

Rassegna

Il calcolo dei carboidrati nel diabete di tipo 1 in età pediatrica

RIASSUNTO

Il calcolo dei carboidrati (CHO) è una modalità utilizzata dai pazienti con diabete di tipo 1 per calcolare la dose di insulina necessaria per coprire i pasti. Si tratta di un metodo noto da tempo, ma il suo utilizzo in età pediatrica è ancora limitato. Il principio cardine dell'alimentazione del bambino, e quindi anche del bambino con diabete, è che sia soddisfatta l'esigenza di un accrescimento normale, evitando negative ripercussioni di carattere organico e psicologico indotte da una dieta squilibrata o restrittiva. Le raccomandazioni nutrizionali per uno stile di vita salutare per la popolazione generale sono appropriate anche per i bambini e adolescenti con diabete di tipo 1. Essi hanno, come unica differenza rispetto ai coetanei sani, la necessità di integrare la terapia insulinica nel loro stile di vita. Ne consegue che un'educazione alimentare corretta rappresenta uno dei cardini della terapia del diabete anche in età pediatrica; il team diabetologico dovrebbe pertanto avvalersi della professionalità di una dietista con esperienza pediatrica. Non ci sono evidenze sperimentali in pediatria che attribuiscono maggiore efficacia di un metodo rispetto a un altro per calcolare la dose di insulina. Tuttavia, pianificare il quantitativo di carboidrati e aggiustare la dose di insulina sulla base dei carboidrati assunti può migliorare il controllo metabolico.

Questo lavoro descrive l'importanza del calcolo dei CHO nella gestione del diabete di tipo 1 in età pediatrica. Sono tuttavia necessari rigorosi studi controllati di follow-up per valutare la validità del metodo del calcolo dei CHO nella gestione del diabete in età infanto-giovanile e la sua persistenza di efficacia nel tempo fino all'età adulta.

SUMMARY

Carbohydrate counting in childhood type 1 diabetes

Carbohydrate (Carb) counting is a meal planning approach for patients with diabetes mellitus that focuses on carbohydrate as the primary nutrient affecting postprandial glycaemic response. The concept of Carb counting is not new but widespread use of Carb counting in T1DM children and adolescents is yet limited. Dietary recommendations for children with diabetes are based

**I. Rabbone¹, A. Canova², G. Tuli¹,
E. Gioia¹, S. Sicignano¹, F. Cerutti¹**

¹SCDU Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino; ²Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, OIRM-Sant'Anna, Torino

Corrispondenza: dott.ssa Ivana Rabbone, SCUD Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, piazza Polonia 94, 10126 Torino
e-mail: ivana.rabbone@unito.it

G It Diabetol Metab 2011;31:150-154

*Pervenuto in Redazione il 30-03-2011
Accettato per la pubblicazione il 08-04-2011*

Parole chiave: diabete di tipo 1, età pediatrica, calcolo dei carboidrati, calcolatore di boli

Key words: childhood type 1 diabetes, carbohydrate counting, bolus calculator

on healthy eating recommendations suitable for all children and adults and therefore the whole family. A specialist pediatric dietitian with experience in childhood diabetes should be available as part of a pediatric interdisciplinary diabetes care team to provide education to the patients.

There is no strong research evidence to demonstrate that one particular educational tool or method of quantifying carbohydrate intake is superior to another. However, quantification of Carb intake with appropriate insulin adjustments can improve glycemic control.

This paper describes the importance of Carb counting for childhood diabetes. There is an urgent need for more research and rigorous evaluation of the Carb counting method in diabetes management from childhood to adult age.

Introduzione

Nonostante i progressi ottenuti nel trattamento farmacologico e nella tecnologia, la terapia nutrizionale continua a rappresentare uno dei cardini della terapia del diabete mellito.

Secondo la tradizionale dieta utilizzata per i pazienti con diabete di tipo 1, che si basa sulle liste di scambio dei carboidrati (CHO), la regola fondamentale da seguire è quella di mantenere costante il loro contenuto al singolo pasto.

Apparentemente sono numerosi i vantaggi di una terapia nutrizionale basata sugli scambi dei CHO: permette un'alimentazione varia e, anche se il paziente dovrà essere educato a modificare la dose di insulina esclusivamente in base al valore di glicemia, la sua istruzione è comunque relativamente semplice.

Nella quotidianità è però molto difficile riuscire a mantenere costante il quantitativo di CHO da consumare nel singolo pasto. Una prescrizione dietetica che prevede degli schemi rigidi e non si adegua alle abitudini e alle necessità di vita dei pazienti, difficilmente verrà seguita, determinando pesanti interferenze con lo stile di vita e verrà affrontata dai pazienti con modifiche empiriche, che spesso possono essere causa di ipoglicemie e iperglicemie.

Una possibile soluzione a questi problemi può venire dall'utilizzo del sistema denominato "conteggio dei CHO".

Tuttavia, mentre nel mondo della diabetologia degli adulti la tecnica del calcolo dei CHO è ormai accettata e consolidata, in ambito pediatrico ci sono ancora ostacoli e false credenze che interpretano questo metodo sia come un modo per liberalizzare indiscriminatamente l'alimentazione sia come un rigido sistema di calcoli che intrappolano la vita del bambino con diabete.

Cenni di storia

La conta dei CHO non è un concetto nuovo. Subito dopo la scoperta dell'insulina fu riconosciuto e stabilito che la quantità totale di CHO della dieta doveva essere usata per determinare il fabbisogno insulinico ai vari pasti. Successivamente, negli anni '80, la terapia insulinica convenzionale imponeva schemi alimentari molto rigidi con porzioni di CHO ristrette e controllate. Infine, durante gli anni '90, veniva

dimostrato da parte del Diabetes Control and Complication Trial (DCTT) che la terapia insulinica intensiva, attraverso l'utilizzo di iniezioni multiple di insulina (MDI) o attraverso il microinfusore (CSII), migliorava il compenso metabolico e riduceva le complicanze microangiopatiche. Nel DCTT il calcolo dei CHO era utilizzato come uno dei metodi di approccio per quantificare i pasti ed era considerato efficace per raggiungere un buon controllo glicemico permettendo maggiore flessibilità nelle scelte alimentari. IL DCCT ha rappresentato una svolta epocale per la diabetologia e soprattutto per il modo di trattare il diabete¹.

L'attualità è rappresentata dalle nuove insuline: gli analoghi rapidi e lenti. Gli analoghi ad azione rapida hanno una velocità ma breve durata d'azione e mimano pertanto in maniera più fisiologica la risposta insulinica al carico di CHO rispetto a un'insulina regolare. Gli analoghi ad azione lenta e le moderne pompe per insulina permettono di raggiungere e mantenere un buon controllo glicemico indipendentemente dai pasti e dall'insulina preprandiale^{2,3}. La terapia insulinica basal-bolo è attualmente il cardine, il "golden standard" della terapia insulinica, nella quale le due componenti basale e bolo hanno funzioni distinte; per questo motivo la dose dell'insulina ai pasti (bolo) può essere calcolata sulla base della conta dei CHO. Del resto tutte le pompe per insulina sono ormai dotate di calcolatori di boli basate sul calcolo dei CHO assunti: ne risulta che i pazienti non utilizzano appieno i microinfusori se non applicano il calcolo dei CHO.

Evidenze sperimentali

In precedenti studi condotti in soggetti adulti sani sono state valutate le variazioni glicemiche dopo un carico di differenti quantità e qualità di CHO, sia come CHO complessi dopo pasto misto, sia come CHO semplici dopo assunzione di puro destrosio⁴. I livelli di glicemia risultavano più elevati, ma per minore periodo di tempo, dopo ingestione di destrosio rispetto al pasto misto. Il quantitativo di insulina rilasciata dal pancreas artificiale per riportare la glicemia a valori normali non differiva per il diverso tipo di CHO, ma si differenziava la cinetica di rilascio. Mancano studi analoghi in pazienti pediatrici.

Evidenze cliniche

Un importante trial randomizzato e controllato su soggetti adulti con diabete di tipo 1 ha dimostrato un significativo miglioramento del controllo glicemico e della qualità della vita in quei pazienti che seguivano un programma di educazione alimentare basato sul calcolo dei CHO e sull'adeguamento delle dosi di insulina relative (DAFNE - *dose adjustment for normal eating, study group*)⁵. Anche in pediatria, studi pilota su bambini e adolescenti con diabete di tipo 1, relativi a programmi educativi strutturati sul calcolo dei CHO, hanno evidenziato un miglioramento della qualità della vita⁶⁻⁸. Numerose evidenze hanno dimostrato che anche la terapia insulinica intensiva MDI basata sul calcolo dei CHO migliora il controllo metabolico e riduce le ipoglicemie⁹; l'accuratezza nel calcolo dei CHO risulta associata a un miglioramento del

controllo glicemico (riduzione 0,8% di HbA_{1c}), mentre un intenso monitoraggio glicemico è dimostrato essere una variabile indipendente correlata alla riduzione dell'HbA_{1c}¹⁰. I bambini e quanti si occupano di loro possono imparare a stimare la quantità di CHO con ragionevole accuratezza, ma per ottenere ciò è necessaria nel tempo un'appropriate e continuativa educazione¹¹. I pazienti adolescenti sono invece portati a essere poco accurati nel calcolo dei CHO con conseguente decadimento del compenso glicemico¹². Peraltro, piccole variazioni nel quantificare i CHO non modificano in maniera significativa la glicemia postprandiale o l'area sotto la curva¹³.

Esistono tuttavia alcuni svantaggi associati al metodo del calcolo dei CHO quali il rischio di aumento ponderale; l'effetto imprevedibile sulla glicemia con pasto ad alto contenuto di grassi/proteine; l'indice glicemico (IG) e il carico glicidico (CG); la necessità di indispensabili capacità di calcolo e soprattutto di un team professionalmente esperto¹⁴.

Lo studio DAFNE ha chiaramente dimostrato che la libertà di scelte alimentari non aumenta il rischio cardiovascolare, compresa l'obesità⁵. Anche studi pediatrici hanno evidenziato che la terapia MDI associata al calcolo dei CHO non causa obesità nei bambini con diabete⁹.

L'indice glicemico (IG) di un alimento rappresenta la sua capacità di innalzare la glicemia rispetto all'alimento di riferimento rappresentato dal pane. Consumare cibi ad alto indice glicemico produce un significativo aumento dei livelli glicemici, mentre consumare alimenti a basso indice glicemico aiuta a mantenere un normale livello di glicemia. È quindi utile l'indice glicemico? Una metanalisi che ha considerato 14 studi dimostra chiaramente un lieve (0,43%), ma significativo decremento dell'emoglobina glicata con la dieta a basso indice glicemico^{15,16}. Il carico glicidico (CG) è un altro metodo per predire la risposta glicemica postprandiale che tiene in considerazione sia l'indice glicemico dell'alimento sia la dimensione della porzione¹⁷. Le basi conoscitive di una corretta alimentazione, con una giusta distribuzione di tutti i nutrienti, fanno superare il problema dell'effetto delle proteine e dei grassi sulla glicemia, dell'IG e del CG. Il concetto di IG può essere tradotto nella quotidianità in modo molto semplice, consigliando di preparare pasti nei quali sia presente un'adeguata quota di CHO, fibre, proteine e grassi (meglio se non saturi).

In conclusione, il principio cardine dell'alimentazione del bambino, e quindi anche del bambino con diabete, è che sia soddisfatta l'esigenza di un accrescimento normale, evitando negative ripercussioni di carattere organico e psicologico indotte da una dieta squilibrata o restrittiva. Le "diete per diabetici" sono ormai superate dal punto di vista sia socioculturale sia clinico. Le raccomandazioni nutrizionali per uno stile di vita salutare per la popolazione generale sono appropriate anche per i bambini e gli adolescenti con diabete di tipo 1. Essi hanno, come unica differenza rispetto ai coetanei sani, la necessità di integrare la terapia insulinica nel loro stile di vita¹⁸.

In questo contesto il calcolo dei CHO deve diventare uno strumento per meglio regolare l'insulina nell'ambito di un'educazione alimentare corretta¹⁹.

Percorso educativo per il conteggio dei carboidrati

Con l'ausilio di un team esperto che preveda la figura professionale della dietista è necessario che il paziente e la sua famiglia seguano un percorso educativo a tappe che li porti al conseguimento del metodo della conta dei CHO attraverso alcuni punti:

1. sapere che cosa sono i CHO;
2. riconoscere gli alimenti che contengono i CHO;
3. conoscere la quantità di CHO contenuti in ogni alimento;
4. stimare il contenuto in CHO delle singole porzioni e quindi dell'intero pasto;
5. sapere scambiare gli alimenti mantenendo fisso il contenuto di CHO;
6. sapere individuare il proprio rapporto insulina/CHO;
7. saper variare le dosi di insulina in base all'apporto di CHO del pasto.

Compito della dietista: è quello di fornire ai pazienti e ai loro familiari metodi semplici per quantificare e conteggiare i CHO. Sicuramente la *bilancia* rappresenta il principale strumento che permette una stima esatta degli alimenti consumati e porta a impraticare l'occhio a riconoscere i pesi. Tuttavia, altrettanto utili sono gli strumenti cosiddetti alternativi quali: a) il *dietometro*, atlante fotografico che riporta varie porzioni con i corrispettivi rapporti di CHO e insegna a mettere in relazione la quantità di cibo consumato con quella presente in fotografia; b) le *unità di misura casalinghe*, attrezzature utilizzate in cucina quali cucchiaino, mestoli grandi e piccoli, piatto fondo e piano, tazze, bicchieri; il *metodo volumetrico*: tutto ciò che noi mangiamo ha un volume o è contenuto in un volume. Può essere utile per esempio confrontare il volume della mano (aperta, pugno) con la quantità di cibo che si desidera consumare, sapendo che a una porzione di cibo cotto, con un volume pari a un pugno, corrisponde a un peso prestabilito.

Compito del diabetologo: è successivamente quello di aiutare il paziente a trovare i propri algoritmi per il calcolo dell'insulina in base al diario alimentare con la stima dei CHO assunti ai vari pasti, al fabbisogno insulinico totale giornaliero e ai singoli pasti, e all'autocontrollo glicemico (glicemie pre- e 2 h postprandiali) (Tab. 1).

L'individuazione del *rapporto insulina:CHO* (I:C) può seguire il metodo empirico della regola del 500 (per analogo rapido) o del 450 (per insulina regolare) che consiste nel dividere 500 o 450 per il fabbisogno insulinico giornaliero per ottenere la quantità in grammi di CHO metabolizzati da 1 U di insulina²⁰. In età pediatrica è indispensabile personalizzare la ricerca del rapporto I:C con lo studio del diario alimentare e glicemico del paziente che permette di individuare il dosaggio insulinico necessario a mantenere la glicemia entro gli obiettivi prefissati dopo un pasto a contenuto glicidico noto. Con questi dati si risale a ritroso alle quantità di insulina necessaria per utilizzare una quantità nota di grammi di CHO e si estrapola il rapporto I:C.

Il *fattore di sensibilità* (FSI) è un algoritmo di correzione della glicemia preprandiale. Consiste nel dividere 1500 (per insuli-

Tabella 1 Avvio al calcolo dei CHO.**I STEP**

Revisione della terapia → Terapia insulinica intensiva basal-bolo:

- CSII
- MDI analogo rapido + lento

Incrementare il monitoraggio glicemico pre- e 2 h postprandiale con compilazione attenta del diario

Dietista →

Livello base di istruzione:

- sapere che cosa sono i CHO
- riconoscere gli alimenti che contengono i CHO
- conoscere la quantità di CHO contenuti in ogni alimento
- stimare il contenuto in CHO delle singole porzioni e quindi dell'intero pasto
- sapere scambiare gli alimenti mantenendo fisso il contenuto di CHO ai pasti
- aggiungere nella compilazione del diario glicemico giornaliero i CHO assunti a ogni singolo pasto

II STEP

Diabetologo → Calcolo degli algoritmi:

- valutazione del diario su almeno 7 giorni (CHO fissi, no attività fisica, no malattia)
- calcolare dose totale di insulina (TID)
- estrapolare FSI (regola 1800 validata personalizzandola sul paziente)
- estrapolare I:C per ogni pasto e spuntino (colazione, pranzo, merenda, cena)

III STEP

Follow-up del paziente con validazione dei fattori
Inserimento di un calcolatore di boli

na regolare) o 1800 (per analogo rapido) per la media del fabbisogno insulinico giornaliero dell'ultima settimana²⁰.

È comunque dimostrato che l'utilizzo di algoritmi personalizzati per paziente e soprattutto per età permette di essere più accurati nella scelta delle dosi di insulina ottenendo un migliore controllo delle glicemie postprandiali^{21,22}.

Una volta assegnati gli algoritmi necessari per effettuare il calcolo dei CHO può diventare utile inserire come elemento facilitatore il calcolatore di boli. Questo è uno strumento in grado di suggerire la *quantità di insulina necessaria per coprire correttamente i CHO del pasto* e per *correggere adeguatamente la glicemia* rilevata al momento di effettuare il pasto o per correzioni estemporanee. Si basa su parametri preimpostati ed è stato, fino a oggi, disponibile solo sui microinfusori con buoni risultati di efficacia²³⁻²⁶. Anche per i bambini e gli adolescenti

con diabete l'utilizzo di un calcolatore è stato dimostrato essere utile per minimizzare gli errori di calcolo²⁷.

Sono state evidenziate differenze tra i calcolatori di bolo di cui sono dotati tre diversi microinfusori²⁸ relative al calcolo dell'*insulina attiva (insulin on board, IOB)*, all'utilizzo dell'IOB per intervenire sulla quota di insulina calcolata per i CHO, alla possibilità di inserire *correttivi* legati ad altri parametri quali attività fisica e malattia. La conoscenza di tutti questi parametri e/o differenze permette di meglio istruire i pazienti al loro corretto utilizzo.

Recentemente è disponibile anche un calcolatore di boli non associato a un microinfusore e quindi fruibile dai pazienti in terapia MDI²⁹.

Conclusioni

L'utilizzo del calcolo dei CHO in associazione a una terapia insulinica intensiva permette di avere una maggior libertà e flessibilità di scelte alimentari e migliorare quindi il compenso glicemico e la qualità della vita. Tuttavia, coloro che utilizzano questo metodo non devono ignorare i principi generali della corretta alimentazione, che rappresenta uno dei cardini principali della cura del diabete.

Il diabete è una malattia "esigente" che *richiede molti cambiamenti di comportamento*. Ciò vuol dire apprendere nuove tecniche, esercitarsi per impadronirsene, metterle in pratica nella vita quotidiana.

Sono tuttavia necessari rigorosi studi controllati di follow-up per valutare la validità del metodo del calcolo dei CHO nella gestione del diabete in età infantile-giovanile e la sua persistenza di efficacia nel tempo fino all'età adulta.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. The DCCT Research Group. *Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial*. J Am Diet Assoc 1993;93:768-72.
2. Heller S, Koenen C, Bode B. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial*. Clin Ther 2009;31:2086-97.
3. Sherr J, Cengiz E, Tamborlane WV. *From pumps to prevention: recent advances in the treatment of type 1 diabetes*. Drug Discov Today 2009;14:973-81.
4. Slama G, Klein JC, Delage A, Ardila E, Lemaigen H, Papoz L et al. *Correlation between the nature and amount of carbohydrate in meal intake and insulin delivery by the artificial pancreas in 24 insulin-dependent diabetics*. Diabetes 1981;30:101-5.
5. DAFNE Study Group. *Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 dia-*

- betes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *Br Med J* 2002;325:746.
6. Waller H, Eiser C, Heller S. *Implementing a new pediatric structured education programme*. *J Diabetes Nurs* 2005;9:234-9.
 7. Knowles J, Waller H, Eiser C, Heller S, Roberts J, Lewis M et al. *The development of an innovative education curriculum for 11-16 yr old children with type 1 diabetes mellitus (T1DM)*. *Pediatr Diabetes* 2006;7:322-8.
 8. von Sengbusch S, Müller-Godeffroy E, Häger S, Reintjes R, Hiort O, Wagner V. *Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with Type 1 diabetes in rural areas of northern Germany*. *Diabet Med* 2006;23:122-7.
 9. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. *Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus*. *Pediatrics* 2005;115:1320-4.
 10. Mehta SN, Quinn N, Volkening LK, Laffel LM. *Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:1014-6.
 11. Smart CE, Ross K, Edge JA, King BR, McElduff P, Collins CE. *Can children with type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks?* *Diabet Med* 2010;27:348-53.
 12. Bishop FK, Maahs DM, Spiegel G, Owen D, Klingensmith GJ, Bortsov A et al. *The carbohydrate counting in adolescents with type 1 diabetes (CCAT) study*. *Diabetes Spectrum* 2009;22:56-62.
 13. Smart CE, Ross K, Edge JA, Collins CE, Colyvas K, King BR. *Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting*. *Diabet Med* 2009;26:279-85.
 14. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. *Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice*. *J Am Diet Assoc* 1998;98:897-905.
 15. Kelley DE. *Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus*. *Am J Clin Nutr* 2003;78:858S-64S.
 16. American Diabetes Association. *Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2007;30:S48-65.
 17. Colombani PC. *Glycemic index and load-dynamic dietary guidelines in the context of diseases*. *Physiol Behav* 2004;83:603-10.
 18. Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. *Nutritional management in children and adolescents with diabetes*. *Pediatr Diabetes* 2009;10(suppl. 12):100-17.
 19. Kawamura T. *The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes*. *Pediatr Diabetes* 2007;8(suppl. 6):57-62.
 20. Jovanović L. *Intensified Insulin Delivery-Course Syllabus*. San Diego, CA, 2005. Jacksonville, FL: American Association of Clinical Endocrinology, 2005.
 21. Franc S, Dardari D, Boucherie B, Riveline JP, Biedzinski M, Petit C et al. *Real-life application and validation of flexible intensive insulin-therapy algorithms in type 1 diabetes patients*. *Diabetes Metab* 2009;35:463-8.
 22. Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, Bonfanti R, Iafusco D, Lombardo F et al. *Insulin pump therapy management in very young children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion*. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:707-9.
 23. 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;5:365-9.
 24. Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, Szalecki M, Sieradzki J. *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;36:1112-6.
 25. Shashaj B, Busetto E, Sulli N. *Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)*. *Diabet Med* 2008;25:1036-42.
 26. 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.
 27. Glaser NS, Iden SB, Green-Burgeson D, Bennett C, Hood-Johnson K, Styne DM et al. *Benefits of an insulin dosage calculation device for adolescents with type 1 diabetes mellitus*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1641-51.
 28. Zisser H, Wagner R, Pleus S, Haug C, Jendrike N, Parkin C et al. *A head-to-head-to-head comparison of three bolus calculators in subjects with type 1 diabetes*. European Association for the Study of Diabetes, Annual Meeting 2010.
 29. Rabbone I, Ignaccolo MG, Gioia E, Tuli G, Sicignano S, Bertello MC et al. *Carbohydrate counting with bolus calculator in T1DM children on MDI therapy*. The 4th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, 2011.