa 0,8% y proliferativa en el 2,5%), un 31% nefropatía (grado 3 en el 25,6%, grado 4 en el 4,7% y grado 5 en el 0,8%). Un 6% presentaba macroangiopatía coronaria (angor pectoris 4,5% e infarto agudo de miocardio el 1,5%), un 3% cerebrovascular (accidente cerebrovascular) y un 1,5% de extremidades inferiores (claudicación intermitente). Presentaban neuropatía somática el 27,1% (sensitivo-motora

de predominio distal el 24,8% y atrapamiento del nervio mediano el 2,3%). Un 2,3% presentaba neuropatía autonómica del ámbito sexual y un 0,8% tenía afectación de los mecanismos de contrarregulación. Un 0,8% mostraba un pie diabético neuropático y se encontró dermatopatía diabética en forma de Dupuytren en el 3,8% de los sujetos.

El 46,6% eran hipertensos. Un 6,6% presentaba cataratas, un 5,3% insuficiencia venosa de extremidades inferiores, un 6,8% artrosis y un 3,0% patología biliar (colecistitis y colecistectomía).

Un 23,3% estaba en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, un 6,0% con diuréticos, un 5,3% con calcioantagonistas, un 6,8% con estatinas, y un 3,0% con fibratos.

El índice de masa medio fue 30,3 kg/m² con un cociente cintura/cadera de 0,914. La tensión arterial sistólica media era de 148,4 mmHg y la diastólica de 82,7 mmHg.

Los sujetos presentaban una glucemia media de 186 mg/dL, con una HbA1c de 7,41%. Los niveles de urea eran de 39,2 mg/dL, los de creatinina de 0,95 mg/dL y los de ácido úrico de

5,5 mg/dL. La microalbuminuria media en orina de 24 horas era de 58,0 microgramos. Los niveles lipídicos medios (mg/dL) fueron: colesterol total 238,0, triglicéridos 134,7, HDL-colesterol 53,0, LDL-colesterol 152,9, ácidos grasos libres 16,1. La homocisteína media era de 9,8 μmol/L.

Los niveles de homocisteína basal se correlacionaron positivamente con la tensión arterial sistólica ($r = 0,175$, $p < 0,05$); la urea ($r = 0,500$, $p < 0,0001$); la creatinina ($r = 0,554$, $p < 0,0001$), el ácido úrico ($r = 0,456$, $p < 0,0001$); la edad de los pacientes ($r = 0,357$, $p < 0,0001$) y la microalbuminuria en orina de 24 horas ($r = 0,267$, $p < 0,01$); y negativamente con el nivel de hemoglobina glicada ($r = -0,202$, $p < 0,05$).

En el estudio de correlación múltiple, y tras controlar por el resto de variables, ni la tensión arterial sistólica ni la urea permanecieron significativamente asociadas con el nivel de homocisteína basal. El resto de asociaciones permanecieron estadísticamente significativas. El coeficiente de correlación múltiple obtenido en la correlación por pasos alcanzó un valor de 0,687 ($p < 0,0001$) al considerar simultáneamente a las cinco variables asociadas de forma independiente con el nivel de homocisteína basal en nuestro estudio (HbA1c, creatinina, ácido úrico, edad de los pacientes y microalbuminuria en orina de 24 horas).

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo II es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ateroscle-

rosis. Una parte de la relación entre estos dos procesos se explica por la frecuente asociación de la diabetes mellitus II con otros factores de riesgo clásicos como la edad avanzada, la hipertensión, la obesidad y el descenso de las HDL. Es posible que otros factores de riesgo no clásicos también puedan contribuir a esta estrecha asociación. Entre ellos la hiperhomocisteinemia, la elevación de inhibidor del activador 1 del plasminógeno, la Lp(a) y las LDL pequeñas y densas están cobrando cada día mayor relevancia.

La elevación de la homocisteína basal es considerada actualmente como un factor de riesgo para las diferentes manifestaciones de la enfermedad aterosclerótica. Existen hasta el momento pocos trabajos que hayan evaluado la presencia de este factor en la población diabética de nuestro medio y la asociación de su presencia con otras variables.

Nosotros hemos estudiado a 133 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin insuficiencia renal con respecto a su nivel basal de homocisteína y las posibles asociaciones de este factor de riesgo con otras variables del estudio.

Las asociaciones más fuertes fueron encontradas con diversos parámetros relacionados con la función renal, como el ácido úrico, la urea, la creatinina y la microalbuminuria en orina de 24 horas. De ellos, tanto la creatinina como la microalbuminuria en orina de 24 horas permanecieron asociadas de forma independiente con el nivel de homocisteína basal en el estudio de correlación múltiple. Estos datos son concordantes con la bibliografía en la que está ampliamente aceptada la asociación entre la insuficiencia renal y la pre-

sencia de hiperhomocisteinemia. Además, ya se había descrito que dicha elevación puede empezar en estadios precoces de nefropatía como los que se daban en nuestros sujetos⁽¹²⁻¹⁴⁾.

La asociación con la tensión arterial sistólica, con el nivel de ácido úrico y con la edad de los pacientes puede ser entendida dentro de la propuesta relación entre el nivel de homocisteína y el síndrome de resistencia del que se ha sugerido que la hiperhomocisteinemia forma parte⁽¹⁰⁾. Sólo la relación con el ácido úrico y la edad de los pacientes permaneció significativa en la regresión múltiple tras considerar el resto de los factores. La asociación con la edad es posible que traduzca una mayor frecuencia de déficit nutricional de ácido fólico, de vitamina B₁₂ y vitamina B₆ en los pacientes de edad más avanzada, ya que estos factores nutricionales son reconocidos como posibles causas adquiridas de la elevación de la homocisteína basal. Esta relación ya había sido encontrada en diversos trabajos anteriores^(15, 16).

Es de destacar el hallazgo de una asociación negativa entre el control glucémico de los pacientes diabéticos (determinado por la hemoglobina glicada) y el nivel de homocisteína basal, que permaneció significativa en el análisis de regresión múltiple. Entre otros posibles mecanismos cabe la posibilidad de que el mal control metabólico produzca una mayor glicación de alguno de los enzimas implicados en el metabolismo de la homocisteína, interfiriendo con su actividad, lo que podría conducir a la elevación de sus niveles plasmáticos. El hecho de que no encontremos relación con el nivel de glucemia basal puede hacer suponer que

la elevación aguda de la glucemia no da lugar a los procesos relacionados con la modificación del nivel de homocisteína, precisándose de una hiperglucemia mantenida, con las consiguientes consecuencias a nivel de la formación de productos avanzados de la glicación para que esta relación se ponga de manifiesto.

En resumen, hemos encontrado que en nuestra población diabética tipo II los niveles basales de homocisteína se relaciona de forma positiva con la edad de los pacientes, sus niveles de creatinina, microalbuminuria y ácido úrico, y negativamente con el valor de la hemoglobina glicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;**16**:434-444.
2. Barret-Connor E, Orchard T. Diabetes and heart disease. En: *National Diabetes Data Group, Diabetes Data Compiled 1984 (NIH publication n° 85-1468)*. Washington DC: US Dept of Health and Human Services; 1985: XVI-1.41.
3. American Diabetes Association. Consensus Statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1993;**16**:72-78.
4. Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM. Clinical features of unrecognised myocardial infarction: silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1973;**32**:1-7.
5. Vigorita VJ, Morre GW, Hutchens GM. Absence of correlation between coronary arterial

- atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 1980;**46**:535-542.
6. Jarret RJ, McCarthy P, Keen H. The Bedford Study: Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and the risk indices or coronary heart disease on borderline diabetics. *Diabetologia* 1982;**22**:79-84.
 7. Superko HR, Park M, Hecht HS. Small, dense LDL, Lp(a), homocysteine are common abnormalities in patients with coronary calcification who are at both low and high risk by National Cholesterol Education Program Criteria. *Circulation* 1999;**100**:1-800.
 8. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW y cols. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998;**97**:138-141.
 9. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Becks PJ, Mackaay AJC, Jacobs C, Bouter LM y cols. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;**18**:133-138.
 10. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JMH, Gooren LGJ, Asscheman H, Stehouwer CDA. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects (letter). *Atherosclerosis* 1998;**139**:197-198.
 11. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;**20**:1183-1197.
 12. Chico A, Pérez A, Córdoba Porras A, Arcelús A, Carreras G, Leiva A y cols. Plasma homocysteine is related to albumin excretor rate in patients with diabetes mellitus. A new link between diabetes nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998;**41**:684-693.
 13. Hoffman MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M y cols. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction an IDDM. *Diabetes Care* 1998;**21**:841-848.
 14. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jacobs C, Bouter LM y cols. Serum homocysteine level and protein intake are related to the risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kyddney Int* 1998;**54**:203-209.
 15. Wouters MG, Moorrees MT, Mooren MJ, Bolm HJ, Boers GHJ, Schellekes LA y cols. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995;**25**:801-805.
 16. Nilsson K, Gustafson L, Fäldt R, Andersson A, Brattström L, Lindgren A y cols. Hyperhomocysteinemia: a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest* 1996;**26**:853-859.

Patients & Health Care Professionals Evaluate A New Prefilled Insulin Pen Device

A. Cobo, PharmD, D. Ignaut, RN, CDE, C. Hultman, PhD, J. Reviriego, MD, PhD and the IBEL Spanish Research Group

Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana

Correspondence: Amelia Cobo, Dept. of Clinical Research, Eli Lilly and Company, Lilly Spanish Affiliate; Avda. De La Industria 30, Alcobendas 28108. E-mail: COBO_AMELIA@LILLY.COM

Aceptado para publicación: Octubre 2000.

ABSTRACT: Background. Eli Lilly and Company have developed the first 3.0 mL prefilled insulin pen device with single unit increments and a dose knob that performs all pen functions. A recent study, conducted in 3 Spanish hospitals, assessed patient acceptance, pen functionality, and adverse events related to the use of this new device in clinical practice. **Methods.** This was an open-label, multi-centre; non-comparative study in which 42 male and female patients with either type I or II diabetes used the 3.0 mL prefilled pen device to inject premixed 30/70 and/or NPH human insulin for 5 to 7 weeks. All enrolled patients had previously used a prefilled pen device with premixed 30/70 and/or NPH human insulin. At the end of the study, patients and health care professionals (HCP) who trained patients how to use the new pen completed questionnaires. **Results.** The majority of patients (77%) and HCP (100%) preferred the new Lilly pen device when compared to their previous pen device. The highest rated prefilled pen features included ease of dose correction, needle replacement, cartridge visibility, single unit increments and increased comfort. HCP also found the new pen easy to teach. One severe hypoglycemia reaction and no device-related adverse events were reported. **Conclusion.** The new Lilly 3.0 mL prefilled pen delivery device offers patients with diabetes and HCP a simple, convenient and easy to use system, which eliminates cartridge changing and allows for single unit changes in dosage. HCP also considered the new device safe for patient use.

KEY WORDS: Insulin injection device; Prefilled insulin pen injector; Clinical study.

INTRODUCTION

Since the production of the first commercial insulin preparation in 1923 by Eli Lilly and Company⁽¹⁾, insulin and the newer insulin analogs and insulin mixtures have been administered by and to patients with a syringe and needle. However, since the late 1980s, pen-type injection devices that allow the use of cartridges containing insulin formulations have become increasingly popular due to their compact design and portability⁽²⁾. These pen devices may be either reusable or prefilled and are designed to hold cartridges containing 150 or 300 Units (U) of insulin⁽³⁾.

Reusable pens were the first pen injection devices introduced to the market in 1987 and the launch of the first prefilled pen followed shortly thereafter in 1989⁽²⁾. Although the reusable pen has been shown to be more accurate than the syringe in measuring insulin at low insulin doses⁽⁴⁾, patients using them must have the manual dexterity required to load the insulin cartridges⁽²⁾.

The current prefilled insulin pen devices on the market have addressed some of the patient concerns related to reusable pens. Prefilled insulin pen devices do not require loading of the insulin cartridge and, when in use, do not require refrigeration for up to 28 days depending upon insulin formulation⁽²⁾. However, the prefilled pens currently marketed have lacked single unit increments, ease of dose settings and there are environmental concerns due to disposal⁽²⁾.

In order to improve upon existing prefilled insulin pen devices; Eli Lilly and Company have developed a new 3.0 mL prefilled disposable pen not only to meet the highest technical requirements, but also to meet patient needs. With the addition of new features, such as ease of dose setting and one unit dose increments, the new prefilled pen was designed to be more acceptable to patients and offer greater flexibility in their daily lives.

When developing new drugs, clinical trials are performed to provide information on safety and efficacy in or-

der to obtain regulatory approval. For devices such as the insulin pen, there are no requirements to perform clinical trials in order to obtain European regulatory approval, termed Conformity European or CE mark. The CE mark requires that the pen incorporate a number of safety features to ensure accurate dosage. The pen must also pass a series of laboratory based tests which confirm that the device will give the appropriate dose over a variety of environmental conditions, for example, after being dropped (from 1 meter) onto concrete in a variety of positions. The CE mark does not however, guarantee that patients will use the pen correctly in a clinical setting.

The aim of the present study was to assess patient acceptance and the functionality (mechanics and reliability) of the prefilled pen device when used in a clinical setting by patients with type I or type II diabetes mellitus. The secondary objective of this study was to monitor patient adverse events including events related to the use of the prefilled pen device in clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

Patient Population

This was an open-label study carried out in three hospitals located in Spain. A total of 42 patients (17 male, 25 female) with either type 1 (n=27; 64%) or type 2 (n=15; 36%) diabetes mellitus, based on World Health Organization (WHO) criteria⁽⁶⁾ entered the study protocol. The mean patient age was 44.9 years (yrs.) (range: 19-68 yrs.). The mean duration of diabetes

was 14 years (range: 0.6-32 yrs.). Informed consent was obtained from each patient prior to the performance of any protocol procedures. This study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the most recent version of the Declaration of Helsinki, or the applicable guidelines on good clinical practice, and local legal and ethical requirements.

By enrolling at least 40 patients, the study was adequately powered to detect a true preference (a large effect size) for the prefilled pen device, at the 5% significance level with 90% power⁽⁵⁾, as assessed by individual questions on the Patient Assessment Questionnaire (PAQ). For this calculation it was assumed that the ratio of patients preferring the new prefilled pen device to those who would not would be 2:1.

Study Design

The study design was chosen to ensure simplicity by keeping patient visits and changes in devices to a minimum (Fig. 1).

This study was an open-label, multi-centre, non-comparative study in which patients received premixed 30/70 and/or NPH human insulin for 5 to 7 weeks using the new prefilled pen device. There were three primary Spanish investigators in this study who enrolled 18, 17 and 7 patients, respectively. The prefilled pen devices used previously by the enrolled patients in the study were the Novolet[®] (Novo Nordisk, Denmark) (n=22; 56%), and the Humaplus[®] (Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN, USA) (n=17; 44%) pen devices. The maximum insulin dose possible with the new pen was 60 U.

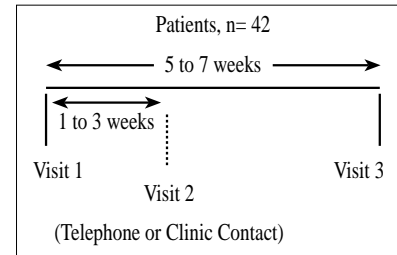


Figure 1. Illustration of study design for the Spanish prefilled insulin pen study.

Procedures

During the study, patients administered the same insulin regimen they were using prior to the study (dose, number of injections, and timing) using the new prefilled pen device. Patients could adjust doses themselves throughout the study based on glucose monitoring results, calorie intake, activity, etc. Regular daily blood glucose monitoring was emphasised and required of study patients. However, glucose values were not recorded since this study did not assess efficacy.

At visit 1, patients were thoroughly trained on the use of the new prefilled pen device and told to start using the new prefilled pen device immediately. The health care professionals (HCP) who trained the study patients on the prefilled pen device were currently training patients with diabetes on how to use pen devices. Patients were instructed to contact the study staff if they had any questions or concerns regarding their use of the new prefilled pen device.

Visit 2 was a telephone visit or clinic visit conducted after the patients had been using the prefilled pen device for 1 to 3 weeks. Patients were questioned to determine if they had any concerns regarding their use of the new prefilled pen device.

At visit 3, after using the new pre-filled pen device for 5 to 7 weeks, patients and HCP were asked to complete a questionnaire to assess patient acceptance and functionality of the pre-filled pen device. HCP who trained the patients to use the pen were also asked to complete a HCP specific questionnaire that dealt with training aspects of the new pen.

Dosage Selection and Administration Procedures

The investigator had the responsibility to explain the correct use of the new pre-filled pen device and to check at appropriate intervals that each study participant was following instructions properly. Prefilled pen device(s) were provided to each patient in the study. Each 3.0 mL pen device contained either: Humulin® 30/70 (human insulin, 30% neutral insulin injection) or Humulin® NPH. The patient used the new pre-filled pen device during the 5 to 7 week study periods for all injections. If the pre-filled pen device failed to function according to the instruction manual provided, the patient was to consult with the investigator to determine the cause of the suspected failure. All used and unused pre-filled pen devices were to be returned to the investigative site and the sponsor following the documented procedures.

At the beginning of the study, patients were instructed to continue their usual prestudy insulin-dosing regimen. The patients and investigators could later adjust doses or timing of injections, or both, based on glucose monitoring results, calorie intake, activity, etc. during the study period.

The pre-filled pen devices were to

be stored in a refrigerator at 2° to 8°C and not in the freezer. During use, the pre-filled pen devices were to be kept at room temperature, (below 30°C) and away from heat and light. Insulin was not to be used if it had been frozen.

Patients were discontinued from the study if they did not use the new pre-filled pen device for a period of more than 3 consecutive days per week or during the study period. In emergency situations, patients could use an alternative insulin delivery system for up to seven consecutive days. In those cases, the investigator had to obtain approval from the sponsor for the patient to continue in the study. Study patients were allowed to use any concomitant medication, except oral anti-diabetic agents, that they required at the discretion of the study investigators.

Patient and Health Care Professional Questionnaires

The patient questionnaire completed at Visit 3 assessed patient acceptance and the functionality of the pre-filled pen device. The HCP completed their questionnaires at Visit 3 after instructing the study patients at baseline in the use of the new pen. HCP evaluated the pen on the same features, as did the patients. HCP also answered questions specific to the ease or difficulty of teaching the new pre-filled pen to patients and compared their experience with teaching other pre-filled pens.

Safety Assessments

A history including current therapy for diabetes and pre-existing conditions was recorded and all patients were thoroughly instructed on the use of the new pre-filled pen device.

Clinical adverse events, regardless of whether the event was thought to be related to the insulin or pen delivery system, were collected at Visits 2 and 3 and documented on the clinical reports forms (CRF). The investigator was to relate, if, in their opinion, the adverse event was related to the device or the insulin. Hypoglycaemic episodes were recorded in a patient diary. A hypoglycaemic episode was defined as a blood glucose measurement less than 54 mg/dL or 3 mmol/L. Hyperglycaemic episodes were recorded in a patient diary. A hyperglycaemic episode was defined as a blood glucose measurement greater than 324 mg/dL or 18 mmol/L. Only device related hypoglycaemic and hyperglycaemic episodes or those fulfilling the serious criteria as judged by the study investigators were recorded as adverse events in the CRF.

At Visits 2 and 3, patients were questioned as to whether they experienced any problems with the pre-filled pen device. A pen report was completed as part of the CRF for any suspected functionality problems. At Visit 3, patients recorded on the PAQ any comments or subjective opinions of any change in their diabetes control that occurred while using the pre-filled pen device.

The investigators generally regarded all safety assessments included in this study as reliable and accurate assessments of diabetic control.

Data Analysis Methods

The primary statistical evaluation focused on the intent to treat patient questionnaire responses, and pen breakage rate during the use of the pre-filled pen device. Eligible enrolled pa-

tients who used the prefilled pen device for at least one dose were included in the safety analysis of the breakage rate, adverse events, device related adverse events, and patient questionnaire analyses. The primary statistical evaluations for the safety analyses were of the physician evaluations, and pen breakage rate.

RESULTS

Patient characteristics regarding the type and duration of diabetes measured at baseline (Visit 1) are summarized in table I for all study patients. There were 17 (40%) male and 25 (60%) female patients assigned to treatment in this study. The mean age of all patients was 44.9 years (range 19-68) and there was little or no difference between male and female patients. Three patients were dropped from the final analyses since they had previously used a reusable pen and represented entry criteria violations, and there was one patient who was dropped from the study at the recommendation of the patient's physician at Visit 3. This patient had used the pen for at least one insulin dose and therefore was included with the intent to treat study patients who completed questionnaires used in the final analyses.

Patients' Questionnaire Results

The results of the questionnaire data with regard to the features of the new 3.0 mL prefilled pen are presented in tables II and III. The 10 rated pen features are presented in table II in order of the most to least favorably rated features.

TABLE I DURATION OF DIABETES, ALL STUDY PATIENTS

	Type I 27 (64%)*	Type II 15 (36%)	Total 42 (100%)
Dur. of Diab. (Yr) + SD	14.8 ± 9.6	12.7 ± 9.3	14.1 ± 9.4
Range of diabetes duration (Yr)	1.6-32	0.6-31	0.6-32
Duration of insulin treatment (trt) 2x/day (Yr) ± SD	14.3 ± 9.3	5.8 ± 4.1	11.3 ± 8.8
Range of insulin trt(Yr)	0.5-32	0.6-13	0.5-32
Duration of trt with previous pen (Yr) ± SD	3.8 ± 2.4	3.9 ± 2.3	3.9 ± 2.3
Range of previous pen use (Yr)	0.4-9	0.6-8	0.4-9

* Number and percentage of study patients.

TABLE II RATINGS OF FEATURES OF THE NEW LILLY 3.0 mL PREFILLED PEN DEVICE

Patients = n (%) Pen Features	Responses Pen Category				
	Very Poor	Poor	Acceptable	Good	Excellent
Ease of dose correction	0	0	2 (5)	12 (31)	25 (64)
Attach/replace needle	0	1 (3)	2 (5)	21 (54)	15 (38)
Turning dose knob	1 (3)	0	3 (8)	15 (38)	20 (51)
Cartridge visibility	0	1 (3)	4 (10)	14 (36)	20 (51)
Injecting your insulin	0	1 (3)	8 (21)	14 (36)	16 (41)
Dialing - insulin dose	1 (3)	0	8 (21)	13 (34)	16 (42)
Audible dialing clicks	0	0	10 (26)	15 (39)	13 (34)
Checking insulin flow	0	1 (3)	10 (28)	18 (50)	7 (19)
Reading insulin dose	1 (3)	5 (13)	10 (26)	13 (33)	10 (26)
Size of dose numbers	3 (8)	4 (10)	12 (31)	10 (26)	10 (26)

*Respondents/percent

TABLE III PREFERENCE FOR THE NEW LILLY PREFILLED PEN OR PREVIOUS PREFILLED PEN

Preferences*	Total Number Responding*	Yes n (%)	No n (%)
Prefer new pen to previous pen?	39 (100)	30 (77)	9 (23)
Would continue to use new pen?	38 (97)	30 (79)	8(21)
Recommend new pen to diabetes patient?	38 (97)	31 (82)	7 (18)
Importance of recycling new pen	38 (97)	36 (95)	2 (5)

* Total number of responding study patients ranged from 39 (100%) to 36 (92%) per question. The table shows the number and percent of patients who evaluated the pen devices.

Highly rated features (good or excellent) of the new Lilly 3.0 mL prefilled pen were: ease of dose correction (95%), attaching or replacing the needle (92%), turning of dose knob (89%), cartridge visibility (87%), dialing of in-

ulin dose (76%), audible dialing clicks (73%), injecting the insulin (77%), single unit increments (76%), and checking insulin flow (69%).

The new Lilly prefilled pen was preferred by 77% of the study patients over their previous prefilled pen device, 79% would continue to use it instead of their previous prefilled pen, and 82% would recommend it to another patient with diabetes.

The new Lilly 3.0 mL pen was rated as an improvement over their previous device by 74% of the study patients and 21% felt that it was equivalent. Features that compared more favorably compared to the patient's previous device were ease of dose correction (75%), dialing of insulin dose (71%), reading the insulin dose (66%), turning of dose knob (64%), size of dose numbers (58%), injecting the insulin (58%), audible dialing clicks (55%), and checking insulin flow (49%).

Suggested pen improvements mentioned most often by respondents in the study were - a smaller pen, an easier to press injection button, and an increase in the size of the dose numbers.

Table III summarizes the preferences of the patients comparing the new Lilly pen device to their previously used prefilled pen. Previous prefilled pen types used by patients were fairly equally divided between Novolet (56%) and Humaplus (44%).

Data on the training that patients received on the new pen device were also very favorable. The most common methods of instruction were by one-on-one instruction with a doctor 14 (42%), a training class with a doctor 10 (30%), and one-on-one with a nurse 8 (24%). The instruction manual was found easy

to understand by 37 (95%) of patients, and when asked if they could have used the new pen in an emergency without previous training, 26 (67%) responded yes.

Health Care Professionals' Preferences

The HCP pen preferences were similar to the study patients' ratings. Features of the new pen rated highly by health care professionals involved in the study, were ease of dose correction, single unit increments, turning of the dose knob, cartridge visibility, and checking insulin flow. All of the HCP preferred single unit increments to two unit increments and all would recommend the new device more often than other pen devices for either their type 1 or type 2 diabetes patients.

Regarding training of the new delivery system, all of the HCP felt that the time to teach the new pen was in the range of 10 minutes or less, a shorter time than the 10-15 minutes reported needed for training on the Novolet and Humaplus pen. The training manual, and ease of training of the new pen were also considered much better by a majority (80%, n=5) of the HCP when compared to the instruction of other prefilled pens on the market.

Safety Results

Adverse events were reported for 12 (29%) patients during the study with only one treatment-emergent adverse event reported at $\geq 5\%$ (flu syndrome 5%). No device-related adverse events were reported. Two (5%) patients reported serious treatment-emergent adverse events: one severe hypoglycemic reaction, and one in-

tended pregnancy. One pen report was received during the trial due to a pen dose knob being blocked. This report was not associated with an adverse event and the patient was able to resolve the problem without assistance. The patient did not return the pen, but continued to use it and completed the study protocol.

DISCUSSION

The acceptance of the new Lilly 3.0 mL prefilled insulin pen device has been assessed in three Spanish clinical sites in patients with diabetes who had previously used a prefilled pen device. Administration of insulin formulations by subcutaneous injections using a needle and syringe is often painful and inconvenient⁽⁷⁾. The prefilled pen injectors are generally preferred by patients over the syringe⁽⁸⁾ and are probably underutilized in the current health care environment⁽⁷⁾. Pen injectors developed to date include the reusable pen and the prefilled disposable pen delivery devices. Both pen types offer improved convenience and a better health related quality of life for patients with diabetes⁽³⁾. Studies have shown that patient use of insulin pens cause less perceived pain than the use of insulin syringes^(9, 10).

The present study involved patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus, having wide age range and variable duration of insulin use. The majority of study patients preferred the new prefilled pen, would recommend it to other patients and would prefer to continue to use it after the study ended.

The ease of learning and training

on the new prefilled Lilly pen was a positive feature from the perspective of both the patient and HCP. The HCP felt it took less time and was easier to teach to patients than teaching the use of the Novolet or Humaplan pen. The majority of patients also felt that the instruction manual was easy to understand and two thirds felt they could have used the new prefilled pen correctly without receiving any training.

Limitations of the study include the relatively small sample sizes of patients and health care professionals, which precluded conducting subgroup analyses. Some data were analyzed by the type of previous prefilled pen that the patients had used before participating in the study; however, no statistical tests were reported on these data due to the small sample sizes.

The inclusion of health care professionals in the study added a useful perspective, since patients with diabetes tend to interact with and have a great deal of contact with their nurse practitioners, nurse educators or physicians over the course of their disease. Having a pen device that is easy to teach to new patients with diabetes, would seem to be an advantage for HCP and patients, as well, since it reduces teaching time.

CONCLUSION

The positive results obtained in the present study suggest that the new Lilly 3.0 mL prefilled pen device is pre-

ferred by both patients and health care professionals when compared with other prefilled pen devices. The pen also had a clinically acceptable safety profile as judged by the study investigators. The health related quality of life of persons with diabetes might be improved by increased utilization of this new alternative approach to insulin delivery.

IBEL SPANISH RESEARCH GROUP

Appreciation is expressed to all of the IBEL protocol clinical investigators and support personnel at the three Spanish clinical sites: 1- JP Marañes, MD, and J García Hondurilla, MD, at Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain, 2- F Piñón, MD, and M Muñoz, MD at Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain and 3-JF Cano, MD and S Mauri, MD at Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

ACKNOWLEDGMENTS

Also, many thanks to James Malone, Karen Burkey, Ken Robertson, Paul Deliseo, Mike Roe and Jane Martin for their technical assistance and to Michele Skinner for editorial assistance with the manuscript.

BIBLIOGRAPHY

1. Chance RE, Frank BH. Research, development, production and safety of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1993;**16**(Suppl. 3):133-42.
2. Robertson K, Glazer NB, Campbell RK. The Latest Developments in Insulin Injection Devices. *The Diabetes Educator* 2000;**26**(1) Jan/Feb:135-152.
3. Martin JM, Llewelyn JA, Ristic S, Bates PC. Acceptability and safety of a new 3.0 mL reusable insulin pen (HumaPen,) in clinical use. *Diab Nutr Metab* 1999;**12**:306-309.
4. Lteif AN, Schwenk WF. Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**(1): 137-40.
5. Kraemer HC, Thieman S. *How Many Subjects? Statistical Power Analysis in Research*. Sage Publications, New York. 1987.
6. Bennett PH. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (ed). *Textbook of Diabetes*. Vol 1. London, Blackwell Scientific Publications, 1991; 37-46.
7. Saudik CD. Novel Forms of Insulin Delivery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;**26**(3): 599-610.
8. Plevin S, Sadur C. Use of a prefilled insulin syringe by patients with diabetes. *Clin Ther* 1993;**15**(2):423-31.
9. Kadiri A, Charabu A, Marouan F, Ababou MR, Guermai NE, Wadjinny A, Kerfati A, Douiri M, Bensouda JD, Belkhadir J, Arvanitis Y. Comparison of NovoPen 3 and syringes/vials in the acceptance of insulin therapy in NIDDM patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;**41**:15-23.
10. Graff MR, McClanahan MA. Assessment by patients with diabetes mellitus of two insulin pen delivery systems versus a vial and syringe. *Clin Ther* 1998;**20**:486-496.
1. Chance RE, Frank BH. Research, development,