

“СОВЕТНИК БОЛЮСА”: ЭФФЕКТИВНОЕ И БЕЗОПАСНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ НА ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

А.С. Аметов¹, д.м.н., профессор; Б.И. Валитов¹, Н.А. Черникова¹, к.м.н., доцент; М.Б. Анциферов², д.м.н., професор

¹ Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, Москва

² Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

Уровень постпрандиальной гликемии – важная “мишень” многофакторного управления сахарным диабетом (СД). Однако многие пациенты на инсулине не достигают целевых значений глюкозы крови после еды в связи с некорректным расчетом доз препарата. С целью упрощения этой задачи большинство современных инсулиновых помп имеют встроенную функцию расчета доз прандиального инсулина – “советник болюса”. Настоящий обзор посвящен оценке клинической эффективности и безопасности таких программ.

Ключевые слова: сахарный диабет, “советник болюса”, калькулятор болюса, инсулиновая помпа

Postprandial blood glucose level is an important «target» for the multifactorial management of diabetes mellitus (DM). However, many patients on insulin do not achieve target postprandial blood glucose levels due to an incorrect calculation of doses. For the facilitation of this task, most of the modern insulin pumps have a predefined function of calculation of prandial insulin dose – “bolus advisor”. The present review is devoted to the evaluation of clinical efficacy and safety of such programs.

Key words: diabetes mellitus, “bolus advisor”, calculator of bolus, insulin pump

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед мировым здравоохранением. “Эпидемический” масштаб распространения, высокая частота развития поздних (макро-, микрососудистых) и острых осложнений, снижение качества жизни пациентов, а также значительные экономические потери диктуют необходимость внедрения и использования системы эффективного и долгосрочного управления СД.

Результаты крупных клинических исследований убедительно доказывают, что достижение оптимального гликемического контроля предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений у пациентов с СД как 1, так и 2 типа [1–4]. Нормализация уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с особым акцентом на показатели гликемии натощак до недавнего времени оставались приоритетной целью лечения СД [5]. Однако контроля гликемии натощак зачастую бывает недостаточно для достижения и долгосрочного поддержания целевых значений HbA_{1c}. В настоящее время появляется множество научно-практических данных о роли ППП (постпрандиальной

гликемии – глюкоза плазмы после еды) в управлении СД [6–11].

Постпрандиальная гликемия – важная “мишень” всестороннего гликемического контроля

Повышенный уровень глюкозы плазмы после еды – достаточно частое явление для пациентов с СД [12–15], наблюдаемое даже при показателях HbA_{1c}, близких к нормальным значениям [16, 17]. В ряде клинических исследований доказано, что снижение показателей постпрандиальной гипергликемии имеет не меньшее, чем нормализация гликемии натощак, значение для достижения целевых показателей HbA_{1c}. Более того, роль ППП увеличивается по мере снижения уровня HbA_{1c} и приближения его к целевым значениям. Так, Monnier и соавт. [18] показали, что для пациентов с HbA_{1c} < 7,3 % вклад ППП в его уровень составлял около 70 %, в то время как при уровне HbA_{1c} выше 9,3 % – около 40 %. Woerle и соавт. [10] оценивали роль контроля гликемии натощак и ППП у пациентов с СД 2 типа, имеющих HbA_{1c} ≥ 7,5 %. Авторы исследования заключили, что лишь 64 % лиц, достигших уровня глюкозы плазмы натощак < 5,6 ммоль/л, имели уровень HbA_{1c} < 7 %,

в то время как аналогичный уровень HbA_{1c} имели 94 % больных, достигших постпрандиальных уровней гликемии < 7,8 ммоль/л. В результате уменьшение постпрандиальной гипергликемии привело к вдвое большему снижению HbA_{1c} по сравнению с нормализацией гликемии натощак. Доля глюкозы крови после еды составила около 80 % при уровне HbA_{1c} < 6,2 % и примерно 40 %, когда HbA_{1c} был выше 9 %.

Важно отметить также, что достижение целевых значений ППП не ассоциируется с повышением риска гипогликемических реакций [10, 19], в то время как влияние только на показатели гликемии натощак, напротив, связано с учащением эпизодов гипогликемии [20].

Кроме того, в ходе ряда эпидемиологических исследований показана тесная взаимосвязь постпрандиальной гипергликемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 21–23], развитием оксидативного стресса [24], толщиной intima media сонных артерий [11], эндотелиальной дисфункцией [25, 26], ретинопатией [7], когнитивной дисфункцией у лиц пожилого возраста [27] и некоторыми видами рака [28–32].

Таким образом, достижение и долгосрочное поддержание целевых показателей HbA_{1c}, а следовательно, профилактика развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД возможны лишь при эффективном управлении как гликемией натощак, так и ППГ. Необходимость такого всестороннего гликемического контроля в свою очередь требует применения действенных сахароснижающих препаратов и схем их назначения.

“Гибкая” инсулинотерапия – эффективный способ управления постпрандиальной гликемией

“Гибкая” (базис-болюсная, интенсивная) инсулинотерапия сегодня широко используется в лечении СД 1, и 2 типа. Под “гибкостью” данного режима введения инсулина принято понимать регулярное изменение доз препарата самим пациентом в зависимости от значений гликемии и конкретных обстоятельств жизни. По сравнению с традиционной “гибкая” инсулинотерапия обеспечивает лучшую компенсацию углеводного обмена, позволяет пациенту вести более свободный и динамичный образ жизни, иметь “демократичные” режимы питания и физических нагрузок, повышает качество жизни больного. Большинство специалистов в области диабета сходятся во мнении, что “гибкая” инсулинотерапия является наиболее физиологичным и эффективным режимом введения препарата в организм, учитывающим индивидуальные обстоятельства и особенности образа жизни пациента, его потребности в инсулине, показатели гликемии.

Однако, несмотря на очевидные преимущества интенсивного контроля СД, существенный процент больных на инсулинотерапии так и не достигают целей лечения [33]. Одной из ведущих причин такой печальной статистики является неадекватный контроль уровня глюкозы после еды, несмотря на наличие современных прандиальных препаратов инсулина и средств их “доставки”. Ряд специалистов показали, что многие пациенты с СД 1 и 2 типов не следуют предписанным им схемам и режимам инсулинотерапии [34–36]. В другом исследовании Ahola

и соавт. [37] с участием 331 больного СД 1 типа было продемонстрировано, что 64 % участников некорректно рассчитывали дозы прандиального инсулина.

Определение дозы прандиального болюса – непростая задача, требующая от пациента высокого уровня знаний и представлений о принципах “гибкой” инсулинотерапии. Для расчета необходимого количества инсулина перед едой следует учитывать такие факторы, как актуальная препрандиальная гликемия, индивидуальный уровень целевой гликемии пациента, углеводный коэффициент и фактор чувствительности (причем они могут изменяться в зависимости от времени суток), активный инсулин, оставшийся от предыдущей инъекции; количество углеводов (граммов или хлебных единиц) в предстоящем приеме пищи. Кроме того, “гибкий” режим инсулинотерапии включает регулярный самоконтроль гликемии для оценки и повышения эффективности проводимого лечения. Таким образом, определение точной дозы прандиального болюса – это сложный комплексный процесс, от которого во многом зависит достижение целевых показателей глюкозы крови после еды и степень оптимизации гликемического контроля в целом. Не вызывает сомнений и тот факт, что соблюдение всех принципов “гибкой” инсулинотерапии возможно лишь при наличии у пациента высокого уровня знаний о СД, интеллекта, мотивации, дисциплины, самоорганизации, времени, возможности регулярно проводить самоконтроль гликемии.

К сожалению, не всегда эти условия могут быть полностью соблюдены. Доказательством могут служить результаты некоторых исследований, когда увеличение частоты самоконтроля [38, 39] или повышение уровня знаний и представлений пациентов о СД [40] не приводили к положительной динамике показателей гликемии и снижению уровня HbA_{1c}. В исследовании Cavanaugh и соавт. [41] показана взаимосвязь уровня компенсации СД и интеллектуального развития пациентов. Расчет дозы болюсного инсулина предполагает совершение математических действий и операций. Однако

недостаток этих базовых навыков у пациента может приводить к некорректному учету количества потребляемых углеводов, ошибкам в интерпретации результатов самоконтроля гликемии, определении количества активного инсулина и как следствие – к неверному расчету “пищевого” и/или “корректирующего” болюсов. Более того, с учетом сложности в расчетах предстоящего болюса пациенты нередко вводят инсулин “эмпирически” – “на глаз”, что в итоге может приводить к эпизодам как гипо-, так и гипергликемии в постпрандиальном периоде [42, 43].

Еще одним барьером в достижении оптимального гликемического контроля для ряда пациентов служит “страх перед гипогликемией” [44, 45], что ведет к введению недостаточных доз прандиального инсулина и эпизодам постпрандиальной гипергликемии.

Представленные данные свидетельствуют о важности эффективного и безопасного управления ППГ, с одной стороны, и сложности и комплексности решения этой задачи, с другой. В этом контексте интересным и перспективным направлением современной диабетологии является помповая инсулинотерапия, клиническая эффективность, безопасность и “физиологичность” которой в настоящее время не вызывают сомнений.

Помповая инсулинотерапия: возможности управления постпрандиальной гликемией

Болюсная подача при помощи инсулиновой помпы по сравнению с режимом многократных инъекций отличается рядом преимуществ и особенностей. Большинство современных инсулиновых помп имеют функцию автоматического расчета доз болюсного инсулина – “советник (калькулятор, помощник) болюса”. Основная задача таких программ – помощь пациенту в определении оптимального количества инсулина, необходимого для усвоения углеводов в предстоящем приеме пищи (“прандиальный болюс”) и/или коррекции гипергликемии (“корректирующий болюс”).

Любой “советник болюса” представляет собой определенную математиче-

скую модель, работающую с несколькими переменными. Примечательно, что в дозаторах разных компаний-производителей используются уникальные, отличающиеся от других алгоритмы расчета доз болюсного инсулина.

Однако, несмотря на эти различия, программирование “советника болюса” осуществляется с учетом одних и тех же параметров вне зависимости от модели прибора.

К таковым относятся:

- Углеводный коэффициент — это количество единиц (ЕД) инсулина, необходимое для усвоения определенной порции углеводов. В нашей стране за углеводный коэффициент принято считать дозу инсулина, утилизирующую 1 хлебную единицу (ЕД/ХЕ). Этот показатель используется для расчета инсулина “на еду”.
- Фактор (коэффициент) чувствительности — это параметр, отражающий степень снижения гликемии при дополнительном введении 1 ЕД инсулина (выражается в ЕД/ммоль/л). Данный показатель используется для расчета “корректирующего болюса”. Примечательно, что он может быть как положительным при гликемии, превышающей верхнюю границу целевого диапазона, так и отрицательным, если уровень глюкозы крови меньше нижней границы нормы. Стоит отметить, что некоторые последние модели инсулиновых помп (например, Accu-Chek Spirit Combo) в случае отрицательного “корректирующего болюса” “подсказывают” пациенту, какое дополнительное количество углеводов необходимо употребить для достижения целевой гликемии.
- Активный инсулин — это часть дозы предыдущего болюса, которая к текущему моменту времени продолжает оказывать свое сахароснижающее действие. Учет этого показателя крайне важен при расчете “корректирующего болюса”, особенно в постпрандиальном периоде. Игнорирование “активного инсулина” неизбежно ведет к введению избыточных доз препарата, что значительно повышает риск развития гипогликемических реакций.

- Целевая гликемия — это оптимальный уровень препрандиальной глюкозы крови. Данный показатель определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента, исходя из особенностей течения СД, наличия и степени развития острых и поздних осложнений, сопутствующих заболеваний, возраста и т. д.

Некоторые инсулиновые помпы последнего поколения (Accu-Chek Spirit Combo) при настройке “советника болюса” позволяют программировать такие дополнительные параметры, как допустимое увеличение уровня гликемии на еду, время и задержка действия инсулина, уменьшение величины болюса при физической нагрузке и, наоборот, увеличение в стрессовых ситуациях, болезнях (особенно воспалительных процессах с повышением температуры тела), предменструальном синдроме у женщин. Такое множество параметров позволяет максимально индивидуализировать настройки “советника болюса” для конкретного пациента с учетом всех его особенностей и потребностей.

Современные помпы позволяют также настраивать несколько “блоков времени” с учетом различных потребностей в инсулине для большинства пациентов с СД в течение суток. Так, к примеру на завтрак, обед и ужин у одного и того же пациента можно запрограммировать разные величины “углеводного коэффициента”, “фактора чувствительности”, “целевой гликемии” и т. д.

Еще одной уникальной особенностью “советников” является возможность введения разных типов болюса — “ручного”, “стандартного”, “растянутого”, “комбинированного”, “суперболюса”. Выбор соответствующего типа болюса зависит от гликемического индекса потребляемых углеводов, количества белка и жира в рационе питания, наличия гастро- и/или энтеропатий (к примеру, гастропареза), уровня препрандиальной гликемии, продолжительности приема пищи.

Программирование “советника болюса”, как правило, осуществляется врачом при инициации помповой инсулинотерапии. Однако пациент должен быть также обучен алгоритмам

оценки эффективности этих настроек и их коррекции в случае необходимости. При расчете и введении индивидуальных параметров болюсного следует учитывать и особенности математического алгоритма, лежащего в основе конкретного “советника болюса”. Таким образом, подбор оптимальных настроек — сложный процесс, требующий знания принципов “гибкой” инсулинотерапии, технических и функциональных особенностей дозаторов, алгоритмов оценки эффективности и коррекции проводимой терапии.

Однако дальнейшее использование “советника болюса” позволяет пациенту значительно быстрее и эффективнее (с точностью до 0,1 ЕД) производить расчеты доз прандиального инсулина. Для этого пользователю достаточно ввести в программу уровень актуальной гликемии и количество углеводов в предстоящем приеме пищи (если он планируется). На основании этих данных и с учетом индивидуальных параметров помпа “предлагает” пациенту необходимое количество инсулина, которое он может изменить по своему усмотрению — увеличить или уменьшить. Следует помнить, что подобные программы лишь помогают принять то или иное решение, но “последнее слово” всегда остается за самим больным.

На сегодняшний день эффективность и безопасность “советников болюса” хорошо изучены и доказаны. Так, к примеру, в исследовании Т. Cukierman-Yaffe [46] с участием пациентов с СД 1 типа на помповой инсулинотерапии было продемонстрировано, что использование калькулятора болюса достоверно снижает уровень HbA_{1c}, среднесуточную гликемию и ее вариабельность независимо от возраста пациента, длительности СД, массы тела. К похожим выводам пришли Klupa [47] и Gross [48], показавшие, что применение “советника болюса” помогает пациентам, применяющим дозаторы, вводить более точные дозы инсулина, улучшать контроль постпрандиальных экскурсий гликемии и достигать оптимального гликемического контроля. Vagnard и соавт. [49] выявили, что у пациентов,

использующих “советник болюса”, уменьшился “страх перед гипогликемией”, повысилось желание чаще проводить самоконтроль гликемии и достигать целей терапии, улучшилось общее самочувствие; многие отметили большую свободу и “гибкость” образа жизни.

Таким образом, “советник болюса” — это инструмент эффективного и безопасного контроля ППГ, улучшающий уровень компенсации СД в целом и повышающий качество жизни пациентов. Однако не стоит забывать, что

подобные программы лишь помогают пациенту в расчете доз инсулина, не исключая его участия в терапевтическом процессе. Финальное решение о величине болюса все равно принимает сам больной. Более того, корректный учет количества потребляемых углеводов, определение гликемического индекса пищи, время и место введения инсулина, изменение настроек в зависимости от обстоятельств жизни и данных самоконтроля требуют высокого уровня знаний о принципах “гибкой” инсулинотерапии,

технических и функциональных особенностях инсулиновых помп, алгоритмах оценки и коррекции проводимой терапии. В связи с этим обучение пациентов самостоятельному управлению своим заболеванием должно по-прежнему оставаться базовым компонентом комплексного и многофакторного подхода к лечению СД. Только в этом случае можно добиться эффективности внедрения помповой инсулинотерапии в клиническую практику и системы долгосрочного управления СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Diabetes Control and Complications Trial Study 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(14):977–86.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643–53.
3. Group UKPDS: 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(9131):837–53.
4. 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(15):1577–89.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963–72.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(2):103–17.
7. Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, et al. Postprandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336(1):339–45.
8. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2147–55.
9. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25(1):10–6.
10. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA_{1c} levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007.
11. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144(1):229–35.
12. Halimi S, Raskin P, Liebl A, et al. Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005;27(Suppl. 2):57–74.
13. Kazda C, Hulstrunk H, Helsberg K, et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications* 2006;20(3):145–52.
14. Scherthaner G, Kopp HP, Ristic S, et al. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Horm Metab Res* 2004;36(3):188–93.
15. Roach P, Malone JK. Comparison of insulin lispro mixture 25/75 with insulin glargine during a 24-h standardized test-meal period in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23(7):743–49.
16. Erlinger TP, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(10):1734–38.
17. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49(5):846–54.
18. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003;26(3):881–85.
19. Bastyr EJ, III, Stuart CA, Brodows RG, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}. IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(9):1236–41.
20. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080–86.
21. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161(3):397–405.
22. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005;28(11):2626–32.
23. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):813–19.
24. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules

- and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53(3):701–10.
25. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97(17):1695–701.
 26. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(1):146–54.
 27. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006;67(2):235–40.
 28. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000;283(19):2552–58.
 29. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):1171–76.
 30. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, et al. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(17):1293–300.
 31. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, et al. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):138–47.
 32. Lajous M, Willett W, Lazcano-Ponce E, et al. Glycemic load, glycemic index, and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2005;16(10):1165–69.
 33. National Diabetes Audit Executive Summary 2008–2009. Key findings about the quality of care for people with diabetes in England and Wales. England: The NHS Information Centre; 2010.
 34. Di Battista AM, Hart TA, Greco L, Gloizer J. Type 1 diabetes among adolescents: reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia. *Diabetes Educ* 2009;35(3):465–75.
 35. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, et al. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997;350(9090):1505–10.
 36. Smith CB, Choudhary P, Pernet A, et al. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care* 2009;32(7):1196–98.
 37. Ahola AJ, Makimattila S, Saraheimo M, et al. Many patients with Type 1 diabetes estimate their prandial insulin need inappropriately. *J Diabetes* 2010;2(3):194–202.
 38. de Weerd I, Visser A, Kok G, van der Veen E. Randomized controlled evaluation of an education programme for insulin treated patients with diabetes: effects on psychosocial variables. *Patient Educ Counsel* 1989;14:191–215.
 39. de Weerd I, Visser A, Kok G, et al. Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme for insulin-treated diabetic patients: effects on metabolic control, quality of life, and costs of therapy. *Diabet Med* 1991;8:338–45.
 40. Bloomgarden Z, Karmally W, Metzger M, et al. Randomized, controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status. *Diabetes Care* 1987;10:263–72.
 41. Cavanaugh K, Huizinga MM, Wallston KA, et al. Association of numeracy and diabetes control. *Ann Intern Med* 2008;148(10):737–46.
 42. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(3):593–98.
 43. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(Suppl. 1):14–20.
 44. Polonsky WH, Davis CL, Jacobson AM, Anderson BJ. Hyperglycaemia, hypoglycaemia, and blood glucose control in diabetes: symptom perceptions and treatment strategies. *Diabet Med* 1992;9(2):120–25.
 45. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, et al. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patien Educ Couns* 2007;68(1):10–5.
 46. Cukierman-Yaffe T, Konvalina N, Cohen O. Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92(1):69–73.
 47. Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, et al. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res* 2008;36(5):1112–16.
 48. Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2003;5(3):365–69.
 49. Barnard KD, Parkin CG, 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 Diab Sci Tech* 2012;6(1):144–49.