

Il binomio CHO counting e autocontrollo glicemico domiciliare: è applicato?



D. Bruttomesso, E. Cipponeri
daniela.bruttomesso@unipd.it

Cattedra di Malattie del Metabolismo. Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova

Parole chiave: Autocontrollo glicemico, Calcolo dei carboidrati, Calcolatore di bolo

Key words: Self monitoring of blood glucose, Carbohydrates counting, Bolus calculator

Il Giornale di AMD, 2013;16:144-149

Riassunto

L'automonitoraggio della glicemia e il calcolo dei carboidrati (CHO counting) sono due strumenti fondamentali nella gestione e nella ottimizzazione del controllo glicemico. Malgrado l'indiscussa utilità ed efficacia di questi strumenti la loro applicazione trova dei limiti riconducibili sia alla scarsa compliance da parte del paziente con diabete (legata a fattori psicosociali o di istruzione) che alla non sempre completa formazione del paziente da parte del personale sanitario.

L'utilizzo di percorsi educativi volti alla formazione del paziente alla conta dei CHO e all'autocontrollo glicemico domiciliare determina un netto miglioramento del controllo glicemico e della qualità di vita.

L'introduzione sul mercato di software destinati al calcolo del bolo insulinico previsto per il pasto si è rivelata essere un utile strumento che riduce il rischio di ipo o di iperglicemie legate ad una sovra o sottostima del bolo insulinico e che parallelamente migliora la qualità di vita dei pazienti diabetici. Peraltro, quando si usa il calcolatore di bolo, rimangono alcuni limiti legati, per es., alla quantificazione dell'effetto delle proteine, dei lipidi e dell'attività fisica sull'andamento glicemico. Questi e altri elementi sono in fase di studio.

Summary

Self monitoring of blood glucose (SMBG) and carbohydrate counting are considered two cornerstones of diabetes selfmanagement. Despite their efficacy and utility those two instruments are not widely used by patients probably because of lack of compliance by patients or inadequate knowledge.

The use of educative programs aimed at teaching patients CHO counting and SMBG, improves glycemic control and quality of life.

Moreover the introduction of bolus calculator as software available in CSII and in some glucometers allows many patients to estimate correctly the bolus of insulin reducing risks of hypo or hyperglycemia improving their quality of life. Unfortunately there are still some limits to take in to account when using bolus calculator such as the effect of lipids and proteins or physical activity on blood glucose. Those and others elements are still object of study.

Il binomio CHO counting e autocontrollo glicemico domiciliare: è applicato?

La terapia del diabete di tipo 1 prevede molteplici iniezioni die di insulina (MDI) o l'infusione sottocutanea continua dell'ormone mediante microinfusore (CSII). Entrambi questi schemi di terapia richiedono di determinare la dose di insulina da somministrare ai pasti o per gli spuntini.

Uno studio recente ha evidenziato peraltro che più della metà dei pazienti con diabete di tipo 1 stima in modo inappropriato la dose di insulina necessaria al pasto, tanto che la glicemia post prandiale risulta nel range normoglicemico solo nel 36% dei casi, mentre nel 23% e 41% di casi è presente rispettivamente ipoglicemia e iperglicemia⁽¹⁾.

In parte ciò può trovare giustificazione nella complessità del calcolo della dose pre prandiale che integra molteplici elementi: il contenuto in carboidrati (CHO) del pasto, il rapporto insulina:carboidrati (I:CHO), il valore glicemico del momento, il target glicemico e il fattore di correzione, nonché l'eventuale azione insulinica residua dall'ultima dose somministrata, il tutto ovviamente aggiustato anche in base all'attività fisica svolta o che si intende svolgere.

Nella pratica la formula per il calcolo della dose di insulina prandiale prevede di sommare la quantità di insulina necessaria a metabolizzare la quota di carboidrati del pasto alla dose supplementare da aggiungere o togliere nel caso la glicemia preprandiale sia diversa dal target⁽²⁾ (Tabella 1).

Ruolo fondamentale nel calcolo della dose di insulina prandiale è rappresentato quindi dall'automonitoraggio glicemico e dalla conta dei carboidrati.

CHO counting e autocontrollo glicemico domiciliare: esperienze e raccomandazioni

Già nello studio DCCT era emerso che i pazienti che aggiustavano la dose di insulina sulla base del valore

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

Tabella 1. Formula per il calcolo del bolo insulinico preprandiale. Modificato da Colin IM (*Diabetes Ther.* 2012 Dec 19).

Dose insulinica (IU)	=	$\frac{\text{Quantità di CHO (gr)}}{\text{Rapporto Insulina:CHO}}$	+	$\frac{\text{Glicemia misurata} - \text{obiettivo glicemico pre prandiale}}{\text{Fattore di correzione}}$	-	Insulina ancora attiva
Rapporto I:CHO: esprime quanti grammi di CHO vengono "metabolizzati" da 1 unità di insulina ad azione rapida						
Fattore di correzione: esprime di quanto cala (in mg/dl) la glicemia dopo la somministrazione di 1 unità di insulina ad azione rapida						

glicemico preprandiale e del contenuto in CHO del pasto avevano una glicata inferiore rispetto ai pazienti che usavano altri metodi di pianificazione del pasto⁽³⁾.

Successivamente lo studio DAFNE confermò l'efficacia di questo approccio. 189 pazienti con controllo metabolico moderato o scarso sono stati educati alla gestione della terapia insulinica combinata alla CHO counting. I pazienti, randomizzati in due gruppi, ricevevano il training alla conta dei CHO subito ("immediate" DAFNE) o dopo 6 mesi di dieta abituale ("delayed" DAFNE). Lo studio ha dimostrato che il training alla conta dei CHO rendeva più flessibile la dieta e migliorava nel contempo sia la qualità di vita che il controllo glicemico senza alcun peggioramento della frequenza di ipoglicemie severe o del rischio cardiovascolare⁽⁴⁾. Lo stesso gruppo di ricercatori ha mostrato di recente che il beneficio di tale approccio perdura dopo 44 mesi nei pazienti che, motivati verso una modifica dello stile di vita ed il conseguimento del buon controllo metabolico, applicavano con maggior frequenza la conta dei CHO e l'autocontrollo glicemico domiciliare⁽⁵⁾.

Alla luce di questi e altri studi, in Italia, così come in America e in altri stati, gli standard di cura nazionali raccomandano nel tipo 1 sia il controllo glicemico preprandiale che l'uso della cho counting. Secondo gli standard di cura italiani del diabete "l'autocontrollo quotidiano è indispensabile per la persona con diabete di tipo 1 in terapia insulinica intensiva" ed ancora: "i pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina preprandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti".

Benché queste raccomandazioni siano supportate da una "forza A", non trovano larga applicazione nella pratica clinica, almeno per quanto si può desumere da studi italiani condotti per altri fini, dal momento che non esistono studi condotti per valutare appositamente questo aspetto.

In effetti nello studio multicentrico, caso-controllo, condotto da Nicolucci⁽⁶⁾, al fine di comparare la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento nei pazienti con diabete di tipo 1 in terapia con infusione sottocutanea continua di insulina mediante microinfusore (CSII) rispetto ai pazienti in terapia insulinica multiniettiva,

è stato evidenziato che soltanto il 56,3% dei pazienti diabetici di tipo 1 in terapia con microinfusore di insulina e il 40,3% dei pazienti diabetici in trattamento con terapia insulinica multiniettiva utilizzava la conta dei CHO. Poiché lo studio è nazionale, è presumibile che sia abbastanza rappresentativo di quello che succede nel nostro territorio.

L'applicazione della conta dei CHO sembra aumentare fino al 70% nei pazienti trattati con CSII quando questi vengono educati e seguiti presso Servizi Diabetologici "particolarmente dedicati alla formazione del paziente in terapia con microinfusore"⁽⁷⁾ ad ulteriore dimostrazione dell'effetto positivo esercitato dall'educazione sulle capacità di coping e di empowerment del paziente.

Alcuni ostacoli all'implementazione del binomio CHO counting-automonitoraggio

Per poter implementare adeguatamente l'utilizzo dell'autocontrollo glicemico e della conta dei carboidrati al fine di una migliore gestione del controllo glicemico risulta indispensabile individuare e superare gli ostacoli che ne limitano l'applicazione.

Secondo il modello "Information-Motivation-Behavioral Skills (IMB) model of health behavior"^(8,9) (Figura 1) che tiene conto anche di fattori sociali e psicosociali, perché il paziente possa praticare un efficace autocontrollo glicemico deve ricevere informazioni riguardo a) la frequenza e il tempo in cui effettuare la misura glicemica, b) l'interpretazione dei valori glicemici rilevati, c) le azioni da intraprendere sulla base dei risultati. Anche se ben informato il paziente aderirà all'automonitoraggio secondo la frequenza raccomandata solo se motivato. La motivazione è funzione di quanto il paziente pensa di poter fare autonomamente l'automonitoraggio o di aver bisogno di un supporto altrui. Infine, le abilità comportamentali richieste per un efficace automonitoraggio includono: capacità di auto-gestione, capacità di eseguire l'automonitoraggio in modo discreto, senza dolore, capacità di mettere in atto azioni appropriate secondo il valore glicemico riscontrato. Secondo il modello IMB, quanto più una persona con diabete di tipo 1 o 2 è ben informata, ben motivata e con abilità compor-

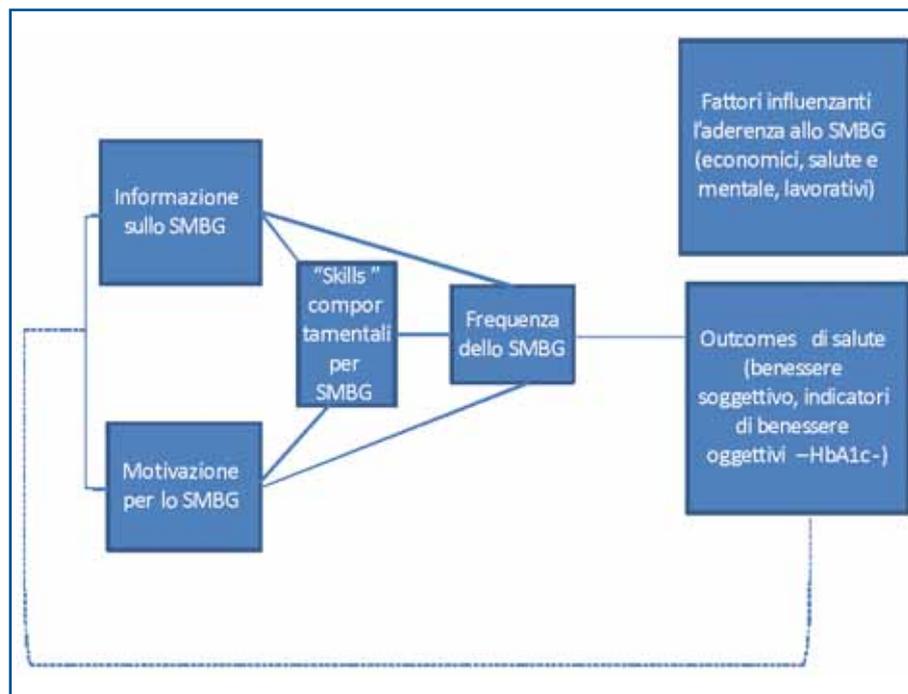


Figura 1. "Information-Motivation-behavioral Skills (IMB) model of health behavior". Modificato da Fisher W.A (The Diabetes Educator 2011 37: 85).

tamentali corrette, tanto più eseguirà in modo regolare ed efficace l'autocontrollo glicemico. Viceversa pazienti con informazioni insufficienti, ostacoli motivazionali, e deficit comportamentali, potrebbero non aderire al programma previsto di automonitoraggio oppure prendere decisioni errate sulla base dell'automonitoraggio eseguito.

Inoltre, anche altri fattori quali uno stato depressivo o problemi finanziari potrebbero influire negativamente sulla capacità di eseguire un corretto autocontrollo in persone ben informate e motivate.

Al fine di valutare eventuali deficit di informazione, ostacoli motivazionali, limiti nella capacità comportamentali e la relazione tra questi deficit e la frequenza di autocontrollo nei pazienti con diabete di tipo 1 e 2, Fisher condusse una indagine online⁽¹⁰⁾. Parteciparono all'indagine 208 pazienti con diabete di tipo 1 e 218 con diabete di tipo 2. Lo studio dimostrò che una grande proporzione di partecipanti risultavano non informati, non motivati o inabili su specifici compiti. Molti diabetici di tipo 1 e 2 erano convinti che non fosse necessario fare l'autocontrollo. Altri riferivano che l'automonitoraggio è doloroso, richiede tempo e ricorda di continuo la malattia. Qualcuno riferiva difficoltà nel ricordare di fare il test, nel portare sempre con sé il glucometro, nel fare il test con discrezione e senza provocare dolore.

I deficit di informazione, motivazione e abilità comportamentali correlavano in modo inverso e significativo con la frequenza dell'automonitoraggio, tanto che i pazienti con diabete di tipo 1 o 2 che risultavano meno

informati, meno motivati o meno abili, riportavano anche una frequenza più bassa di automonitoraggio.

I risultati di questo studio suggeriscono che, dal punto di vista educativo, diventa essenziale accertarsi se il paziente ha le informazioni necessarie, capire se è motivato o meno a praticare l'automonitoraggio e verificare se possiede le abilità specifiche richieste per praticare l'automonitoraggio in modo efficace nel tempo. Nel caso vi fossero dei deficit è necessario colmarli.

Altri fattori che limitano l'uso sia dell'automonitoraggio glicemico che della conta dei CHO sono le ridotte capacità da parte del paziente di "literacy" e "numeracy" ovvero rispettivamente la capacità di comprendere la parola scritta e parlata e la capacità di comprendere e usare i numeri nella vita quotidiana. In particolare la scarsa "literacy" ha maggiori ripercussioni sulla vita quotidiana e in generale sullo stato di salute dell'individuo, mentre la "numeracy" ha maggiori ripercussioni sul controllo glicemico⁽¹¹⁾. In effetti il diabete è considerata da alcuni "la malattia dei numeri". Ai pazienti viene infatti chiesto di monitorare la glicemia, la dose di insulina, l'esercizio, le calorie, la pressione arteriosa e la severità di sintomi su scale numeriche. Un paziente in terapia insulinica intensiva deve essere in grado di: saper contare, fare calcoli matematici di base, usare frazioni, decimali, percentuali, capire tabelle, grafici e misure, decidere quando usare queste abilità. È stato dimostrato che pazienti con una ridotta capacità di calcolo hanno un peggior controllo metabolico⁽¹²⁾. Gli educatori dovrebbero valutare le abilità di "numeracy" del paziente e strutturare degli appositi programmi educa-

ti per far sì che gli individui con scarse abilità possano gestire correttamente la loro malattia.

Come la tecnologia può aiutare

Con così tanti numeri da registrare, i pazienti possono beneficiare di devices in grado di misurare, registrare e analizzare i dati. In particolare esistono oggi sul mercato glucometri e microinfusori dotati di calcolatore di bolo, in grado quindi di offrire un adeguato supporto a quei pazienti diabetici che pur avendo ridotte capacità di numeracy, sono disposti ad eseguire l'autocontrollo domiciliare delle glicemie e a fare la conta dei CHO.

Il calcolatore di bolo, permette di calcolare la dose di insulina prandiale sulla base dei CHO del pasto, del valore di glicemia preprandiale e dell'insulina attiva.

Una recente metanalisi⁽¹³⁾ ha valutato l'uso del calcolatore di bolo (gruppo sperimentale) rispetto al calcolo manuale (gruppo di controllo), in pazienti con diabete di tipo 1 e in terapia con microinfusore. Sono stati considerati 6 studi per un totale di 354 soggetti. I dati combinati di due studi randomizzati hanno mostrato che nel gruppo sperimentale, rispetto al gruppo di controllo, vi era un numero significativamente inferiore di boli correttivi e un trend verso un minor numero di episodi ipoglicemici per settimana. Altri autori riportavano nel gruppo sperimentale una significativa riduzione dei valori glicemici post-prandiali, probabilmente riflettendo una maggiore accuratezza nel calcolo della dose di insulina. In 3 trials veniva riportato una maggiore frequenza di automonitoraggio nel gruppo sperimentale, mentre non c'era differenza tra i due gruppi in termini di glicata. I pazienti che utilizzavano il calcolatore di bolo erano soddisfatti del trattamento.

Anche nei soggetti in terapia multiniettiva, il glucometro con incorporato il calcolatore di bolo automatico

è un valore aggiunto. Sussmann⁽¹⁴⁾ ha dimostrato infatti che il calcolatore di bolo automatico ha consentito la riduzione dell'errore legato alla sovra o sottostima del bolo insulinico previsto per i pasti al 6% contro il 63% che si registrava con il calcolo manuale del bolo prandiale.

Rispetto al calcolo manuale, il calcolatore automatico del bolo prandiale, risulta essere più facile da usare, aumenta la fiducia nell'accuratezza del calcolo della dose e riduce la paura dell'ipoglicemia⁽¹⁵⁾. L'utilizzo del calcolatore di bolo si associa inoltre ad un miglioramento del controllo metabolico e ad una maggiore soddisfazione nel trattamento sia negli adulti che in bambini ed adolescenti⁽¹⁶⁾. In particolare nello studio di Schmidt⁽¹⁷⁾ è stato valutato l'effetto sulla glicata in tre gruppi di pazienti diabetici di tipo 1, in terapia multiniettiva: il primo gruppo di pazienti riceveva solamente educazione alla terapia insulinica intensiva; il secondo gruppo oltre a ricevere l'educazione alla terapia insulinica intensiva veniva istruito sulla conta dei CHO ed infine il terzo gruppo oltre a ricevere lo stesso tipo di educazione del secondo gruppo, poteva utilizzare il calcolatore di bolo. Lo studio ha dimostrato che nel terzo gruppo, rispetto agli altri due, vi era un miglioramento della glicata di quasi un punto in percentuale ed una maggiore soddisfazione per il trattamento. I glucometri dotati di calcolatore di bolo sono quindi molto più che un semplice gadget, rappresentano un valore aggiunto nell'empowerment del paziente, che è ormai considerato essenziale nella gestione del diabete⁽²⁾.

Un altro strumento che potrebbe aiutare il paziente nella conta dei carboidrati e nel calcolo della dose di insulina prandiale è il Diario Interattivo per il diabete (DID), un software per telefoni cellulari che lavora come calcolatore di carboidrati e di bolo di insulina (Tabella 2). Esso aiuta il paziente nel registrare i valori gli-

Diario interattivo del diabete (DID)	
	Diario glicemico Per registrare la glicemia, l'ora e la dose di insulina somministrata
	Conta dei carboidrati Per quantificare le calorie totali ed i carboidrati assunti durante il pasto selezionando i cibi e la loro quantità dalla lista di immagini
	Lista di scambio Per scambiare i cibi inclusi nella dieta del paziente con altri contenenti lo stesso quantitativo di CHO
	Calcolo del bolo insulinico Per suggerire al paziente il bolo insulinico maggiormente appropriato in relazione al rapporto I:CHO, il fattore di sensibilità e l'obiettivo glicemico
	Diario dell'attività fisica Per gestire la dieta e la dose di insulina considerando l'attività fisica
	Prevenzione delle complicanze Per ricordare le date fissate per le visite di controllo per lo screening delle complicanze diabetiche
	Telemedicina Per mandare i dati completi via SMS al proprio diabetologo

Tabella 2. Caratteristiche e funzioni principali del DID. Diario interattivo del diabete. Modificato da Rossi M. (Diabetes Technol Ther. 2009;11(1):19-24).

cemici e nel contare i carboidrati del pasto con l'ausilio di una lista di foto di varie porzioni di alimenti.

Sulla base del rapporto Insulina/carboidrati e del fattore di correzione, identificati e prescritti dal team di cura, e dei dati raccolti dal paziente, il DID automaticamente calcola la dose di insulina più appropriata da somministrare a ciascun pasto. Il DID funziona anche come un sistema di telemedicina perché tutti i dati raccolti possono essere spediti al medico ogni 1-3 settimane in media (a seconda delle necessità del paziente) via SMS o internet e visionati al PC e commentati dal personale curante. Il DID si è dimostrato efficace quanto l'educazione standard, nel migliorare il controllo metabolico, assicurando nel contempo molto altri benefici: 1) la riduzione del tempo necessario all'educazione e la semplificazione del calcolo del contenuto in carboidrati dei pasti e della dose di insulina da somministrare, 2) la riduzione del rischio di ipoglicemia, 3) il miglioramento della qualità della vita⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Malgrado i risultati incoraggianti dei vari studi soprariportati, l'adozione dei calcolatori di bolo su larga scala merita alcune considerazioni⁽²¹⁾.

I calcolatori di bolo risultano tanto più efficaci quanto più ben regolati risultano. Nel device devono essere introdotti molti parametri, quali il rapporto insulina: carboidrati, il fattore di correzione e la durata d'azione insulinica. Basta che uno di questi non sia corretto perché anche il calcolo risulti sbagliato^(22,23). Per esempio, l'errata durata di azione insulinica, necessaria per il calcolo dell'insulina residua, può causare una eccessiva o scarsa insulinizzazione che a sua volta può influenzare profondamente il profilo glicemico, richiedendo frequenti correzioni delle raccomandazioni date dal calcolatore di bolo. D'altra parte, anche un calcolo corretto può richiedere aggiustamenti manuali a causa della notevole variabilità intraindividuale della sensibilità e assorbimento insulinico in caso di esercizio fisico, malattie intercorrenti, variazioni della temperatura ambientale e così via⁽²⁴⁾.

I calcolatori di bolo oggi sul mercato non tengono conto dell'effetto dei grassi e proteine della dieta sul controllo glicemico, anche se le evidenze scientifiche suggeriscono che questi due macronutrienti dovrebbero essere considerati nel calcolo della dose di insulina prandiale, alla stessa stregua dell'insulina residua. Peraltro, l'individuazione della formula più adatta per stimare la dose insulinica da somministrare al pasto, tenendo anche conto di grassi e proteine, resta ancora oggetto di studio^(25,26).

Ai fini di rendere i calcolatori di bolo più precisi possibile occorrerebbe tenere in considerazione, oltre ai CHO, grassi e proteine che si stanno per assumere con il pasto, anche l'insulina somministrata come boli correttivi, i CHO assunti in maniera ravvicinata al pasto e l'attività fisica svolta o che si ha intenzione di svolgere⁽²⁷⁾.

Inoltre, non va dimenticato che, come per altre applicazioni tecnologiche nel diabete, una scarsa com-

pliance da parte del paziente potrebbe indebolire i benefici del prodotto⁽²⁸⁾.

Quindi un aspetto chiave per aver successo con la tecnologia è l'educazione. Parallelamente allo sviluppo di tecnologie applicate al diabete, al fine di ottenere il massimo beneficio da esse, è necessario promuovere l'implementazione di programmi educativi volti ad aumentare l'empowerment dei pazienti e la conoscenza degli operatori⁽²⁹⁾.

Conclusioni

Alla luce di quanto esposto possiamo quindi concludere che per la gestione e l'ottimizzazione della terapia insulinica a partire dal monitoraggio domiciliare delle glicemie per poi arrivare alla conta dei CHO risulta fondamentale l'educazione del paziente e lo sviluppo delle sue capacità di coping e di empowerment. Parallelamente al lavoro sul paziente risulta fondamentale anche la formazione del personale medico e paramedico nel garantire una corretta istruzione delle "skills" volte alla gestione domiciliare del diabete. Benché la tecnologia per il diabete sia notevolmente progredita nell'ultimo decennio appare tuttavia fondamentale che il paziente sappia fare autonomamente ciò che il software potrebbe fare al posto suo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahola AJ, Mäkimattila S, Saraheimo M, Mikkilä V, Forsblom C, Freese R, et al. Many patients with Type 1 diabetes estimate their prandial insulin need inappropriately. *Diabetes*;2(3):194-202, 2010.
2. Colin IM, Paris I. Glucose Meters with Built-In Automated Bolus Calculator: Gadget or Real Value for Insulin-Treated Diabetic Patients? *Diabetes Ther*. 2012 Dec 19. [Epub ahead of print].
3. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*;16(11):1453-8, 1993.
4. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ*; 325:746, 2002.
5. Speight J, Amiel SA, Bradley C, Heller S, Oliver L, Roberts S, Rogers H, et al. Long-term biomedical and psychosocial outcomes following DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) structured education to promote intensive insulin therapy in adults with sub-optimally controlled Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*;89(1):22-9, 2010.
6. Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *EQuality1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1*, *Diabet Med*;25(2):213-20, 2008.
7. Girelli A, Bruttomesso D, Ciaccio S, Grassi G, Cimino E, Costa S, et al. Evaluation of the personality characteristics of type 1 patients in CSII therapy. *Diabetologia*, 55 Suppl 1, p 968, 2012.

8. Fisher WA, Fisher JD, Harmon J. The Information–Motivation– Behavioral Skills model: a general social psychological approach to understanding and promoting health behavior. In: Suls J, Wallton K, eds. *Social Psychological Foundations of Health and Illness*. London: Blackwell;82-106, 2003.
9. Fisher WA, Schachner H. Self-monitoring of blood glucose in diabetic children and adolescents—barriers, behaviors, and the search for solutions. *US Endocrinology*;4:2-5, 2009.
10. Fisher WA, Kohut T, Schachner H, Stenger P. Understanding Self-Monitoring of Blood Glucose Among Individuals With Type 1 and Type 2 Diabetes: An Information Motivation Behavioral Skills Analysis. *The Diabetes Educator*;37:85, 2011.
11. Marden S, Thomas PW, Sheppard ZA, Knott J, Lueddeke J, Kerr D. Poor numeracy skills are associated with glycaemic control in Type 1 diabetes. *Diabet Med*;29(5):662-9, 2012.
12. Cavanaugh K et al. Association of numeracy and diabetes control. *Ann Intern Med*; 148(10):737-46, 2008.
13. Ramotowska A, Golicki D, Dzygało K, Szybowska A. The Effect of Using the Insulin Pump Bolus Calculator Compared to Standard Insulin Dosage Calculations in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus - Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013.
14. Sussman A, Taylor EJ, Patel M, Ward J, Alva S, Lawrence A, Ng R. Performance of a glucose meter with a built-in automated bolus calculator versus manual bolus calculation in insulin-using subjects. *J Diabetes Sci Technol*;6(2):339-44, 2012.
15. Barnard K, Parkin C, Young A, Ashraf M. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections. *J Diabetes Sci Technol*;6(1):144-9, 2012.
16. Colin IM, Paris I. Glucose Meters with Built-In Automated Bolus Calculator: Gadget or Real Value for Insulin-Treated Diabetic Patients? *Diabetes Ther*. 2012 Dec 19. [Epub ahead of print].
17. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care*;35(5):984-90, 2012.
18. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Bruttomesso D, Bartolo PD, Marelli G, et al. Interactive diary for diabetes: A useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*;11(1):19-24, 2009.
19. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*;33(1):109-15, 2010.
20. Rossi MC, Nicolucci A, Lucisano G, Di Bartolo P, Miselli V, Anichini R, et al. on behalf of DID Study Group. “Diabetes interactive diary” telemedicine system vs. Standard carbohydrate counting education in type 1 diabetes: results of a randomized trial. *American Diabetes Association, 72nd Scientific Sessions (Philadelphia, 8-12 June 2012)*.
21. Rossetti P, Vehí J, Revert A, Calm R, Bondia J. Commentary on “Performance of a glucose meter with a built-in automated bolus calculator versus manual bolus calculation in insulin-using subjects”. *J Diabetes Sci Technol*;6(2):345-7, 2012.
22. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for optimal bolus calculator settings in adults. *J Diabetes Sci Technol*;5(1):129–35, 2011.
23. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels. *J Diabetes Sci Technol*;4(5):1174–81, 2010.
24. Zisser H, Robinson L, Bevier W, Dassau E, Ellingsen C, et al. Bolus calculator: a review of four “smart” insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*;10(6):441–4, 2008.
25. Mathews EH, Pelzer R. A new model to estimate bolus insulin need. *Diabetes Technol Ther*;11(12):813-7, 2009 Dec.
26. Pelzer R, Mathews EH, Liebenberg L. Preliminary application of a new bolus insulin model for type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*;13(5):527-35, 2011.
27. Pańkowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther*;14(1):16-22, 2012.
28. Klonoff DC. The current status of bolus calculator decision-support software. *J Diabetes Sci Technol*;6(5):990-4, 2012.
29. Ahola AJ, Groop PH. Barriers to self-management of diabetes. *Diabet Med*, 2012.

