

# Teknologiske behandlingsværktøjer til diabetes

Kirsten Nørgaard & Signe Schmidt

## STATUSARTIKEL

Endokrinologisk Klinik,  
Medicinsk Enhed,  
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2016;178:V08160552

Nærnormalisering af blodglukoseværdier (BG) er vigtig for diabetespatienter, da det reducerer risikoen for udvikling af diabetiske senkomplikationer. Frem til slutningen af 1970'erne var måling af glukoseudskillelsen i urinen den eneste metode til hjemmemonitorering af BG. Insulin blev injiceret i faste doser til bestemte tidspunkter ved brug af flergangssprøjter, der blev holdt rene ved desinfektion med sprit og kogning. Patienterne måtte tilpasse måltider og aktivitetsniveau til de ordinerede insulin doser.

I de seneste årtier er der sket en stor udvikling inden for teknologiske behandlingsværktøjer til diabetes. Med stadig mere brugervenlige apparater til BG-monitorering og insulin dosering kan de fleste patienter med diabetes i dag tilpasse behandlingen til deres livsstil. Endvidere giver computerprogrammer til aflæsning og visualisering af de mange data, som apparaterne opsamler, diabetesbehandlere bedre mulighed for at yde vejledning.

Behandlingsmålet for de fleste med type 1-diabetes (T1D) og type 2-diabetes (T2D) er et niveau af glykeret hæmoglobin ( $HbA_{1c}$ )  $\leq 7,0\%$  ( $\leq 53$  mmol/mol) [1, 2]. Knap 25% af patienterne med T1D og godt 25% af patienterne med T2D, der behandles på hospitalerne, opnår dette mål [3]. Det gennemsnitlige  $HbA_{1c}$ -niveau er faldet over tid, men der er stadig plads til forbedringer [3, 4]. For begge diabetestyper er forekomsten af svær hypoglykæmi fortsat uacceptabel høj [5, 6].

Med denne artikel ønsker vi at give et overblik over de teknologiske diabetesbehandlingsværktøjer, der p.t. er tilgængelige på det danske marked. Vi håber, at vi hermed kan bidrage til, at det rette værktøj når den rette patient, således at BG-kontrol og livskvalitet så vidt muligt optimeres.

## GLUKOSEMONITORERINGSVÆRKTØJER

### Blodglukoseapparater

De første BG-apparater var store, unøjagtige, tidskrævende og krævede brug af vat og skylleflasker. Nutidens små BG-apparater er enkle at håndtere og leverer nøjagtige resultater inden for 5-10 sekunder. Et bredt udbud er markedsført i Danmark.

Selvmonitorering af BG (SMBG) er en hjørnesten i behandlingen af T1D, idet tæt korrelation mellem antal daglige BG-målinger og  $HbA_{1c}$ -niveau er påvist [7]. Således anbefales patienter med T1D at udføre SMBG 3-4 gange dagligt, og i mange tilfælde langt oftere [1, 2]. For patienter med T2D er evidensen for SMBG om-diskuteret. Nyere litteratur støtter dog regelmæssig brug af SMBG, også hos ikkeinsulinbehandlede [8]. For begge diabetestyper gælder, at nødvendigheden af daglig SMBG afhænger af patientens forudsætninger for at anvende målingerne til selvstændig justering af insulin, mad og motion. Er forudsætningerne ikke til stede, hvilket de bør være hos de fleste, der er i insulinbehandling, synes SMBG kun at være nødvendigt forud for behandlerbesøg. BG-apparater og teststrimler betales af kommunerne. For insulinbehandlede er der ikke restriktioner på antal teststrimler. Patienter, der har T2D og er i anden antidiabetisk behandling, kan få 150 teststrimler årligt.

### Kontinuerlige glukosemålere

Kontinuerlige glukosemålere (*continuous glucose monitoring* (CGM)) blev lanceret i 2000. Første generation af teknologien var begrænset af unøjagtige målinger og smertefuld indsætning af en relativt tyk sensornål. Dette bidrog til, at mange, især børn, fravalgte CGM. De nuværende apparater er væsentlig mere præcise og brugervenlige.

CGM fungerer ved, at en sensor, der er indført i underhuden, registrerer vævsvæskens glukosekoncentration, som omsættes til BG. Værdierne transmitteres kontinuerligt til en monitor, hvor de aktuelle og de seneste døgn BG kan ses (monitor kan være selvstændig, en insulinpumpe og fra efteråret 2016 en smartphone). Der er 5-15 minutters forsinkelse mellem vævsglukose og BG [9]. Dette bidrager til unøjagtighed, hvis BG fluktuerer, men er uden betydning ved stabile BG. Sensoren skiftes hver 6.-7. dag og kalibreres 1-2 gange dagligt. Karakteristika for de enkelte CGM fremgår af **Tabel 1**. Alle CGM kan afgive alarmer ved høj, lav og

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Et bredt sortiment af teknologiske behandlingsværktøjer til optimering af blodglukosekontrollen er udviklet til patienter med diabetes.
- ▶ Udvælgelse af værktøj skal ske med udgangspunkt i patientens ressourcer og behandler-teamets viden og erfaring.
- ▶ Brug af teknologiske behandlingsværktøjer kan forbedre diabetesbehandlingen og livskvaliteten for patienter med type 1- eller type 2-diabetes.

TABEL 1

Oversigt over flashglukosemålere (FGM), kontinuerlige glukosemålere (CGM) og insulinpumper, der er markedsført i Danmark.

Produktklasse	Producent/forhandler	Produktnavn	Specifikke funktioner
FGM	Abbott Diabetes Care/samme	Freestyle Libre Flash	Selvstændig monitor Integreret blodglukosemåler
CGM	Abbott Diabetes Care/samme	Freestyle Navigator II	Selvstændig monitor Integreret blodglukosemåler
	Dexcom/NordicInfu Care	Dexcom G4 PLATINUM	Selvstændig monitor eller monitorering af data på smartphone: kun i Dexcom G5, forventes i Danmark ca. januar 2017
	Medtronic/samme	Guardian Connect	Selvstændig monitor eller monitorering af data på smartphone: forventes i Danmark ca. efterår 2016
Insulinpumper	Animas/Rubin Medical	Animas Vibe	Forbundet til kroppen via infusionsslange Vandtæt Kan fungere som monitor for Dexcom-CGM
	Medtronic/samme	Paradigm 515/715	Forbundet til kroppen via infusionsslange
	Medtronic/samme	Paradigm 522/722	Forbundet til kroppen via infusionsslange Kan fungere som monitor for Medtronic-CGM
	Medtronic/samme	MiniMed Veo	Forbundet til kroppen via infusionsslange Kan fungere som monitor for Medtronic-CGM og afbryde insulininfusionen i 120 min ved lave CGM-værdier
	Medtronic/samme	MiniMed 640G	Forbundet til kroppen via infusionsslange Kan fungere som monitor for Medtronic-CGM og afbryde insulininfusion ved lave og prædikeret lave CGM-værdier og selv genoptage insulininfusionen, når CGM-værdierne tillader dette efter min. 30 og maks. 120 min
	OmniPod/Ypsomed	mylife OmniPod	Fæstnes direkte på huden Vandtæt Fjernbetjening
	Roche Diabetes Care/samme	Accu-Chek Combo	Forbundet til kroppen via infusionsslange Kan betjenes med fjernbetjening
	Roche Diabetes Care/samme	Accu-Chek Insight	Forbundet til kroppen via infusionsslange Kan betjenes med fjernbetjening Anvendes med fabriksfyldte insulinampuller: insulin aspart/NovoRapid Pump Cart

hurtigt skiftende BG. Generelt er CGM ikke godkendt til at danne grundlag for insulin dosering, fraset Dexcoms nye G5-version, hvor data af de europæiske myndigheder er godkendt til anvendelse uden BG-konfirmation [10].

Evidens for effekten af CGM er overbevisende ved T1D. I to nyligt publicerede metaanalyser har man påvist, at CGM sammenlignet med SMBG reducerer HbA<sub>1c</sub>-niveau med gennemsnitligt 0,4 procentpoint hos både voksne og børn [11, 12]. De tidligste CGM-studier viste ikke HbA<sub>1c</sub>-niveauforbedringer hos børn, nok primært fordi børn, som anført, var tilbøjelige til ikke at anvende CGM tilstrækkelig hyppigt. Gunstig effekt er til stede uanset HbA<sub>1c</sub>-niveau, dog profiterer de med højest HbA<sub>1c</sub>-niveau mest [12]. I flere studier er der opnået forbedringer i HbA<sub>1c</sub>-niveau samtidig med reduktion i mild hypoglykæmi. Der savnes store veludvalgte studier af brug af CGM ved T2D.

Sundhedsstyrelsen har vurderet, at CGM er et behandlingsredskab, hvorfor udgiften skal dækkes af regionerne. Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab har fastslået, at en bred vifte af pa-

tienter med T1D bør tilbydes behandlingen [1]. I flere regioner har man ikke afsat tilstrækkelige midler hertil. CGM-brug koster 2.100-2.900 kr. pr. måned (afhængig af monitor og type), herfra skal trækkes besparelse på SMBG.

### Flashglukosemålere

Flashglukosemåling (FGM) er et nyt glukosemonitorsprincip, som er blevet lanceret i Danmark i efteråret 2016. Som ved CGM indføres en sensor i underhuden, men der er ikke behov for daglige kalibreringer, og sensoren skiftes kun hver 14. dag. FGM er lige så nøjagtig som de bedste CGM-systemer og er godkendt til at danne grundlag for dosisbeslutninger, dog undtaget ved hypoglykæmi og ved hurtige svingninger i BG, hvor et kapillært BG bør måles [13]. Overførsel af de estimerede BG til monitoren sker ikke automatisk, men kun når monitoren føres hen over sensoren (evt. uden på tøjet). Modsat CGM afgiver FGM ikke alarmer ved høj og lav BG.

Et stort randomiseret multicenterstudie af seks måneders varighed viste, at patienter med T1D og lavt

HbA<sub>1c</sub>-niveau fik kortere tid i hypo- og hyperglykæmi ved brug af FGM end ved brug af SMBG [14].

FGM koster ca. 1.200 kr. pr. måned, og antallet af SMBG kan reduceres markant. Ved udarbejdelsen af denne artikel forelå der endnu ingen guidelines eller afgørelser om betalingsansvar.

### INSULINPUMPER

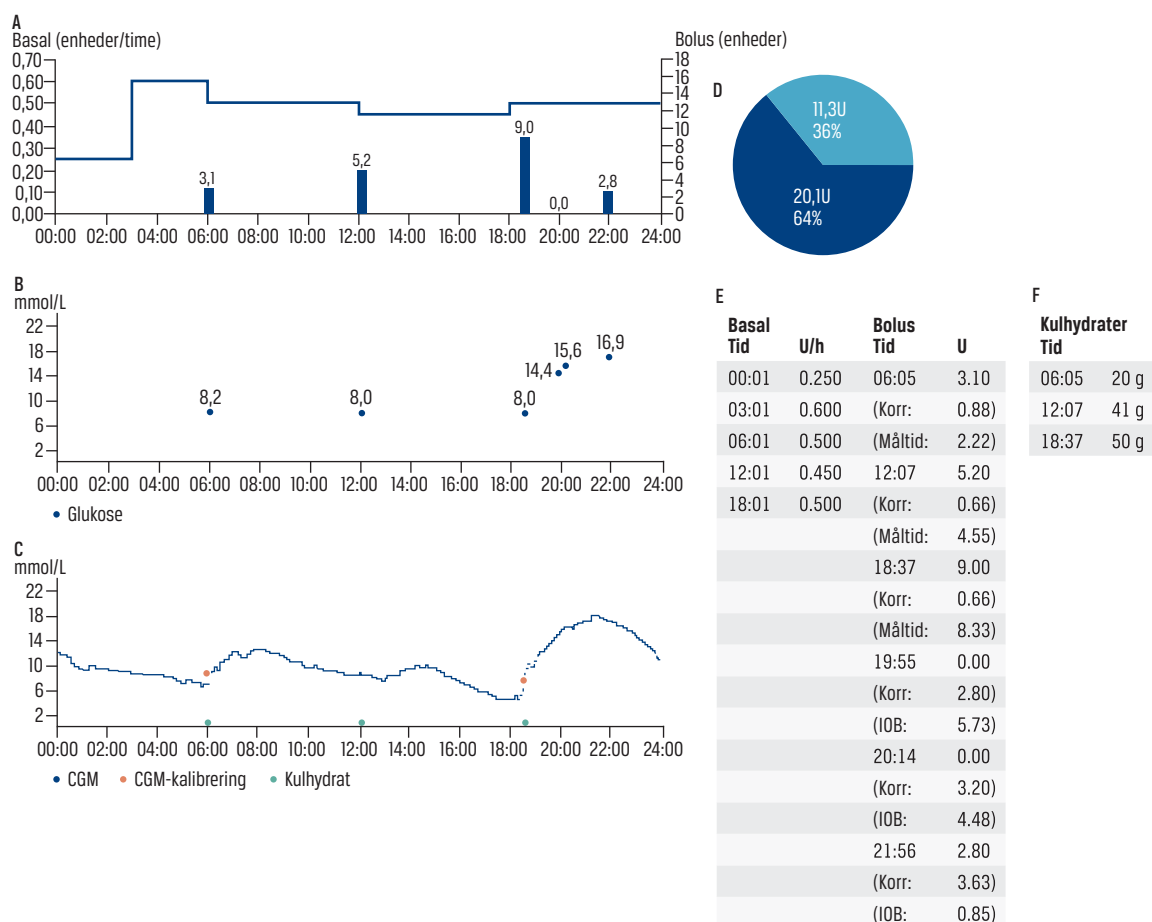
Insulinpumper har været anvendt i over 30 år. Pumperne, som har lommeformat, infunderer kontinuerligt hurtigtvirkende analoginsulin i individuelt tilpassede præprogrammerede doser. Ved måltider og ved høj BG skal patienten tage beslutning om størrelsen af insulinbolus og effektuere administration via pumpen. Nogle pumper kan kobles til CGM, og data vises i pumpens display. I enkelte pumper anvendes CGM-data til automatisk at stoppe insulininfusionen ved faldende og/eller lav CGM-værdi. Insulinpumper, der automatisk øger insulinindgiften ved høje CGM-værdier, er under udvikling, men endnu ikke markedsført. Specifikke funktioner for insulinpumperne på det danske marked er opsummeret i Tabel 1.

Man har i talrige studier dokumenteret klinisk relevant effekt af insulinpumpebehandling på HbA<sub>1c</sub>-niveau og hypoglykæmitilfælde hos patienter med T1D. Effekttørrelsen afhænger af patientpopulationen. I metaanalyser er der rapporteret om reduktioner af HbA<sub>1c</sub>-niveau på 0,3-1,2 procentpoint, reduktion af svær hypoglykæmi med en faktor 5 og bedring af sygdomsrelateret livskvalitet [15-17]. Endvidere viste et stort svensk registerstudie, at patienter, der havde T1D og var i insulinpumpebehandling, på trods af, at de havde samme HbA<sub>1c</sub>-niveau som penbehandlede, havde ca. 40% reduktion i fatal hjerte-kar-sygdom efter justering for konfoundere [18]. Forekomsten af diabetisk ketoacidose var tidligere øget ved insulinpumpebrug, men er det ikke længere, formentlig fordi man i undersøgelsen har fokus på risikoen [19]. Ved brug af CGM kombineret med en insulinpumpe, som reducerer insulininfusionen ved lave CGM-værdier, kan forekomsten af både mild og svær hypoglykæmi reduceres [20, 21].

Der er kun publiceret få studier af effekten af insulinpumpebehandling ved T2D. Senest viste et stort randomiseret seksmånedersstudie med dysregulerede

**FIGUR 1**

Eksempler på datarapport for en enkelt dag i Diasend. Patienten anvender insulinpumpe og kontinuerlig glukosemåler (CGM). I (A) ses insulinpumpens basalrate og bolusinsulin, i (B) blodglukoseværdier og i (C) CGM-kurven med markering for måltider. I (D) ses insulinpumpens indstillinger, i (E) de enkelte insulinbolusser og i (F) måltidernes kulhydratindhold.



patienter med T2D, at  $HbA_{1c}$ -niveauet faldt 1,1 procentpoint i den pumpebehandlede gruppe mod kun 0,4 procentpoint i den penbehandlede kontrolgruppe. Faldet var fastholdt efter 12 måneders behandling [22]. Det anslås, at ca. 50% af børn og 10% af voksne med T1D i Danmark behandles med insulinpumpe, i alt ca. 6.000. Trods relativt snævre indikationer burde flere voksne med T1D være kandidater til behandlingen jf. de nationale retningslinjer, som også angiver kriterier for pumpeophør [3, 23]. I retningslinjerne fra 2012 anbefaler man ikke insulinpumpebrug til patienter med T2D.

Det koster 1.400-1.700 kr. pr. måned at bruge insulinpumpe. Ved samtidig brug af insulinpumpe og CGM er den samlede månedlige udgift 3.500-3.900 kr.

Behandlingen varetages af hospitalerne, og udgifterne dækkes af regionerne.

### BOLUSBEREGNINGSVÆRKTØJER

Patienter, der har T1D og T2D og følger et fleksibelt behandlingsregime med insulinpen eller -pumpe, må afpasse hver enkelt insulinbolus (måltids- og korrektionsinsulin) til BG, fødeindtag, fysisk aktivitet m.m. Nogle patienter afgør størrelsen af insulinbolus på baggrund af tidligere erfaringer, mens andre beregner sig frem til størrelsen af insulinbolus. Bolusberegning er bevist at være effektiv, men regnestykkerne kan hurtigt blive relativt komplekse, hvorfor patienterne med fordel kan benytte et bolusberegningsværktøj [24-26]. Alle insulinpumper på det danske marked har indbyggede bolusberegnere. Penbehandlede patienter skal derimod have et apparat specifikt til formålet, eller de kan vælge at anvende en af mange smartphone-apps til bolusberegning.

Gennem de seneste fem år er et stigende antal danske patienter med penbehandlet T1D begyndt at bruge et kombineret BG- og bolusberegningsapparat (Accu-Chek Aviva Expert; Roche Diabetes Care). Der er efterhånden solid evidens for, at denne bolusberegner forbedrer brugernes BG-kontrol og behandlingstilfredshed [27-29]. Man har kun i et fåtal af studier undersøgt effekten af bolusberegnere, der er integreret i insulinpumper, samt apps til bolusberegning, og ingen af studierne har haft en sufficient størrelse og varighed til, at endelige konklusioner kan drages [24].

I danske og internationale retningslinjer anbefaler man bolusberegning til patienter med T1D [1, 2]. Der er ingen retningslinjer herom for T2D. Ved valg af bolusberegner skal patient og behandler være opmærksomme på, at bolusberegnere i insulinpumper samt førnævnte kombinerede BG- og bolusberegningsapparat er underlagt kontrol af myndighederne, hvorimod der p.t. ikke er krav til kvalitet af og sikkerhed for apps til bolusberegning [30].

Det kombinerede BG- og bolusberegningsapparat udleveres af producenten uden beregning, mens kom-

**FIGUR 2**

Teknologiske behandlingsværktøjer. A. Øverste række fra venstre: Animas-insulinpumpe og Roche Insight-insulinpumpe. Nederste række fra venstre: Omnipod-insulinpumpe, Medtronic 640G-insulinpumpe og fjernbetjening til Roche Insight-insulinpumpe. B. Til venstre de tre *stand-alone* systemer til kontinuerlig glukosemåling Navigator, Guardian og Dexcom. I midten Abbotts flashglukosemåler med en 14-dagssensor. Øverst til højre bolusberegnere fra Roche og nederst to tilfældigt udvalgte apparater til måling af blodglukoseværdier.



munerne betaler de påkrævede teststrimler. Apps til smartphones er omfattet af egenbetaling.

### AFLÆSNINGSPROGRAMMER

Med alle omtalte behandlingsværktøjer følger et computerprogram til aflæsning, bearbejdning og visualisering af de opsamlede data. Hver apparatproducent har udviklet sit eget program, hvilket betyder, at den enkelte behandler skal være fortrolig med et stort antal aflæsningsprogrammer for at kunne vejlede samtlige patienter. Et alternativ til denne næsten umulige opgave

er Diasendsystemet (Figur 1), som muliggør datahåndtering for alle ovenfor beskrevne behandlingsværktøjer fraset apparater fra Medtronic (Figur 2). Således behøver diabetesbehandleren kun at anvende to systemer, dvs. Diasend og Medtronic CareLink-system.

### PERSPEKTIVERING

Markedet for teknologiske behandlingsværktøjer til diabetes er i vækst. Alle, der behandler diabetes, bør imidlertid være bekendte med de enkelte systemers karakteristika, således at de kan vejlede patienterne i valg og brug af værktøjerne. Generelt er interessen for diabetesteknologier stor. Behandlere og patienter skal dog være bevidste om, at ingen apparater udøver passiv effekt. Det kræver stort og vedholdende arbejde fra begge parter at få udbytte af behandlingsværktøjerne. Motiverede patienter kan utvivlsomt opnå størst effekt, mens enkelte patienter mangler de fornødne ressourcer til at implementere værktøjerne i diabetesbehandlingen.

Udvikling og lancering af diabetesteknologi går oftest forud for bevist evidens for effekt. Derfor kan diabetesbehandleren stå over for et relevant og presserende ønske fra patienten om brug af et behandlingsværktøj, uden at der fra offentlig side kan ydes tilskud til behandlingsudgiften. En evidensbaseret tilgang til tilskud er naturligvis nødvendig, men når evidensen foreligger, må kommuner og regioner prioritere at tilbyde patienterne den teknologi, der i videst udstrækning optimerer HbA<sub>1c</sub>-niveauet, reducerer tilfælde af hypoglykæmi og ikke mindst bidrager til god livskvalitet.

### SUMMARY

Kirsten Nørgaard & Signe Schmidt:

The field of technologies for diabetes treatment  
Ugeskr Læger 2016;178:V08160552

The field of diabetes technologies is growing exponentially. In this article we provide an overview of technologies for blood glucose monitoring and insulin administration along with computer programmes for data download and visualization currently available in Denmark. In addition, we summarize evidence of technology effects as well as local treatment guidelines and reimbursement rules.

**KORRESPONDANCE:** Kirsten Nørgaard.  
E-mail: kirsten.noergaard@hvh.regionh.dk

**ANTAGET:** 28. september 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 12. december 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Endokrinologisk Selskabs hjemmeside med nationale diabetesrapporter. [www.endocrinology.dk/index.php/nationale-rapporter-om-endokrinologiske-emner/1-diabetes-mellitus](http://www.endocrinology.dk/index.php/nationale-rapporter-om-endokrinologiske-emner/1-diabetes-mellitus) (8. aug 2016).
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S1-S112.
3. Årsrapport fra RKPP med landsdækkende resultater for diabetesbehandling. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/kroniske-sygdomme/diabetes/> (8. aug 2016).
4. Nørgaard K. A nationwide study of continuous subcutaneous insulin infusion in Denmark. *Diabet Med* 2003;20:307-11.

5. Kristensen PL, Hansen LS, Jespersen MJ et al. Insulin analogues and severe hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:17-23.
6. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1583-91.
7. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM 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.
8. Breland JY, McAndrew LM, Burns E et al. Using the Common Sense Model of Self-regulation to review the effects of self-monitoring of blood glucose on glycemic control for non-insulin-treated adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2013;39:541-59.
9. Scuffi C, Lucarelli F, Valgimigli F. Minimizing the impact of time lag variability on accuracy evaluation of continuous glucose monitoring systems. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:1383-91.
10. FDA Advisory Panel votes to recommend non-adjunctive use of Dexcom G5 Mobile CGM. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:512-6.
11. Floyd B, Chandra P, Hall S et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:1094-102.
12. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011;343:d3805.
13. Bonora B, Maran A, Ciciliot S et al. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest* 10. jun 2016 (e-pub ahead of print).
14. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;16:1-10.
15. Weissberg-Benchell. Insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2003;26:1079-87.
16. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008;25:765-74.
17. Misso ML, Egberts KJ, Page M et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev* 2010;1:CD005103.
18. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015;350:h3234.
19. Realsen J, Goettle H, Chase P. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care. *Diabetes Technol Ther* 2012;12:1149-54.
20. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F et al. Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. *Diabetes Care* 2015;38:1197-204.
21. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-7.
22. Aronson R, Reznik Y, Conget I et al. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the Opt2mise randomized trial. *Diabet Obes Metab* 2016;18:500-7.
23. Notat vedrørende behandling med insulinpumper. Sundhedsstyrelsen, 2012. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sygdom-og-behandling/kronisk-sygdom/diabetes/~/media/214EBAFC21144A473F91E044763662.ashx> (8. aug 2016).
24. Schmidt S, Nørgaard K. Bolus calculators. *J Diabetes Sci Technol* 2015;8:1035-41.
25. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:133-40.
26. Schmidt S, Schelde B, Nørgaard K. Effects of advanced carbohydrate counting in patients with Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2014;31:886-96.
27. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N 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.
28. Meldgaard M, Damm-Frydenberg C, Vesth U et al. Use of advanced carbohydrate counting and an automated bolus calculator in clinical practice: the BolusCal training concept. *Int Diabetes Nurs* 2015;12:8-13.
29. Ziegler R, Cavan DA, Cranston I et al. Use of an insulin bolus advisor improves glycemic control in multiple daily insulin injection (MDI) therapy patients with suboptimal glycemia control. *Diabetes Care* 2013;36:1-7.
30. Huckvale K, Adomaviciute S, Prieto JT et al. Smartphone apps for calculating insulin dose: a systematic assessment. *BMC Med* 2015;13:106.