



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



PARA EL DEBATE

Calculadoras de bolus. Glucómetros con los que entretenerse

Bolus calculators: Glucometers to play with

Jesús Moreno-Fernández

Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Ciudad Real, SESCAM, Ciudad Real, España

Recibido el 10 de junio de 2013; aceptado el 22 de julio de 2013

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2013

Introducción

El tratamiento intensivo de la diabetes mellitus (DM) con multidosis de insulina (MDI) o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) produce una mejora del control glucémico y reduce el riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares¹⁻⁶. Para alcanzar los objetivos de tratamiento con ambas terapias es esencial la autodeterminación de la glucemia capilar (AGC) y los autoajustes de la dosis de insulina administrada. La AGC actúa como una herramienta educativa para potenciar la adherencia de los pacientes al tratamiento. La AGC aporta información sobre la influencia en los niveles de glucemia de la alimentación, de la actividad física, del efecto de la medicación y de los eventos descompensadores, así como alerta sobre la presencia de hiper o hipoglucemia^{7,8}. Sin embargo, no todos los pacientes obtienen resultados satisfactorios con la AGC: los pacientes pueden optar por decisión propia por no realizar la AGC, o bien no interpretar su información y traducirla en decisiones terapéuticas apropiadas⁹. Una de las principales situaciones conflictivas con las que se enfrentan diariamente las personas con DM es el cálculo de la dosis de insulina (CDI) prandial y la dosis de insulina para los bolos correctores ante situaciones de hiperglucemia (CDI P-BC). Múltiples factores deben ser tenidos en cuenta para que se logren satisfactoriamente: recuento de hidratos de carbono, índices de sensibilidad y de insulina/hidratos de carbono, objetivos de glucemia deseados y la capacidad numérica precisa para el cómputo de estos valores⁸. Por tanto, no es

de extrañar que la mayoría de los cálculos llevados a cabo por los pacientes con DM sean incorrectos¹⁰. Para facilitar la adopción de medidas en el tratamiento insulínico acorde con los resultados de la AGC, se han desarrollado en los últimos años diferentes herramientas electrónicas como programas y aplicaciones informáticas, así como glucómetros que incorporan calculadoras de la dosis de insulina¹¹.

Desde el año 2002 los calculadores de bolos electrónicos (CBE) se han integrado progresivamente con la terapia ISCI ofreciendo mejoras en el estado de salud de los pacientes con DM¹². Los CBE fueron fusionados recientemente con algunos glucómetros permitiendo que los pacientes en tratamiento con insulina rápida o análogos de insulina rápida (habitualmente MDI) tuviesen acceso a esta tecnología. Dos glucómetros están comercializados en Europa con capacidad CBE: Accu-Chek® Aviva Expert (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza) y FreeStyle InsulinX (Abbott Laboratories, Illinois, EE. UU.). Sin embargo, apenas existe información sobre la utilidad y la seguridad de estos glucómetros con calculador de bolos electrónico (GCBE) en pacientes con DM tratados con MDI.

La pregunta emergente es si los GCBE pueden ser una herramienta eficaz en la mejora del estado de salud de los pacientes con DM, o bien convertirse en un glucómetro con el que entretenerse. Para responder a esta cuestión se procederá a una exposición crítica sobre los datos clínicos disponibles hasta el momento actual.

Material y métodos

El objetivo principal de este trabajo es presentar la información antagónica a la utilidad de los GCBE en el tratamiento

Correo electrónico: jmorenof@sescam.jccm.es

de los pacientes con DM tratados con MDI. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline y PubMed de los artículos publicados en los últimos 20 años (30 de mayo de 1993 a 30 de mayo de 2013) con los términos calculador de bolos, CBE, GCBE, calculador insulínico y calculador automatizado de bolos. Los artículos fueron seleccionados si trataban cuestiones específicas sobre la mejora del control glucémico, calidad de vida (CV) o satisfacción (SF) mediante GCBE en pacientes con DM tratados con MDI. Se incluyó un análisis de seguridad de los GCBE mediante los errores, fallos y mal funcionamiento asociados a su utilización, especialmente si habían producido un riesgo para la salud de los sujetos. La exposición se realizará ordenadamente, estableciendo los principales argumentos en contra de la utilidad de los GCBE.

Revisión crítica

Adherencia

Para poder valorar adecuadamente los resultados de los estudios con GCBE es esencial tener en cuenta la utilización que de ellos hacen los pacientes. La frecuencia de uso de los dispositivos en los grupos de intervención puede valorarse mediante el porcentaje de uso del GCBE sobre el total de AGC realizadas, estimado directamente en la descarga de los dispositivos o bien de forma indirecta a través del uso referido por los pacientes.

El porcentaje de uso referido de los GCBE es mayor que el porcentaje de uso referido de los conocimientos en diabetes para el CDI en los pacientes que no disponen de GCBE ($89 \pm 14\%$ vs $70 \pm 27\%$, $p=0,001$)¹³. En una encuesta realizada en Europa entre pacientes con DM tipo 1 que disponían de GCBE, el 77 y el 41,5% de estos refirieron utilizar el GCBE para el CDI prandial y de los bolos correctores, respectivamente¹⁴.

Control glucémico

Se define como el grado de cumplimiento o no de los objetivos ideales propuestos por las sociedades científicas para evitar el desarrollo de complicaciones por DM, con una sensación subjetiva de bienestar para alcanzar una expectativa de vida similar a la de los individuos sin DM. Los objetivos clásicos de control glucémico son: HbA1c < 6.5 -7,0%, valores de glucemia preprandial de 70-130 mg/dl y posprandial < 180 mg/dl, evitando las hipoglucemias y el desarrollo de complicaciones por DM^{15,16}. La variabilidad glucémica ha sido propuesta en los últimos años como un objetivo más de control glucémico, aunque por la diversidad en su definición y valoración no ha originado por el momento un consenso mínimo que permita su adopción como objetivo de control glucémico por las sociedades científicas¹⁷, y dada su relevancia actual se ha decidido incluir en este análisis crítico.

HbA1c

En el estudio BolusCal, los GCBE demostraron ser eficaces en la reducción de HbA1c en pacientes con DM tipo 1 en tratamiento con MDI. Su uso durante 16 semanas produjo un descenso significativo de HbA1c respecto a los valores iniciales, mejora que fue similar a la conseguida en el grupo

comparador activo, pacientes que recibían igualmente un programa educativo de 3 h de duración para el CDI P-BC pero no el GCBE ($-0,7\%$ [$-1,0$ a $-0,4\%$, $p<0,0001$] vs $-0,8\%$ [$-1,3$ a $-0,3$, $p=0,002$], $p=0,175$)¹³. Este grupo de pacientes tuvo a su disposición el GCBE en la prolongación del estudio a 52 semanas, sin conseguir una mejora adicional en la HbA1c, sino todo lo contrario: sufrieron un deterioro en las cifras de HbA1c desde que dispusieron de los dispositivos (HbA1c a 16 semanas: $8,4 \pm 0,9\%$, HbA1c a 52 semanas: $8,7 \pm 1,2$, $p<0,05$)¹⁸.

El estudio ABACUS (*Automated Bolus Advisor Control and Usability Study*) estableció como objetivo principal encontrar diferencias en la HbA1c a 6 meses (porcentaje de pacientes que consigue una reducción $> 0,5\%$ en el valor de HbA1c respecto a cifras basales), en pacientes con DM tipos 1 y 2, aleatorizados a GCBE frente a no disponer de estos dispositivos, en ambos casos recibiendo el mismo plan educativo en el CDI P-BC¹⁹. Datos preliminares mostraron un mayor porcentaje de pacientes que reducían $> 0,5\%$ las cifras de HbA1c en el grupo que sí disponía de GCBE (56,0% vs 34,4%, $p<0,01$)²⁰. Pacientes con una capacidad similar en el CDI P-BC consiguieron mayor reducción de HbA1c con el GCBE que los que no disponían de este dispositivo ($-0,6\%$ vs $-0,3\%$, $p<0,01$)²¹. Los resultados definitivos del ensayo ABACUS están pendientes de publicación en el momento de esta redacción.

Glucemia

Ningún estudio en pacientes con DM tratados con MDI ha demostrado objetivamente una mejora mediante los GCBE de los valores de glucemia en ayunas, preprandial o posprandial. Sin embargo, una encuesta en pacientes con DM mostró que los pacientes que utilizaban GCBE referían una mejora en los resultados percibidos sobre la glucemia¹⁴.

Los GCBE tampoco han sido capaces de demostrar una reducción de las cifras de glucemia media. El estudio BolusCal detectó un descenso no significativo de la glucemia media intersticial, tanto en pacientes con GCBE como en aquellos que habían recibido un programa educativo para el CDI P-BC pero no disponían del dispositivo, sin diferencias entre ambos grupos de aleatorización¹³.

Hipoglucemias

El concepto más estandarizado para definir una hipoglucemia en pacientes con DM es un valor de glucemia ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l), aunque otros límites han sido propuestos. Una hipoglucemia grave es aquella que produce pérdida de conciencia, crisis convulsiva o requiere la ayuda de una tercera persona²². En el estudio BolusCal no se detectaron diferencias en el número de hipoglucemias graves ni en el registro de hipoglucemias referidas por los pacientes entre los grupos de tratamiento¹³. Los resultados iniciales del estudio ABACUS no mostraron diferencias en el porcentaje de valores de glucosa < 50 mg/dl ni en el número de pacientes con hipoglucemias graves (glucemia < 36 mg/dl y/o asistencia de una tercera persona) entre ambos grupos de pacientes. Valores de glucemia < 70 mg/dl fueron referidos por 43 pacientes en el grupo asignado a GCBE frente a 31 ($p<0,05$) de los que recibieron el programa educativo para el CDI P-BC pero no el GCBE²⁰. Sin embargo, en el estudio BolusCal no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio

del porcentaje de tiempo con glucemia <70 mg/dl (determinado mediante monitorización continua de glucosa) entre pacientes con GCBE y los que tenían conocimientos para CDI P-BC pero no disponían de GCBE¹³.

El miedo a sufrir una hipoglucemia referido por los pacientes puede ser valorado mediante el cuestionario *Hypoglycemia Fear Survey* (HFS). El estudio BolusCal no detectó diferencias en el temor a las hipoglucemias entre los grupos de pacientes, y los únicos que mostraron una mejora en el miedo a la hipoglucemia fueron los que recibieron un programa educativo para el CDI P-BC pero no GCBE¹³. Otro estudio analizó los resultados de una encuesta internacional no validada que recogía, entre otros aspectos, una valoración subjetiva por parte de los usuarios de GCBE del miedo a la hipoglucemia. Tras el uso de los GCBE, el 43% de los pacientes refirieron no encontrar mejoría en este aspecto frente al 52% que decían haber mejorado¹⁴.

Variabilidad glucémica

Se han propuesto diferentes métodos para valorar la amplitud y la duración de la glucemia fuera de los rangos de normalidad. Las más utilizadas son la desviación estándar y el coeficiente de variación para la AGC, y la amplitud media de excursiones glucémicas (MAGE) para la glucemia intersticial en la monitorización continua de glucosa²³. Resultados iniciales del estudio ABACUS no mostraron diferencias en el MAGE entre el grupo de pacientes con GCBE y los que no dispusieron de él, aunque los únicos pacientes que tuvieron una reducción respecto al valor basal de MAGE fueron los que disponían de GCBE (-20 mg/dl, $p < 0,01$)¹³. Ningún otro estudio ha valorado mejoras en la variabilidad glucémica en pacientes con DM en tratamiento con MDI.

Calidad de vida

La CV es definida por la OMS como la percepción de un individuo de su situación de vida, puesto en su contexto de su cultura y sistemas de valores, en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones. Se puede valorar de manera específica relacionada con DM mediante los cuestionarios *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life* (ADDQoL) y *Problem Areas in Diabetes* (PAID). Los pacientes asignados a GCBE en el estudio BolusCal no tuvieron mayor mejora en la CV relacionada con DM que los que disponían de los mismos conocimientos para el CDI P-BC pero no de GCBE, aunque solo los primeros reportaron una mejora significativa en la CV relacionada con DM tras 16 semanas de uso de los dispositivos¹³.

Por otro lado, se puede evaluar la CV global mediante instrumentos generales, y los cuestionarios SF-12 y SF-36 son los más empleados. Ningún estudio ha valorado el efecto de los GCBE en la CV global en pacientes con DM tratados con MDI.

Satisfacción

La SF es el bienestar percibido con una situación. La valoración de la SF con el tratamiento se puede llevar a cabo mediante el cuestionario DTSQ, que consta de 2 apartados, DTSQ's y DTSQ'c, cuya función es analizar la SF con el tratamiento en el momento actual y compararla con la referida

hace 3 meses. El estudio BolusCal detectó una mejora de la puntuación de ambos cuestionarios en los pacientes con GCBE y en los que recibieron la misma información para el CDI P-BC pero no el GCBE, y este beneficio fue significativamente mayor en los que dispusieron de GCBE¹³. Esta información ha sido confirmada por los resultados preliminares del estudio ABACUS¹⁹. Los pacientes que en la prolongación a 52 semanas del estudio BolusCal recibieron finalmente el GCBE refirieron una mejora significativa en la SF al final del seguimiento, similar a la reportada por los pacientes que dispusieron desde el inicio de un GCBE²⁰.

Costes

Ningún estudio ha valorado por el momento el coste-eficacia, el coste-utilidad o el coste-eficiencia de la intervención con GCBE en pacientes con DM tratados con MDI.

Otros aspectos

Peso

No se encontraron diferencias entre los diferentes grupos de pacientes en el estudio BolusCal¹³.

Dosis y tipo de insulina

No se detectaron diferencias en la dosis total diaria ni en la proporción de insulina (basal/bolos) entre los grupos de pacientes del estudio BolusCal¹³.

Facilidad de uso

El 84,9% de los pacientes reportaron mayor facilidad en el CDI P-BC mediante GCBE frente al cálculo manual¹⁴.

Confianza

El 78,8-83% de los pacientes refirieron más confianza al usar un GCBE que al realizar manualmente el CDI P-BC^{10,14}.

Preferencia

El 87% de los pacientes prefirieron utilizar un GCBE frente a realizar el CDI P-BC de forma manual¹⁴.

Seguridad

Los pacientes que utilizan los GCBE cometen menos errores en el CDI que los que no disponen de esta tecnología y computan de forma manual (6% vs 63%, $p < 0,001$). Sin embargo, el trabajo de Sussman et al.¹⁰ recogió 23 errores de GCBE: de la mitad de ellos no se disponían de los datos, y el resto se debieron a la realización incorrecta de los tests. Muchos pacientes registraron erróneamente una dosis de insulina pese a ser instruidos para no hacerlo, y esta insulina fue tenida en cuenta como insulina activa por el GCBE, lo que alteró las sugerencias de dosis realizadas posteriormente entre 3 y 8 h. No se han publicado los resultados de seguridad del resto de estudios con GCBE en pacientes con DM tratados con MDI.

Discusión

Con la información expuesta se podría afirmar, desde un punto de vista crítico, que los GCBE no añadan un beneficio adicional, exceptuando la SF, respecto al sistema educativo tradicional que incluye el CDI P-BC de forma manual en pacientes con DM tratados con MDI.

Los datos provienen en su mayoría de estudios clínicos patrocinados totalmente por los laboratorios desarrolladores de los GCBE (ABACUS y el trabajo de Barnard et al. por Roche Diagnostic, el estudio de Sussman et al. por Abbott Diabetes Care). Solo el estudio BolusCal fue costado por el *Danish Strategic Research Council*, dependiente del Ministerio Danés de Ciencia, Innovación y Educación, y en menor medida por Novo Nordisk, siendo los GCBE cedidos gratuitamente por Roche Diagnostic. Este trabajo no demostró una mejora adicional, salvo en la SF, en el grupo de pacientes con GCBE respecto a los que no disponían de los dispositivos pero sí recibieron el mismo programa educativo para la CDI P-BC.

No todos los estudios descritos son controlados, es decir, con un grupo control adecuado con el que hacer la comparación en los resultados de la intervención con GCBE. Las encuestas no estandarizadas del trabajo de Barnard et al. fueron respondidas solo por pacientes que estaban utilizando GCBE. El grupo ideal para comparar la utilidad de los GCBE estaría formado por pacientes con DM que aplicaran correctamente el mismo nivel de conocimientos para el CDI P-BC pero no dispusieran de GCBE. En los resultados preliminares del estudio ABACUS no se describió el grado de conocimientos para el CDI P-BC ni el tiempo dedicado a la educación terapéutica para cada grupo de pacientes. Tampoco parece que el tamaño de la mayoría de los trabajos descritos esté bien calculado, y solo el estudio BolusCal tuvo en cuenta correctamente el cálculo del número de pacientes estimado para poder encontrar diferencias en los objetivos propuestos.

Por otro lado, los resultados parten de estudios clínicos con una asistencia médica que puede no alcanzarse en todos los centros sanitarios donde vayan a ser utilizados los GCBE. Los pacientes del estudio BolusCal recibieron un programa educativo en DM de 3 h de duración en el que se les explicó cómo realizar los CDI P-BC. Por lo tanto, puede que ni siquiera unos resultados mínimos de igualdad en la mejora del estado de salud sean obtenidos con los GCBE si se dedica menos de este tiempo a los pacientes. Para que los GCBE sean eficaces no basta solo con entregarlos configurados, sino que el paciente tiene que adherirse al tratamiento, ser capaz de introducir un valor preciso de hidratos de carbono ingeridos, y poder cuestionar y comprobar la sugerencia de la dosis prandial de insulina sugerida, para lo que además debe manejar correctamente otros factores intervinientes (objetivos de glucemia, índice de sensibilidad, índice insulina/hidratos de carbono, etc.).

En las 4 acciones que debería realizar un paciente utilizando un GCBE (AGC, CDI P-BC, administración y registro de la dosis de insulina inyectada) pueden surgir errores que conlleven un riesgo para la salud de los pacientes. El trabajo de Sussman et al. registró un 6% de fallos en los GCBE, la mitad por mal uso por parte de los usuarios, al fallar en algún punto la cadena de acciones descrita previamente.

No se han valorado específicamente el efecto y la seguridad de los GCBE en grupos de pacientes con diabetes tratados con MDI que puedan tener mayor dificultad para el manejo de dispositivos electrónicos o menor capacidad numérica para el CDI P-BC, como niños o ancianos, así como tampoco en personas con capacidad sensorial reducida.

Solo un estudio ha demostrado diferencias en la reducción de las cifras de HbA1c entre pacientes con GCBE y aquellos que no disponen de ellos. Llama la atención que ningún estudio ha detectado diferencias entre ambos grupos de pacientes en las glucemias capilares, especialmente en los valores posprandiales, donde se esperaría observar el mayor beneficio de los GCBE actuales.

No existen datos sobre el mantenimiento de los efectos de los GCBE a medio-largo plazo. La prolongación a 52 semanas del estudio BolusCal mostró una tendencia al deterioro de la HbA1c a partir de la semana 26, aunque los pacientes mostraron mejor SF con el uso de los dispositivos. Para mantener a largo plazo los efectos beneficiosos en el control glucémico conseguidos con GCBE podría ser de ayuda la revisión activa de los conocimientos en DM precisos para el CDI P-BC por parte de los pacientes (especialmente el recuento de hidratos de carbono), así como la de los parámetros de configuración del GCBE por el personal sanitario responsable, para lo que es preciso una motivación y una formación adecuadas. La corta duración de los estudios imposibilita conocer el efecto de los GCBE en las complicaciones crónicas o en la mortalidad de los pacientes con diabetes en tratamiento con MDI. La utilización de CBE en los pacientes con DM en terapia ISCI desde hace más de 10 años no ha demostrado producir un beneficio en estos aspectos por el momento.

El parámetro de salud que mejores resultados obtiene con los GCBE, comparado con los pacientes que reciben la misma información para el CDI P-BC pero no GCBE, es la SF referida por los pacientes. La mejora en la SF producida por un tratamiento genera un incremento de la adherencia, efecto que se comprueba en los datos expuestos. La SF a un tratamiento es igual a las expectativas menos los resultados reales. Los resultados clínicos beneficiosos de los GCBE, sumados a la mayor facilidad de uso y confianza, aumentan la preferencia y frecuencia de uso de los dispositivos. Existe una gran asociación entre mayor frecuencia de AGC y menor cifra de HbA1c²⁴. Ninguno de los estudios referidos valoró la diferencia de uso diario en la AGC, por lo que este factor confundente podría influir en los resultados expuestos. Se tendría que valorar con mayor profundidad qué parte de la mejora del estado de salud está producida por el aumento de la frecuencia de la AGC y cuál por la mejora en la exactitud del GCBE.

Los GCBE tienen algunas limitaciones a tener en cuenta. No tienen utilidad en el CDI durante el periodo ventana posprandial, ni toman en cuenta factores relevantes que pueden modificar la glucemia: medicación concomitante (agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la alfa-glucosidasa), ingesta de grasas o proteínas, etc. Por otro lado, los GCBE solo son útiles para el CDI P-BC en pacientes con MDI que reciban tratamiento con dosis independientes de insulina rápida o análogos de insulina de acción rápida. Los cálculos generados no deben emplearse con otras insulinas (premezclas o insulinas basales). Un glucómetro que

integre un calculador de la dosis basal de insulina podría ser una innovación útil para pacientes en tratamiento con insulinas de acción lenta o ultra-lenta.

Por lo tanto, los GCBE en pacientes con DM tratados con MDI son una herramienta útil para mejorar el estado de salud, siendo condición básica que el paciente maneje adecuadamente los conocimientos en DM precisos para su uso eficaz. De otra forma, los GCBE pueden acabar convirtiéndose solo en un glucómetro con una interfaz más atractiva y cara con el que sentirse satisfecho y entretenerse.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por conferencias por parte de Abbott Laboratories S.A., habiendo sido invitado a la asistencia a congresos por parte de Medtronic Ibérica S.A. y Abbott Laboratories S.A. No existen otros conflictos de interés relevantes con este artículo.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53 (Erratum in: *Lancet*. 1999;354:602).
2. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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;329:977-86.
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-83.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al., Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:977-89.
7. Gonzalez C, Peres A. Beneficios de la monitorización de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en tratamiento con insulina. *Av Diabetol*. 2010;26:5-8.
8. Vidal M, Jansa M. Monitorización glucémica y educación terapéutica en la diabetes. *Av Diabetol*. 2010;26:15-28.
9. Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med*. 2005;118:20-6.
10. Sussman A, Tailor EJ, Patel M, Ward J, Alva S, Lawrence A, et al. Performance of a glucose meter with a built-in automated bolus calculator versus manual bolus calculation in insulin-using subjects. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:339-44.
11. Klonoff DC. The current status of bolus calculator decision-support software. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:990-4.
12. Zisser H, Robinson L, Bevier W, Dassau E, Ellingsen C, Doyle FJ, et al. Bolus calculator; a review of four 'smart' insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:441-4.
13. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Moller T, 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*. 2012;35:984-90.
14. 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*. 2012;6:144-9.
15. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Supl 1:11-66.
16. Menendez E, Lafita J, Artola S, Milan J, Alonso A, Puig M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010;26:331-8.
17. Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? *Int J Med Sci*. 2012;9:665-81.
18. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Gade-Rasmussen B, Norgaard K. Long-term use of an automated bolus calculator in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15 Supl 1:90.
19. Cavan DA, Ziegler R, Cranston I, Barnard K, Ryder J, Vogel C, et al. Automated bolus advisor control and usability study (ABACUS): does use of an insulin bolus advisor improve glycaemic control in patients failing multiple daily insulin injection (MDI) therapy? *BMC Fam Pract*. 2012;13:102.
20. Cavan DA, Ziegler R, Iain C, Barnard K, Ryder J, Vogel C, et al. Use of an automated bolus advisor improves glycemic control in poorly controlled diabetes: First results from the ABACUS trial. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15 Supl. 1:101.
21. Cavan DA, Ziegler R, Cranston I, Barnard K, Ryder J, Vogel C, et al. Assessment tool identifies knowledge deficits in carbohydrate counting and multiple daily insulin injection (MDI): Baseline results from the ABACUS trial. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15 Supl. 1:101.
22. Oyer DS. The science of hypoglycemia in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9:195-208.
23. DeVries JH. Glucose variability: Where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013;62:1405-8.
24. Miller KM, Beck RW, Bergesntal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants. *Diabetes Care*. 2013;36:2009-14.