

ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

डायबिटीज़ से ग्रसित बच्चों और किशोरों में इंसुलिन उपचार

Eda Cengiz¹ | Thomas Danne² | Tariq Ahmad³ | Ahila Ayyavoo⁴ | David Beran⁵ | Sarah Ehtisham⁶ | Jan Fairchild⁷ | Przemyslaw Jarosz-Chobot⁸ | Sze May Ng^{9,10} | Megan Paterson¹¹ | Ethel Codner¹²

¹University of California San Francisco (UCSF) Pediatric Diabetes Program, UCSF School of Medicine, San Francisco, CA, USA

²Auf Der Bult, Diabetes Center for Children and Adolescents, Hannover, Germany

³Pediatric Endocrinology, UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, CA, USA

⁴GKNM Hospital, Coimbatore, India.

⁵Division of Tropical and Humanitarian Medicine, Faculty of Medicine University of Geneva and Geneva University Hospitals, Faculty of Medicine Diabetes Centre, Geneva, Switzerland

⁶Mediclinic City Hospital, Dubai, UAE

⁷Department of Endocrinology and Diabetes, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia

⁸Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

⁹Paediatric Department, Southport and Ormskirk NHS Trust, Southport, UK

¹⁰Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

¹¹John Hunter Children's Hospital, HRMC NSW, Australia

¹²Institute of Maternal and Child Research (IDIMI), School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

संबंधित लेखक: Eda Cengiz, MD, MHS, FAAP, Professor of Pediatrics, UCSF Benioff Professor in Children's Health, Director, Pediatric Diabetes Program, University of California San Francisco School of Medicine, 1500 Owens St. Suite 300, San Francisco, CA 94158, Email: Eda.Cengiz@ucsf.edu

कीवर्ड: टाइप 1 डायबिटीज़, इंसुलिन, बच्चे, किशोर

1. नया या अलग क्या है

- नए बोलस और बेसल इंसुलिन फॉर्मूलेशन सहित अपडेट किए गए इंसुलिन उपचार अनुभाग।
- गहन इंसुलिन उपचार के सिद्धांतों पर परिशोधित सिफारिशें।
- बाल डायबिटीज़ विज्ञान में इंसुलिन थेरेपी के लिए नए इंसुलिन एनालॉग, बायोसिमिलर और डायबिटीज़ प्रौद्योगिकी उपकरणों की भूमिका और औचित्य की समीक्षा।
- इंसुलिन तक पहुंच और वहनीयता के संबंध में अहम विचार।

2. अधिशासी सारांश और अनुशंसाएं

- चयापचय अपघटन और मधुमेह कीटोएसिडोसिस (DKA) को रोकने के लिए निदान के बाद जितनी जल्दी हो सके इंसुलिन उपचार शुरू किया जाना चाहिए (यदि कीटोनुरिया पाया जाता है, तो आम तौर पर 6 घंटे में किया जाना चाहिए)। **A**

- बेसल और प्राडियल इंसुलिन को बदलने पर कई दैनिक इंजेक्शन या पम्प थेरेपी के संयोजन से दिया जाने वाला गहन इंसुलिन रेजिमेंस सभी आयु समूहों के बच्चों में डायबिटीज़ के उपचार के लिए गोल्ड स्टैंडर्ड बन गए हैं। **E**
- इष्टतम ग्लाइसीमिक लक्ष्यों को प्राप्त करने के लिए इंसुलिन थेरेपी को वैयक्तिकृत किया जाना चाहिए, ताकि डायबिटीज़ की जटिलताओं को कम किया जा सके। **E**
- गहन इंसुलिन उपचार के माध्यम से ग्लाइसीमिक लक्ष्यों को पाना और सुधारना निर्णायक रूप से किशोरों और वयस्कों में डायबिटीज़ की जटिलताओं, सह-रुग्णता और मृत्यु दर को कम करने के लिए दिखाया गया है। **A** यह मानने का कोई कारण नहीं है कि छोटे बच्चों में भी ऐसा नहीं होता। **E**
- सभी आयु समूहों में, जितना संभव हो सके शारीरिक इंसुलिन प्रतिस्थापन के करीब और स्थानीय रूप से उपलब्ध बेसल और प्राडियल इंसुलिन का उपयोग करके इष्टतम ग्लाइसीमिक नियंत्रण होना चाहिए। **A**
- इंसुलिन रेजिमेन की परवाह किए बिना बच्चे और परिवार की उम्र, परिपक्वता और व्यक्तिगत जरूरतों के लिए उपयुक्त व्यापक शिक्षा के माध्यम से इंसुलिन उपचार का समर्थन किया जाना चाहिए। **A**
- भोजन के ग्लाइसीमिक प्रभाव से मिलान करने की कोशिश करते हुए बेसल

- आवश्यकताओं और बोलस प्रांडियल इंसुलिन को कवर करने के लिए 24 घंटे के दौरान उचित इंसुलिन खुराक का लक्ष्य रखें। **E**
- प्रत्येक भोजन से पहले प्रांडियल इंसुलिन देना भोजन के बाद के इंजेक्शन से बेहतर है और यदि संभव हो तो इसे प्राथमिकता दी जाती है। **C**
 - अलग-अलग व्यक्तियों को रोज़ाना दी जाने वाली इंसुलिन की खुराक अलग-अलग होती है और समय के साथ बदलती है। इसलिए इसकी नियमित समीक्षा और फिर से आकलन की ज़रूरत पड़ती है। **E**
 - पूरे दिन किया जाने वाला इंसुलिन खुराक का वितरण काफी व्यक्तिगत भिन्नता प्रदर्शित करता है। इंसुलिन थेरेपी के तरीके के बावजूद, रक्त ग्लूकोज़ के स्तर (BGL) के रोज़ाना के पैटर्न की बुनियाद पर खुराक को सैकेंडियन भिन्नता के अनुकूल बनाया जाना चाहिए। **B**
 - डायबिटीज़ हाइपरग्लेसीमिया और कीटोसिस आपातकालीन स्थितियों की रोकथाम और प्रबंधन के लिए सभी युवाओं पर तेजी से काम करने वाला या नियमित इंसुलिन उपलब्ध होना चाहिए। **E**
 - यह ज़रूरी है कि अतिरिक्त इंसुलिन की कुछ आपूर्ति सभी बच्चों और किशोरों के लिए आसानी से उपलब्ध होनी चाहिए ताकि बिना किसी बाधा के आपूर्ति हो सके। **E**
 - बच्चों और किशोरों को दिन के किसी विशेष समय में एक ही क्षेत्र (पेट, जांघ, नितंब, हाथ) में लगातार इंजेक्शन लगवाने के लिए प्रोत्साहित किया जाना चाहिए, लेकिन लाइपोहाइपरट्रोफी को रोकने के लिए एक ही जगह पर बार-बार इंजेक्शन लगाने से बचना चाहिए। **B**
 - इंसुलिन को इंसुलिन सीरिज या अन्य इंजेक्शन उपकरणों द्वारा उपयोग किए जाने वाले इंसुलिन के प्रकार और एकाग्रता के लिए कैलिब्रेट किए जाने की ज़रूरत पड़ती है। **E**
 - उचित इंसुलिन वितरण सुनिश्चित करने के लिए साइट प्रतिक्रियाओं, इंजेक्शन तकनीक और कौशल के लिए इंजेक्शन साइटों की नियमित जांच माता-पिता, देखभाल प्रदाताओं और स्वास्थ्य पेशेवरों की जिम्मेदारी बनी हुई है। **E**
 - स्वास्थ्य देखभाल पेशेवरों की जिम्मेदारी है कि वे माता-पिता, अन्य देखभाल प्रदाताओं और युवाओं को इंसुलिन थेरेपी के सुरक्षित और असरदार समायोजन की सलाह दें। इस प्रशिक्षण के लिए नियमित समीक्षा, पैटर्न पहचान, पुनर्मूल्यांकन और सुदृढ़ीकरण की ज़रूरत पड़ती है। **E**

3. परिचय

1921 में डायबिटीज़ के लिए इंसुलिन खोज के बाद से यह मुख्य जीवन रक्षक उपचार रहा है। लैंडमार्क डायबिटीज़ कंट्रोल एंड कॉम्प्लीकेशंस ट्रायल के परिणामों के आधार पर टाइप 1 डायबिटीज़ (T1D) के उपचार के लक्ष्य के रूप में नॉर्मोग्लाइसीमिया को सुस्थित किया गया है। DCCT और इसके अनुवर्ती अध्ययन बहुव्यापक रोग-विज्ञान में डायबिटीज़ व्यवधान और जटिलताओं का अध्ययन (EDIC) करने से यह पृष्टि हुई कि गहन इंसुलिन थेरेपी और व्यापक समर्थन और शिक्षा के माध्यम से दीर्घकालिक ग्लूकोज़ नियंत्रण में सुधार T1D, किशोरों और वयस्कों में जटिलताओं को कम कर सकता है और मौजूदा जटिलताओं की प्रगति में देरी कर सकता है।¹

इंसुलिन उपचार में महत्वपूर्ण प्रगति के बावजूद, इंसुलिन का नैदानिक उपयोग उल्लेखनीय रूप से जटिल है और इष्टतम ग्लाइसीमिक नियंत्रण हासिल करना और बनाए रखना चुनौतीपूर्ण हो सकता है। खास तौर पर T1D वाले बच्चों और किशोरों के लिए, शायद ही कभी एक सुसंगत उपचार योजना होती है जो हमेशा सभी पर लागू हो। बचपन और किशोरावस्था के दौरान वृद्धि, विकास, हार्मोनल बदलावों की गतिशील प्रकृति को देखते हुए T1D वाले बच्चों और किशोरों की इंसुलिन की आवश्यकता कभी भी स्थिर नहीं होती, जिसके लिए बार-बार खुराक को समायोजित करने की ज़रूरत पड़ती है। परिणामस्वरूप, T1D वाले युवाओं को इष्टतम ग्लाइसीमिक नियंत्रण बनाए रखने और दैनिक

जीवन के कई व्यवधानों से निपटने के लिए एक अनुकूलित, अत्यधिक गतिशील और आकर्षक प्रणाली की ज़रूरत पड़ती है।

बहिर्जात इंसुलिन क्रियान्वयन इष्टतम ग्लाइसीमिक नियंत्रण पाने के लिए आदर्श इंसुलिन उपचार माना जाता है, जो अग्राशयी β -कोशिकाओं द्वारा इंसुलिन स्राव के शारीरिक पैटर्न को जितना संभव हो सके बारीकी से दोहराता है। इंसुलिन स्राव के फिजियोलॉजी में एक बेसल और एक प्रांडियल पैटर्न शामिल है।² स्वस्थ अग्राशयी β -कोशिका भोजन के साथ निरंतर बेसल (निम्न स्तर) इंसुलिन और एक वृद्धिशील भोजन के बाद (उच्च स्तर) इंसुलिन स्रावित करती है, ताकि BGL को सीमित दायरे में नियंत्रित किया जा सके।² बाल चिकित्सा इंसुलिन उपचार के मूल सिद्धांत बेसल इंसुलिन और प्रांडियल इंसुलिन स्राव के इस पैटर्न को दोहराने का प्रयास करते हैं। उपचार के इस दृष्टिकोण को बेसल-बोलस इंसुलिन या एक से अधिक दैनिक इंसुलिन इंजेक्शन (MDI) के तौर पर भी जाना जाता है। इस प्रकार के उपचार से आंशिक तौर पर अनुकूल चर और कभी-कभी अप्रत्याशित खाने के पैटर्न द्वारा डायबिटीज़ से ग्रसित लोगों की रोज़मर्रा की जिंदगी में अधिक लचीलापन आता है। इसके अलावा, यादृच्छिक परीक्षणों में, दो बार दैनिक इंसुलिन उपचार की तुलना में या तो इंसुलिन इंजेक्शन या पम्प उपचार द्वारा MDI रेजिमेंस का उपयोग करने से बेहतर BG नियंत्रण पाया गया है।^{1,3}

डायबिटीज़ वाले युवाओं में इष्टतम BG नियंत्रण बनाए रखने के लिए, अक्सर भोजन से पहले और सोने से पहले तीव्र, शॉर्ट, इंटरमीडिएट या दीर्घकालिक काम करने वाले इंसुलिन के संयोजन का उपयोग करके इंसुलिन के कई दैनिक इंजेक्शन की ज़रूरत पड़ती है। इंसुलिन पम्प उपचार एक अन्य प्रकार का बेसल-बोलस इंसुलिन उपचार है, जिसका इस्तेमाल अक्सर बच्चों में किया जाता है। एक ही देश के दो क्षेत्रों कुछ भिन्नता के होने साथ ही साथ बाल रोग विशेषज्ञों के बीच इंसुलिन के नियमों में कुछ भिन्नता होती है, जिसे नए इंसुलिन फॉर्मूलेशन की उपलब्धता, लागत या बीमा कवरेज या डायबिटीज़ वाले व्यक्ति या उनकी संबंधित डायबिटीज़ टीम की व्यक्तिगत पसंद और अनुभव के कारण समझाया जा सकता है।

इन सालों के दौरान इंसुलिन फॉर्मूलेशन के विकास ने डायबिटीज़ वाले युवाओं की अनूठी ज़रूरतों के लिए उपचार के विकल्पों का विस्तार किया है। नए इंसुलिन एनालॉग्स और डायबिटीज़ प्रोद्योगिकी उपकरणों ने पिछले कुछ दशकों के दौरान इंसुलिन उपचार को बदल दिया है। DCCT के दौरान, उपयोग किए जाने वाले नियमित और NPH/अल्ट्रालेंट इंसुलिन को कई देशों में नई पीढ़ी के इंसुलिन फॉर्मूलेशन से बदला गया है। तीव्र-क्रियाशील और दीर्घकालिक-क्रियाशील इंसुलिन एनालॉग्स को अधिक शारीरिक इंसुलिन प्रोफाइल देने के लिए विकसित किया गया था।

नए इंसुलिन की उपलब्धता और नई तकनीक के इस्तेमाल से डायबिटीज़ के प्रबंधन में सुधार हुआ है। DCCT के दौरान, गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का जोखिम बढ़ने से गहन चिकित्सा पर प्रतिकूल असर पड़ा था।¹ DCCT के अनुभव के विपरीत, हालिया बड़े डायबिटीज़ रजिस्ट्री अध्ययनों में साफ़ तौर पर T1D से ग्रसित लोगों में कम अहम होने वाले ग्लाइसीमिक लक्ष्यों या गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के घटते संबंध को दिखाया है।⁴ दूसरी ओर, विकासशील मस्तिष्क पर हाइपरग्लेसीमिया का जानलेवा असर हाइपरग्लाइसीमिया और हाइपोग्लाइसीमिया दोनों को नियंत्रित करने के महत्व से जुड़ा हुआ है और इस पर रोशनी डालता है।⁵

4. इंसुलिन फॉर्मूलेशन

इंसुलिन फॉर्मूलेशन (बाल चिकित्सा उपयोग के लिए स्वीकृत) तालिका 1 में सूचीबद्ध हैं और इन्हें तीन प्रमुख समूहों में वर्गीकृत किया गया है, जैसे कि प्रांडियल, इंटरमीडिएट-क्रियाशील और बेसल दीर्घकालिक-क्रियाशील इंसुलिन। सामान्य तौर पर, प्रांडियल इंसुलिन में तेजी से काम करने वाले इंसुलिन होते हैं

जो भोजन से पहले बोलस इंजेक्शन या इंसुलिन पम्प में उपयोग के लिए होते हैं। बेसल इंसुलिन लंबे समय तक काम करने वाले इंसुलिन होते हैं जिन्हें दिन में केवल एक या दो बार दिया जाना चाहिए।

4.1 प्रांडियल इंसुलिन

प्रांडियल इंसुलिन बोलस, भोजन की प्रत्युत्तर में अंतर्जात इंसुलिन स्राव को कॉपी करने का प्रयास करते हैं। β -सेल आम तौर पर भोजन के सेवन के प्रत्युत्तर में

तालिका 1. इंसुलिन की तैयारी के प्रकार (बाल चिकित्सा में स्वीकृत) और त्वचा के नीचे (s.c.) प्रशासन के लिए एक्शन प्रोफाइल।

इंसुलिन का प्रकार	कार्रवाई की शुरुआत (h)	अधिकतम गतिविधि (h)	कार्रवाई की अवधि (h)
प्रांडियल इंसुलिन			
अति-तीव्र-क्रियाशील एनालॉग (तीव्र एस्पार्ट)	0.1-0.2	1-3	3-5
अति तीव्र-क्रियाशील एनालॉग्स (एस्पार्ट, ग्लुलिसिन और लिस्प्रो***)	0.15-0.35	1-3	3-5
नियमित/घुलनशील (लघु क्रियाशील)	0.5-1	2-4	5-8
मध्यवर्ती क्रियाशील इंसुलिन			
NPH*	2-4	4-12	12-24**
लम्बे समय तक-क्रियाशील एनालॉग			
ग्लार्गिन***	2-4	8-12	22-24**
डिटैमिर	1-2	4-7	20-24**
ग्लार्गिन U300	2-6	न्यूनतम शिखर	30-36
डिग्लुडेक	0.5-1.5	न्यूनतम शिखर	> 42

* NPH = न्यूट्रल प्रोटीनमाइन हेगडोर्न इंसुलिन; आइसोफेनइंसुलिन।

** कार्रवाई की अवधि कम हो सकती है।

*** बायोसिमिलर फॉर्मूलेशन कुछ देशों में स्वीकृत है।

फुटनोट: उपयोग किए जाने वाले सभी इंसुलिन का उत्पादन "अच्छी विनिर्माण प्रथा/अच्छी प्रयोगशाला प्रथा" स्थितियों के तहत किया जाना चाहिए। किसी विशिष्ट इंसुलिन फॉर्मूलेशन की अवधि और चरम अवधि खुराक को प्रभावित करती है; यानी, बड़ी खुराकें छोटी खुराकों के मुकाबले ज़्यादा समय तक चलती हैं।

दो चरणों में पोर्टल परिसंचरण में इंसुलिन रिलीज़ करता है, जिनमें पहला चरण जल्दी होता है और फिर दूसरा चरण लंबे समय तक चलता है। तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन (RAI) को भोजन सेवन के लिए अंतर्जात मानव इंसुलिन के शारीरिक प्रत्युत्तर की अधिक बारीकी से नकल करने, पोस्टप्रांडियल BG भ्रमण के नियंत्रण को सुधारने और हाइपोग्लाइसीमिया के जोखिम को कम करने के लिए के लिए विकसित किया गया है।⁶ ग्लाइसीमिया को सामान्य करने के लिए भोजन से पहले या भोजन के बीच में RAI की एक सुधार इंसुलिन बोलस खुराक दी जा सकती है।

4.1.1 नियमित (लघु-क्रियाशील) इंसुलिन

नियमित घुलनशील इंसुलिन (मानव इंसुलिन के समरूप) का अभी भी दुनिया के कई भागों में ज़रूरी घटक के तौर पर इस्तेमाल किया जाता है:

- बेसल-बोलस रेजिमेंस (भोजन से 20-30 मिनट पहले दिया गया) में प्री-भोजन बोलस इंजेक्शन के रूप में मध्यवर्ती-क्रियाशील इंसुलिन के साथ 2-3 (या यहां तक कि 4) बार दैनिक या एक बेसल दीर्घकालिक-क्रियाशील एनालॉग दिन में एक या दो बार दिया जाता है।
- एक या दो बार दैनिक रेजिमेंस में मध्यवर्ती-क्रियाशील इंसुलिन के संयोजन में।

4.1.2 RAI

RAI का उत्पादन मानवीय इंसुलिन को संशोधित करके किया जाता है, अर्थात अमीनो एसिड अनुक्रम को बदलकर या मूल अणु में मुक्त फैटी एसिड भ्रंखलाओं को जोड़कर किया जाता है, जिसके परिणामस्वरूप मुख्य रूप से त्वचा के नीचे के ऊतक से परिवर्तित अवशोषण होता है। ये परिवर्तन दो मुख्य उद्देश्यों में से एक को पूरा करते हैं; (1) मानव नियमित इंसुलिन के सापेक्ष क्रिया की तीव्र शुरुआत के लिए रक्तप्रवाह में इंसुलिन अवशोषण को तेज करके फिजियोलॉजिकल प्रांडियल इंसुलिन स्राव की नकल करें और (2) कार्रवाई की छोटी अवधि जो देर से हाइपोग्लाइसीमिया को रोकने के दौरान, भोजन के बाद के BGL को नियंत्रित करने के लिए पर्याप्त समय देती है।

त्वचा के नीचे दिए जाने पर नियमित मानव इंसुलिन की तुलना में RAI में क्रिया की शुरुआत अधिक तीव्र होती है और गतिविधि की अवधि कम होती है। RAI का यह ग्लूकोज़ कम करने वाला एक्शन प्रोफाइल भोजन की शुरुआत के करीब इंसुलिन इंजेक्शन की अनुमति देता है, जिससे दैनिक जीवन में अधिक लचीलेपन के साथ भोजन के बाद के ग्लाइसीमिक नियंत्रण की अनुमति मिलती है। संक्षेप में RAI की 1 इकाई में नियमित इंसुलिन की 1 इकाई के समान ग्लूकोज़-कम करने वाला प्रभाव होता है, हालांकि समय प्रोफाइल नियमित इंसुलिन और RAI के बीच अलग-अलग होती है।

वयस्क और बाल रोगियों दोनों में तीन RAI के उपयोग को मंजूरी दी गई है: इंसुलिन लिस्प्रो (सभी रोगियों में, उम्र की परवाह किए बिना अनुशंसित), इंसुलिन एस्पार्ट (1 वर्ष से कम आयु के रोगियों के लिए), और इंसुलिन ग्लुलिसिन (6 वर्ष से अधिक रोगियों के लिए)। तीन RAI अपने अमीनो एसिड संरचना और रासायनिक गुणों के मुताबिक अलग-अलग होते हैं, लेकिन कार्रवाई और अवधि के समय में कोई महत्वपूर्ण नैदानिक परिणाम अंतर नहीं बताया गया।⁷⁻¹⁰ इन सभी में नियमित इंसुलिन की तुलना में तेजी से शुरुआत होती है और कार्रवाई की अवधि कम होती है (तालिका 1)।

हम RAI का उपयोग करते समय इन बातों पर विचार करने का सुझाव देते हैं:

- RAI को आदर्श रूप से भोजन से 10-15 मिनट पहले या भोजन से तुरंत पहले दिया जाना चाहिए, इस बात के ठोस साक्ष्य दिए गए हैं कि त्वरित कार्रवाई न केवल भोजन के बाद के हाइपरग्लाइसीमिया को कम करती है, बल्कि रात में होने वाले हाइपोग्लाइसीमिया को भी कम कर सकती है।¹¹⁻¹⁵
- असाधारण मामलों में, वास्तविक भोजन सेवन और इंसुलिन को अधिक बारीकी से मिलान करने और अनियमित खाने वालों में हाइपोग्लाइसीमिया की संभावना को कम करने के लक्ष्य के साथ, इंसुलिन खुराक को अधिक सटीक रूप से टाइट करने के लिए भोजन के बाद RAI दिया जा सकता है।¹⁴ हालांकि, अधिक नियमित खाने के पैटर्न वाले बच्चों में, भोजन से पहले

इंसुलिन की खुराक भोजन के बाद बीजी रीडिंग को कम करती है।¹¹

- जब हाइपरग्लेसीमिया मौजूद हो, तो खाने से पहले RAI दिया जाना चाहिए।
- RAI ग्लूकोज़ को तेज़ी से कम करने की क्रिया के कारण घुलनशील इंसुलिन के मुकाबले कीटोसिस के साथ या उसके बिना हाइपरग्लेसीमिया को ठीक करता है।
- लंबे समय तक क्रियाशील करने वाले इंसुलिन के संयोजन में प्रांडियल या स्प्रैक बोलस के तौर पर इस्तेमाल किया जाता है (बेसल बोलस परहेजों पर नज़र डालें)।
- इंसुलिन पम्प में उपयोग किया जाता है।

4.1.3 अति-तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन

अधिक ग्लाइसीमिक नियंत्रण प्रदान करने, हाइपोग्लाइसीमिक एपिसोड को कम करने और वजन बढ़ाने को कम करने के लिए इंसुलिन की शारीरिक क्रिया की नकल करते हुए इंसुलिन क्रिया की अधिक तीव्र शुरुआत और समाप्ति अत्यधिक वांछनीय है।

अति-तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन का उद्देश्य भोजन के बाद BG में तेजी से होने वाली वृद्धि को कवर करने के लिए प्रांडियल इंसुलिन की टाइम-एक्शन प्रोफाइल में सुधार करना है और खास तौर पर पम्प और स्वचालित इंसुलिन डिलीवरी (AID) सिस्टम के लिए उपयोगी हो सकता है। चूंकि मानव इंसुलिन और RAI आम तौर पर स्थिर हेक्सामर्स के रूप में समाधान में मौजूद होते हैं, इसलिए अवशोषण में देरी काफी हद तक उस समय के हिसाब से होती है, जब हेक्सामर्स संचलन में प्रवेश करने से पहले मोनोमर्स और डिमर्स में अलग हो जाते हैं। तेजी से काम करने वाले इंसुलिन एस्पार्ट में मोनोमर फॉर्मेशन को गति देने के लिए सहायक पदार्थ नियसिनामाइड और एल-आर्जिनिन होते हैं। इस नए इंसुलिन में एस्पार्ट इंसुलिन की तुलना में तेजी से शुरुआत और समाप्ति होती है और BGL में प्रारंभिक भोजन के बाद के स्पाइक्स को बेहतर ढंग से नियंत्रित करना चाहिए, नहीं तो ये बाद में कम हाइपोग्लाइसीमिया का कारण बनते हैं।¹⁶ अल्ट्रा-फास्ट-क्रियाशील इंसुलिन एस्पार्ट को यूरोपियन मेडिकल एजेंसी (EMA) द्वारा बच्चे ≥ 1 वर्ष और यू.एस. फूड और ड्रग प्रशासन (FDA) बच्चे ≥ 2 वर्ष के लिए स्वीकृत किया गया है।¹⁶

T1D (1-18 वर्ष) वाले बच्चों और किशोरों में इंसुलिन एस्पार्ट की तुलना में 26-सप्ताह तक मल्टीसेंटर, रैंडमाइज्ड, डबल-ब्लाइंड क्लिनिकल ट्रायल, मीलटाइम और पोस्टमील फास्ट एस्पार्ट में इंसुलिन डिग्लुडेक के साथ संयुक्त इंसुलिन प्रभावी ग्लाइसीमिक नियंत्रण प्रदान करता है। अध्ययन के दौरान, इंसुलिन फास्ट-एस्पार्ट बनाम इंसुलिन एस्पार्ट के लिए कोई अतिरिक्त सुरक्षा से जुड़ी समस्याएं नहीं थीं।

डायबिटीज़ वाले वयस्कों के लिए अति-तीव्र-क्रियाशील लिस्प्रो स्वीकृत है। अति-तीव्र-क्रियाशील लिस्प्रो के फार्माकोडायनामिक और फार्माकोकाइनेटिक एक्शन की जांच बच्चों (6-18 वर्ष) में एक छोटे पैमाने के भोजन अध्ययन में की गई है; हालांकि यह अभी तक डायबिटीज़ से ग्रसित युवाओं के लिए स्वीकृत नहीं है।

अन्य शोधात्मक अति-तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन एनालॉग्स (BioChaperone® Lispro, AT 247)¹⁷ की जांच डायबिटीज़ वाले रोगियों में की जा रही है।

यह देखते हुए हमन इंसुलिन इनहेल्ड पाउडर सबसे तेजी से काम करने वाला बहिर्जात इंसुलिन है कि इंसुलिन फेफड़ों में जल्दी से अवशोषित हो जाता है और त्वचा में इंजेक्शन देने के बाद होने वाले विलम्ब को खत्म कर देता है। इसे डायबिटीज़ वाले वयस्कों में स्वीकृत किया गया है, लेकिन अभी तक बच्चों के लिए स्वीकृत नहीं किया गया है। बाल चिकित्सा उपयोग के लिए इस इनहेल्ड इंसुलिन का नैदानिक परीक्षण जारी है।

4.2 मध्यवर्ती-क्रियाशील इंसुलिन

आधी सदी से भी अधिक समय से, आइसोफेन NPH (तटस्थ प्रोटेामाइन हेगडोर्न) बेसल इंसुलिन का प्राथमिक रूप था। इंसुलिन में प्रोटेामाइन मिलाने से इंसुलिन के पृथक्करण में देरी होती है और इंसुलिन मोनोमर्स के संचलन में अवशोषण

धीमा हो जाता है। NPH की कार्रवाई की अवधि मानव नियमित इंसुलिन की तुलना में लंबी है, लेकिन दिन में एक बार दिए जाने पर इंसुलिन की ज्यादा कमी वाले लोगों में दैनिक शारीरिक बेसल इंसुलिन की ज़रूरत को बनाए रखने के लिए पर्याप्त नहीं है। इसकी क्रिया प्रोफाइल के कारण, लिपोलिसिस और हेपेटिक ग्लूकोज़ पीढ़ी को नियंत्रित करने के लिए आवश्यक पृष्ठभूमि इंसुलिन की आपूर्ति के लिए इसे प्रतिदिन दो बार देने की ज़रूरत होती है।¹⁸ यह रणनीति खुराक देने के 4-7 घंटे बाद थोड़ा सा बढ़ने से बाधित होती है।^{19,20}

BGL को विनियमित करने के लिए मध्यवर्ती-क्रियाशील NPH और शॉर्ट-क्रियाशील (नियमित) इंसुलिन पर आधारित इंसुलिन रेजिमेंस का उपयोग दशकों से किया जाता रहा है, हालांकि, उनकी इंसुलिन एक्शन प्रोफाइल की सीमाओं को देखते हुए इष्टतम ग्लाइसीमिया पाने की उनकी क्षमता सीमित है। सबसे पहले, हाइपोग्लाइसीमिक स्थितियों से बचने के लिए NPH के उपयोग के लिए पूरे दिन भोजन और स्नेक्स के लिए एक निश्चित कार्यक्रम की ज़रूरत पड़ती है। दूसरी बात यह है कि, शाम के समय एनपीएच खुराक के साथ होने वाली छोटी कार्रवाई अधिक परेशान करने वाली समस्या है। यह अधिकतम ग्लूकोज़ कम करने वाली क्रिया आधी रात और सुबह 4 बजे के बीच होती है, जब इंसुलिन की ज़रूरत न्यूनतम होती है, जिससे रात में हाइपोग्लाइसीमिया का खतरा बढ़ जाता है।²¹ इसके अतिरिक्त, अधिक इंसुलिन आवश्यकताओं के समय के दौरान खुराक-प्रभाव सुबह के शुरुआती घंटों (यानी, सुबह 4 से 8 बजे) में फैल जाता है, सुबह हाइपरग्लेसीमिया और “डॉन घटना”²² कही जाने वाली चीज़ में योगदान करता है। एनपीएच इंसुलिन की तीसरी समस्या इसकी ग्लूकोज़ कम करने की क्रिया की उच्च दिन-प्रतिदिन परिवर्तनशीलता है।¹⁹ इंजेक्शन से पहले, 12 से 15 बार धीरे से रोल करके NPH इंसुलिन को फिर से लगाना पड़ता है। ग्लूकोज़ कम करने के प्रभाव की दैनिक परिवर्तनशीलता अपर्याप्त NPH पुनर्निलंबन से बढ़ जाती है, जिससे उच्च ग्लाइसीमिक उतार-चढ़ाव और हाइपोग्लाइसीमिया में परिलक्षित होती है।²³ नए बेसल इंसुलिन की तुलना में NPH इंसुलिन की ग्लूकोज़ कम करने की क्रिया की अधिक परिवर्तनशीलता को विभिन्न अध्ययनों द्वारा सत्यापित किया गया है।^{19,24,25}

फिर भी, NPH इंसुलिन के उपयोग के कुछ फायदे हैं। इसकी कीमत कई अन्य बेसल इंसुलिन से कम है। दैनिक इंसुलिन इंजेक्शन की संख्या को कम किया जा सकता है, क्योंकि NPH को RAI के साथ मिलाया जा सकता है। स्कूल जाने वाले बच्चों के लिए सुबह की अधिकतम NPH गतिविधि नाश्ते या दोपहर के भोजन के लिए कुछ इंसुलिन कवरेज प्रदान कर सकती है, जिनके पास स्कूल में इंसुलिन इंजेक्ट करने के लिए सीमित संसाधन हैं और रोजाना कार्बोहाइड्रेट की लगातार मात्रा के साथ दोपहर का भोजन करते हैं।^{26,27} T1D और T2D वाले व्यक्तियों के लिए आंतराधिक आंत्र फ्रीड के कारण हाइपरग्लेसीमिया को रोकने के लिए नियमित इंसुलिन के साथ NPH का उपयोग किया गया है।^{28,29} इसके अलावा, जब सुबह IV इंसुलिन से या हनीमून चरण के संक्रमण होता है, तो इसे शाम को दिए जाने वाले लंबे समय तक काम करने वाले बेसल इंसुलिन के लिए एक सेतु के रूप में इस्तेमाल किया जा सकता है।^{27,30}

4.3 बेसल इंसुलिन एनालॉग्स

बेसल इंसुलिन एनालॉग का उद्देश्य फास्टिंग के दौरान एक स्वस्थ अग्र्याशय के स्थिर इंसुलिन स्राव प्रोफाइल की नकल करना है। बेसल इंसुलिन स्राव की क्रिया कीटोजेनेसिस और हेपेटिक ग्लूकोज़ आउटपुट को रोकने के लिए मौलिक है। बेसल इंसुलिन कवरेज त्वचा के नीचे इंजेक्ट किए गए बेसल इंसुलिन एनालॉग्स के माध्यम से प्राप्त किया जा सकता है जो लंबे समय तक काम करने वाले इंसुलिन या इंसुलिन पम्प द्वारा तेजी से काम करने वाले इंसुलिन एनालॉग्स के निरंतर त्वचा आसव के रूप में समूहीकृत होते हैं।

ग्लार्गिन। इंसुलिन ग्लार्गिन नई पीढ़ी के बेसल इंसुलिन एनालॉग्स में से पहला था, जो मोटे तौर पर दो बार-दैनिक एनपीएच की आवश्यकता को समाप्त करता है। ग्लार्गिन में मानव इंसुलिन संरचना में दो संशोधन किए गए हैं, जिसमें स्थिति A21 पर एस्पाराजिन के लिए ग्लाइसिन प्रतिस्थापन और बीटा शृंखला के कार्बोक्सी टर्मिनल से जुड़े दो आर्जिनिन अवशेष शामिल हैं। आइसोइलेक्ट्रिक

बिंदु की परिणामी शिफ्ट ग्लार्गिन को 4 के pH मान पर घुलनशील बनाती है, साथ ही, त्वचा के नीचे वसा के तटस्थ pH में अवक्षेपित होती है। यह लगभग 24 घंटे की अवधि में शिखर पर हुए बिना इसकी क्रिस्टलीय संरचना से इंसुलिन ग्लार्गिन की धीमी गति से स्थिर रूप से मुक्त होने देता है। कुछ लोगों ने विलयन में अम्लता के कारण इंजेक्शन लगाने के दौरान चुभने और जलने की शिकायत की है, हालांकि आम तौर पर अध्ययन एनपीएच की तुलना में जीवन की उच्च गुणवत्ता और संतुष्टि के स्तर का संकेत देते हैं।³¹⁻³³

निरंतर ग्लूकोज़ सेंसर का उपयोग करते हुए 2-6 वर्ष की आयु के 125 बच्चों के साथ बहु-राष्ट्रीय यादृच्छिक नियंत्रित परीक्षण (RCT) ने दर्शाया कि दिन में एक बार ग्लार्गिन दैनिक तौर पर दो बार NPH की तरह ही असरदार रहा।³⁴ हालांकि यह सलाह दी जाती है कि दिन में केवल एक बार ग्लार्गिन दिया जाए और यथासंभव कुछ इंजेक्शन दिए जाएं, कुछ परिस्थितियों में दो बार दैनिक शेड्यूल की आवश्यकता हो सकती है।^{35,36}

डिटेमिर। इंसुलिन डिटेमिर में B30 पर अमीनो एसिड थ्रेओनाइन हटाया गया है और 14-कार्बन फैटी एसिड सहसंयोजक के तौर पर B29 पर लाइसिन से जुड़ा हुआ है। फैटी एसिड साइड चेन हेक्सामर्स को स्थिर करती है और हेक्सामेरिक पृथक्करण और बाद में मोनोमरिक अवशोषण को धीमा करके इंजेक्शन साइट पर इंसुलिन डिटेमिर की दृढ़ता में वृद्धि करती है। इसके अलावा, फैटी एसिड चेन सीरम एल्ब्यूमिन के लिए बाध्य करती है और इंसुलिन रिसेप्टर्स के साथ जुड़ाव के लिए उपलब्ध स्वतंत्र इंसुलिन की मात्रा को कम करती है। इसके बाद, परिधीय ऊतकों के लिए डिटेमिर का फैलाव और शरीर से इसकी निकासी नियमित इंसुलिन की तुलना में धीमी होती है। इंसुलिन डिटेमिर की कार्रवाई की धीमी शुरुआत होती है, 4-7 घंटों में चरम पर और 20-24 घंटों तक कार्रवाई की अवधि होती है। कॉम्प्लेक्स तब 6 से 23 घंटे के बीच की समय सीमा के साथ अलग हो जाता है। उपाख्यानत्मक रूप से, ग्लार्गिन के इंजेक्शन की तुलना में डिटेमिर इंसुलिन कम स्थानीय दर्द का कारण बनता है, जो एक अस्थीय विलयन है।

क्लीनिकल ज़रूरतों और BGL मॉनिटरिंग के आधार पर डिटेमिर को दिन में एक या दो बार दिया जा सकता है, लेकिन ग्लार्गिन की तुलना में इसकी छोटी अवधि को देखते हुए अक्सर दो दैनिक खुराक की ज़रूरत पड़ती है। बाल चिकित्सा अध्ययन में, 70% प्रतिभागियों ने दिन में दो बार डिटेमिर का इस्तेमाल किया।³⁷ एक अन्य परीक्षण में दो बार दैनिक डिटेमिर ने एक बार दैनिक डिटेमिर पर कोई नैदानिक लाभ नहीं दिखाया, लेकिन सक्रिय यौवन में अक्सर दो बार दैनिक उपचार की ज़रूरत पड़ती है।³⁸

अन्य बेसल इंसुलिन और डिटेमिर के बीच रूपांतरण करते समय, प्रेस्क्राइबर को पता होना चाहिए कि समान ग्लाइसीमिक नियंत्रण प्राप्त करने के लिए ग्लार्गिन की तुलना में डिटेमिर की उच्च खुराक ज़रूरी हो सकती है।³⁹

T1D वाले बच्चों और किशोरों में ग्लार्गिन की तुलना में डिटेमिर की विशेषता अधिक प्रजनन योग्य फार्माकोकाइनेटिक प्रोफाइल है। ग्लार्गिन की तुलना में, डिटेमिर को डबल-ब्लाइंड RCT में T1D के साथ 8 यो से 17 यो के बच्चों में विषय परिवर्तनशीलता के अंदर कम दिखाया गया था।⁴⁰ 52 सप्ताह के अध्ययन में, समग्र और रात में हाइपोग्लाइसीमिया बनाम NPH के जोखिम को कम करने के लिए डिटेमिर का उपयोग दिखाया गया है⁴¹ और मल्टीसेंटर अध्ययन में ग्लार्गिन की तुलना में रात और गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का कम जोखिम है।⁴¹

डिटेमिर के साथ किए गए अध्ययन में वयस्कों का वजन कम हुआ है, जो बच्चों और किशोरों में भी देखा गया है। हालांकि सटीक तंत्र अस्पष्ट रहता है, लेकिन यह संभावना है कि इंसुलिन डिटेमिर के वजन कम करने वाले प्रभाव को तंत्र के संयोजन के माध्यम से समझाया जा सकता है।⁴² मानव अध्ययनों ने सेरिब्रल तंत्र में परिवर्तन दिखाया है जिससे डिटेमिर आसव के साथ-साथ परिधीय ऊतक पर तरजीही यकृत उपयोग के साथ भूख कम हो जाती है, नतीजतन कम लाइपोजेनेसिस होता है।⁴²⁻⁴⁷

डिटेमिर बच्चों के लिए EMA द्वारा ≥ 1 वर्ष की आयु के बच्चों के लिए और FDA ≥ 2 वर्ष की आयु के बच्चों के लिए स्वीकृत है।

ग्लार्गिन U300: Glargine U300 मूल इंसुलिन ग्लार्गिन U100 उत्पाद

(Lantus®) का एक अधिक केंद्रित सूत्रीकरण (300 यूनिट/मL) है, जिसके परिणामस्वरूप अधिक कॉम्पैक्ट उपचर्म के डिपो से अधिक क्रमिक और लंबी रिलीज के कारण फार्माकोकाइनेटिक और फार्माकोडायनामिक प्रोफाइल और कार्रवाई की दीर्घकालीन (> 24 घंटे) होती है। U100 ग्लार्गिन की समान खुराक की तुलना में, U300 में ग्लूकोज़ कम करने की क्रिया में दैनिक उतार-चढ़ाव कम था।⁴⁸ उपयोग के कम से कम 3 से 5 दिनों के लिए पूर्ण ग्लूकोज़ कम करने का प्रभाव स्पष्ट नहीं हो सकता है। संस्करण 4 का परीक्षण, जो T1D वाले वयस्कों पर किया गया यादृच्छिक अध्ययन था और संस्करण जूनियर परीक्षण, T1D वाले 6-17 वर्ष के व्यक्तियों पर ध्यान केंद्रित करते हुए, हाइपोग्लाइसीमिया और समान ग्लाइसीमिक की समान दरों सहित ग्लार्गिन U300 से ग्लार्गिन U100 के गैर-निम्नता नियंत्रण को दर्शाया गया।⁴⁹ हालांकि, कुछ अध्ययनों से पता चला है कि T1D वाले वयस्कों में इंसुलिन ग्लार्गिन U300 रात के हाइपोग्लाइसीमिया को कम करता है और इंसुलिन ग्लार्गिन की तुलना में रक्त ग्लूकोज़ स्थिरता में सुधार करता है।^{50,51}

U300 ≥ 6 वर्ष के बच्चों के लिए EMA और FDA स्वीकृत है।⁵²

डिग्लुडेक। डिग्लुडेक एक नया अल्ट्रा-दीर्घकालिक-क्रियाशील एनालॉग है (उपचर्म इंजेक्शन के 24 घंटे बाद ग्लूकोज़ कम करने वाला प्रभाव)। इंसुलिन डिग्लुडेक अणु को मानव इंसुलिन अणु से B30 थ्रेओनाइन को हटाकर और B29 लाइसिन में ग्लूटामिक एसिड और टर्मिनल कार्बोक्जिलिक एसिड समूह के साथ 16-कार्बन फैटी एसिड से युक्त एक साइड चेन संलग्न करके संरचित किया जाता है। त्वचा के नीचे के उपचार के बाद, डिग्लुडेक घुलनशील मल्टी-हेक्सामर्स बनाता है जो धीरे-धीरे विघटित हो जाता है और नतीजतन डिग्लुडेक मोनोमर्स का संचलन धीमा और स्थिरता से मुक्त होता है। इसके अलावा, संचलन में एल्ब्यूमिन के लिए मोनोमर्स का बंधन परिधीय ऊतकों के लिए डिग्लुडेक के फैलाव को धीमा कर देता है और शरीर से निकासी को 42 घंटे या उससे अधिक समय तक बढ़ा देता है। क्योंकि डिग्लुडेक का आधा जीवन 25 घंटे है, इसलिए इंसुलिन स्टेकिंग के बिना हर 3-4 दिनों में खुराक को समायोजित किया जाता है।⁵³ फार्माकोकाइनेटिक्स भी खुराक प्रशासन के साथ बहुत लचीलेपन की अनुमति देता है और वयस्कों में दिन में किसी भी समय दिन में एक बार दिया जा सकता है जब तक कि पिछले इंजेक्शन के बाद से 8 घंटे बीत चुके हों।⁵⁴

युवाओं में परिणाम दर्शाते हैं कि डिग्लुडेक के लंबे समय तक काम करने वाले गुण इस आयु वर्ग में भी संरक्षित हैं।⁵⁵ स्थिर अवस्था में पहुंचने के बाद, डिग्लुडेक के साथ अधिक सुसंगत ग्लूकोज़ कम करने की क्रिया की उम्मीद की जाती है। इस बेसल दीर्घकालिक-क्रियाशील एनालॉग का लंबा आधा जीवन 24-घंटे की अवधि में कम पीक-थ्रू फ्लक्चुएशन और एक अधिक सुसंगत ग्लूकोज़ लोअरिंग एक्शन (फ्लैटर टाइम-एक्शन प्रोफाइल) में बदल जाता है। इसके अलावा, डिग्लुडेक की अल्ट्रा-दीर्घकालिक एक्शन प्रोफाइल से बच्चों को दिन-प्रतिदिन बेसल इंसुलिन देने के लिए कम तीव्र समय की अनुमति मिलनी चाहिए, जो कि किशोर आबादी में अक्सर होने वाली अनियमित जीवन शैली में फायदेमंद हो सकती है।

बाल चिकित्सा नियामक परीक्षण में, इंसुलिन डिग्लुडेक की तुलना दिन में एक या दो बार इंसुलिन डिटेमिर से की गई थी, 26 सप्ताह के लिए 1-17 वर्ष के बच्चों में T1D के साथ उपचार-से-लक्ष्य, यादृच्छिक नियंत्रित परीक्षण (RCT) में प्रांडियल इंसुलिन एस्पार्ट सहित (n = 350), उसके बाद 26-सप्ताह का प्रसार (n = 280)। डिग्लुडेक ने दीर्घावधि ग्लाइसीमिक प्रबंधन के बराबर हासिल किया, जैसा कि HbA1c द्वारा मापा जाता है, जिसमें डिटेमिर की तुलना में 30% कम बेसल इंसुलिन खुराक पर फास्टिंग प्लाज़्मा ग्लूकोज़ की महत्वपूर्ण कमी होती है। दो उपचार समूहों के बीच हाइपोग्लाइसीमिया की दरें महत्वपूर्ण रूप से भिन्न नहीं थीं; हालांकि, डिग्लुडेक से उपचारित लोगों में कीटोसिस के साथ हाइपरग्लाइसीमिया काफी कम हो गया था, संभावित रूप से DKA से ग्रस्त व्यक्तियों के लिए खास लाभ की पेशकश कर रहा था।⁵⁶ डिग्लुडेक 1 वर्ष और उससे अधिक उम्र के डायबिटीज़ वाले बच्चों के लिए EMA और FDA द्वारा स्वीकृत है।⁵⁷

सप्ताह में एक बार बेसल एनालॉग्स। सप्ताह में एक बार देने के लिए नोवल बेसल इंसुलिन एनालॉग्स विकसित करने के लिए शोध चल रहा है।

इकोडेक अल्ट्रा-दीर्घकालिक क्रियाशील, साप्ताहिक बेसल इंसुलिन एनालॉग में तीन अमीनो एसिड स्थानापन्नता (A14Glu, B16His, B25His) शामिल हैं जो आणविक स्थिरता को बढ़ाते हैं, एंजाइमेटिक डिग्रेडेशन और इंसुलिन रिसेप्टर-मध्यस्थता निकासी को कम करते हैं। इंसुलिन से हाइड्रोफिलिक लिंकर के माध्यम से इंसुलिन अमीनो एसिड श्रृंखला से जुड़ा 20-कार्बो इकोसेन फैटी एसिड सर्कुलेटिंग एल्ब्यूमिन के लिए स्थिर बंधन और बहुत लंबी विमुक्ति की ओर जाता है। ये बदलाव इकोडेक इंसुलिन के आधे जीवन को लगभग 8 दिनों तक एक प्लैट और स्थिर फार्माकोकाइनेटिक प्रोफाइल, कम पीक-टू-ट्रफ विविधताओं और साप्ताहिक खुराक के अंतराल सहित समान रूप से वितरित ग्लूकोज़ कम करने वाली प्रभावकारिता के साथ बढ़ाते हैं। वर्तमान में साप्ताहिक इंसुलिन के लिए कोई बाल चिकित्सा डेटा नहीं है।^{58,59}

4.4 प्रीमिक्सड इंसुलिन

प्रीमिक्सड इंसुलिन में प्रीमील और बेसल इंसुलिन का एक निश्चित अनुपात मिश्रण होता है और बच्चों की डायबिटीज़ देखभाल के लिए नियमित रूप से उपयोग नहीं किया जाता। प्रीमिक्सड इंसुलिन दो प्रकार के इंसुलिन के अलग-अलग समायोजन द्वारा पेश किए गए लचीलेपन को समाप्त कर देता है, जो विशेष रूप से चर भोजन सेवन वाले बच्चों के लिए उपयोगी है।

हालांकि इसकी अनुशांसा नहीं की जाती, लेकिन जब रेजिमेन के पालन में समस्या होती है, तो इंजेक्शन की संख्या को कम करने के लिए पूर्व-मिश्रित इंसुलिन का उपयोग अक्सर किया जाता है। छोटे बच्चों में प्रीमिक्सड इंसुलिन के उपयोग के संबंध में सीमित आंकड़े हैं। किशोरों में प्रीमिक्सड इंसुलिन का उपयोग करने पर कम चयापचय नियंत्रण का सुझाव देने वाले कुछ साक्ष्य हैं। बेसल-बोलस इंसुलिन रेजिमेन की तुलना में प्रीमिक्सड इंसुलिन का उपयोग करने वाले T1DM वाले बच्चों, किशोरों और युवा वयस्कों में DKA की उच्च दर और गंभीर हाइपोग्लाइसीमिक जोखिम की सूचना मिली है।⁶⁰

परंपरागत तौर पर, प्रीमिक्सड इंसुलिन NPH और नियमित इंसुलिन (या तीव्र-क्रियाशील) का मिश्रण थे। विभिन्न देशों में उपलब्ध पूर्वमिश्रित इंसुलिन में NPH/नियमित (तीव्र) इंसुलिन के अलग-अलग अनुपात होते हैं: 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50. पहले से मिश्रित इंसुलिन पेन इंजेक्टर उपकरणों में उपयोग के लिए उपयुक्त होते हैं, लेकिन एनपीएच इंसुलिन के पूर्ण और एक समान पुनर्निलंबन को सुनिश्चित करने के लिए इसे 20 बार झुकाकर या घुमाकर उपयोग करने से पहले इंसुलिन को फिर से निलंबित करने की ज़रूरत पड़ती है।²³

प्रीमिक्सड इंसुलिन एनालॉग ग्रुप में सबसे हालिया संकलन तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन एस्पार्ट (30%) के साथ लंबे समय तक काम करने वाले इंसुलिन डिग्लुडेक (70%) का मिश्रण है। इंसुलिन डिग्लुडेक और एस्पार्ट प्रीमिक्स ने अलग-अलग दिए गए दो इंजेक्शनों के समान फार्माकोडायनामिक गुण दिखाए, जिसमें एस्पार्ट की तीव्र अवशोषण विशेषताओं और डिग्लुडेक की प्लैट और स्थिर प्रोफाइल को अलग से बनाए रखा गया, ताकि खुराक में आसानी से बढ़ोतरी की जा सके।⁶¹

EMA (बच्चे ≥ 2 वर्ष) और FDA (बच्चे ≥ 1 वर्ष के) द्वारा डायबिटीज़ वाले बच्चों के लिए डिग्लुडेक/एस्पार्ट स्वीकृत है।⁶²

4.5 इंसुलिन एनालॉग्स की सुरक्षा

चूंकि इंसुलिन एनालॉग मानव इंसुलिन की तुलना में संशोधित संरचना वाले अणु होते हैं, इन विट्रो में मिटोजेनेसिस में परिवर्तन के कारण सुरक्षा संबंधी चिंताएं जताई गई हैं।⁶³ ग्लार्गिन और कैसर के बीच एक संभावित लिंक को पोस्ट किया गया है, लेकिन 2013 में EMA ने

निष्कर्ष निकाला कि डायबिटीज़ के लिए इंसुलिन ग्लार्गिन युक्त दवाएं (Lantus®, Optisulin®, सनोफी) कैसर के बढ़ते जोखिम को नहीं दर्शाती।⁶⁴

4.6 बायोसिमिलर इंसुलिन

बायोसिमिलर इंसुलिन मौजूदा इंसुलिन से समानता को दर्शाता है। जेनेरिक

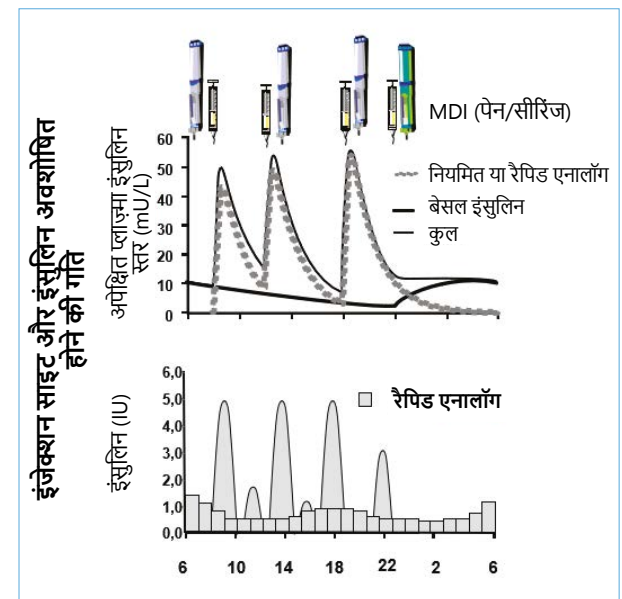
दवाओं के विपरीत, जो उनके संदर्भ उत्पाद के लिए रासायनिक रूप से समान मानी जाती हैं, इंसुलिन जैसे बायोलॉजिकल विभिन्न निर्माण तकनीकों और सामग्री (जैसे मेजबान कोशिकाओं, ऊतकों) के उपयोग को देखते हुए उनके उपलब्ध समकक्षों में मामूली अंतर प्रदर्शित करते हैं। मार्च 2020 में इंसुलिन के FDA विनियामक संक्रमण ने संयुक्त राज्य अमेरिका में बायोसिमिलर इंसुलिन उत्पादों के लिए नियामक मार्ग खोल दिया और तीन ग्लार्गिन बायोसिमिलर (बेसगलर: FDA ने ≥ 4 साल के बच्चों के लिए स्वीकृति दे दी; एबासागलर EMA ≥ 2 वर्ष की आयु के बच्चों के लिए स्वीकृत; सेमग्ली FDA ने ≥ 6 साल के बच्चों के लिए स्वीकृति दे दी; ≥ 2 वर्ष की आयु के बच्चों के लिए EMA स्वीकृत; रेज़वोगलर FDA बच्चों के लिए स्वीकृत) और डायबिटीज़ वाले वयस्कों और बच्चों के लिए एक लिस्प्रो बायोसिमिलर इंसुलिन (एडमेलॉग FDA और EMA ≥ 4 वर्ष 2017 के बच्चों के लिए स्वीकृत, किक्सल इंसुलिन एस्पार्ट ≥ 1 वर्ष की आयु के बच्चों के लिए EMA 2021 द्वारा स्वीकृत, सार-एस्प एमा स्वीकृत 2020 में ≥ 1 वर्ष के बच्चों के लिए)।^{65,66}

4.7 इंसुलिन सांद्रता

सबसे व्यापक रूप से उपलब्ध इंसुलिन सांद्रता 100 IU/ml (U 100) है। कुछ देशों में नियमित और NPH इंसुलिन 40 IU/ml शीशियों में उपलब्ध हैं। 40 IU/ml (रेड कैप) इंसुलिन देने के लिए सीरिज 100 U/ml (ऑरेंज कैप) से अलग है। कुछ प्रकार के इंसुलिन के अधिक केंद्रित फॉर्मूलेशन (U200, U300, U500) गंभीर रूप से इंसुलिन प्रतिरोधी व्यक्तियों में हाइपरग्लाइसीमिया के इलाज के लिए उपलब्ध हैं (उदाहरण के लिए, प्रतिदिन 200 से अधिक इंसुलिन की कुल इकाइयों की आवश्यकता वाले व्यक्ति), सामान्यतया वयस्कों में।

बहुत छोटे बच्चों, शिशुओं और बच्चों को कभी-कभी छोटी इंसुलिन खुराक की ज़रूरत पड़ती है, इसलिए अधिक सटीक खुराक और < 1 यूनिट वृद्धि में इंसुलिन के माप की अनुमति देने के लिए पतले इंसुलिन से लाभ हो सकता है। निर्माणकर्ता से प्राप्त मंदक से मिलने वाला इंसुलिन पतला होता है। एस्पार्ट, लिस्प्रो और NPH इंसुलिन में इंसुलिन निर्माताओं के माध्यम से उत्पादित विशिष्ट मंदक होते हैं। निर्माता के विलायक उपलब्ध न होने पर कुछ प्रकार के इंसुलिन को पतला करने के लिए सामान्य लवण का उपयोग करने की कुछ रिपोर्टें मिली हैं। तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन को कीटाणु-रहित NPH तनु के साथ 1/10 (U10) या U50 तक पतला किया जा सकता है⁶⁷ और शिशुओं या बहुत छोटे बच्चों के लिए पम्पों में इस्तेमाल करने के लिए 1 महीने तक संगृहीत किया जा सकता है।

आकृति 1. डायबिटीज़ वाले बच्चों में इंसुलिन थेरेपी के लिए अक्सर इस्तेमाल किए जाने वाले रेजिमेंस का योजनाबद्ध प्रतिनिधित्व।



T1D वाले छोटे बच्चों (3-6 वर्ष) में किए गए ऑटोमेटेड इंसुलिन उपचार के दौरान 1/5 अनुपात (U20 इंसुलिन; 20 यूनिट/mL) में पतले इंसुलिन का सफलतापूर्वक उपयोग किया गया है।⁶⁸⁻⁷² अपरंपरागत इंसुलिन सांद्रता होने पर खुराक में त्रुटियां गंभीर हो सकती हैं। सीरिज में इंसुलिन को पतला करने और खींचने में विशेष देखभाल की ज़रूरत पड़ती है। प्रदाताओं को इस बात को पक्का करना चाहिए कि व्यक्तियों को अच्छी तरह से शिक्षित किया गया है कि इसे शुरू करने से पहले कैसे सांद्रित और पतले इंसुलिन का सुरक्षित रूप से उपयोग किया जाए। इस बात को पक्का करने के लिए ध्यान रखा जाना चाहिए कि हर बार नई आपूर्ति प्राप्त होने पर समान सांद्रता दी जाए। इंसुलिन की खुराक की त्रुटियों को कम करने के लिए, पतले इंसुलिन का उपयोग करने वाले बच्चों के माता-पिता को चिकित्सकों को उस इंसुलिन के प्रकार के बारे में सूचित करना चाहिए जिसका वे उपयोग कर रहे हैं यदि वे अपने बच्चे की देखभाल एक नए क्लिनिक में करना शुरू करते हैं या किसी ऐसे चिकित्सक से इलाज करवाते हैं जो चाइल्ड केयर के बारे में नहीं जानते, जैसे कि एक आपातकालीन कक्ष चिकित्सक।

5. इंसुलिन थेरेपी के सिद्धांत

5.1 इंसुलिन लेने के नियम

इंसुलिन रेजिमेन का चुनाव प्रत्येक स्वास्थ्य प्रणाली प्रदान करने वाली आपूर्ति की उपलब्धता और वहनीयता पर निर्भर करता है और प्रत्येक व्यक्ति की व्यक्तिगत विशेषताओं पर निर्भर करती है। WHO के पांच वैश्विक कवरेज में से एक लक्ष्य 2030 तक पूरा करना है कि T1D वाले 100% व्यक्तियों की इंसुलिन और ग्लूकोज़ निगरानी तक पहुंच है, ऐसा इसलिए है क्योंकि इंसुलिन की कमी अभी भी व्यापक रूप से T1D वाले बच्चों में चिकित्सा निर्णयों को प्रभावित करने वाले प्रमुख कारक के रूप में देखी जाती है।

T1D वाले बच्चों और किशोरों में इंसुलिन प्रबंधन के लक्ष्यों के लिए स्पष्ट सिफारिशों के बावजूद उपचारात्मक नियमों में काफी भिन्नता है और नामकरण भ्रमक है, लेकिन इंसुलिन वितरण के लिए निम्नलिखित⁷³ वर्गीकरण प्रस्तावित किया गया है और आकृति 1 में दिखाया गया है।

I. ग्लूकोज़- और भोजन-समायोजित इंजेक्शन रेजिमेंस:

- प्रांडियल इंसुलिन को हर बार भोजन से पहले इंजेक्ट किया जाना चाहिए और आदर्श रूप से सैक्स से पहले भी एक खुराक देनी चाहिए। इंसुलिन की खुराक को भोजन से पहले ग्लूकोज़ स्तर, भोजन की संरचना (खास तौर पर कार्बोहाइड्रेट की मात्रा और प्रकार) और आने वाले घंटों में अपेक्षित शारीरिक गतिविधि के आधार पर समायोजित किया जाता है। प्रांडियल इंसुलिन की दैनिक आवश्यकता कुल दैनिक खुराक का लगभग 55% से 70% है।
- बेसल/दीर्घकालिक-क्रियाशील एनालॉग को दिन में एक या दो बार दिया जाता है; और कुल दैनिक खुराक का लगभग 30-45% है।
- तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन तुरंत पहले^{11,12} और ग्लाइसीमिया, भोजन सामग्री और दैनिक गतिविधि के लिए समायोजित। सबसे बड़े प्रभाव के लिए, रैपिड-एक्टिंग एनालॉग्स को भोजन से 15-20 मिनट पहले विशेष रूप से नाश्ते में देने की ज़रूरत हो सकती है।^{74,75} अति-तीव्र-क्रियाशील एनालॉग्स को भोजन करने के आस-पास दिया जा सकता है।⁷⁶⁻⁸⁰ यदि नियमित इंसुलिन का उपयोग प्रांडियल इंसुलिन के रूप में किया जाता है, तो इसे प्रत्येक मुख्य भोजन से 20-30 मिनट पहले दिया जाना चाहिए।⁸¹

II. पम्प थेरेपी:

- “प्रौद्योगिकी: इंसुलिन वितरण” अध्याय में इंसुलिन पम्प चिकित्सा की विस्तृत तौर पर समीक्षा की गई है (जानकारी के लिए ISPAD 2022 सर्वसहमति दिशानिर्देश से जुड़े अध्याय 17 प्रौद्योगिकी: इंसुलिन वितरण देखें

III. कम गहन और निश्चित खुराक रेजिमेंस

- कम गहन रेजिमेंस-नियम में शामिल हैं:
 - छोटे या तेज़- और मध्यवर्ती-क्रियाशील इंसुलिन के मिश्रण का उपयोग करके प्रतिदिन दो या तीन इंजेक्शन।
 - शॉर्ट-या तीव्र- और मध्यवर्ती-क्रियाशील इंसुलिन के मिश्रण का उपयोग करके प्रतिदिन तीन इंजेक्शन। रीमिशन या हनीमून अवधि के अलावा, दो इंजेक्शन रेजिमेंस BG को नियंत्रित नहीं कर सकते हैं, और अक्सर हाइपोग्लाइसीमिया (खास तौर पर खाद्य असुरक्षा के संदर्भ में) और हाइपरग्लाइसीमिया का कारण बन सकते हैं।
 - हालांकि खुराक के समय में कुछ संशोधन किए गए हैं, लेकिन इन सभी चिकित्सीय योजनाओं में भोजन और इंजेक्शन के लिए सख्त कार्यक्रम बनाने की ज़रूरत पड़ती है।
 - प्रांडियल इंसुलिन को ग्लूकोज़ स्तर और कार्बोहाइड्रेट सामग्री द्वारा समायोजित किया जाता है।
 - फ़िक्स्ड-डोज़ इंसुलिन फिर से शुरू होता है:
 - भोजन में दैनिक विविधताओं के लिए निश्चित इंसुलिन खुराक या तो न्यूनतम या पूरी तरह से असमायोजित हैं। इंसुलिन की खुराक, बाद के भोजन के समय और उनके कार्बोहाइड्रेट की मात्रा को निर्धारित करती है। सीमित लचीलेपन की वजह से यह भोजन सेवन और बच्चों और किशोरों की गतिविधि में रोज़ाना होने वाले बदलाव के साथ मिलान करने के लिए गंभीर चुनौतियाँ प्रस्तुत करता है।

इस तरह के नियमों में कम या तेजी से और मध्यवर्ती-क्रियाशील इंसुलिन (नाश्ते और रात के खाने से पहले/मुख्य शाम के भोजन से पहले) के संयोजन के दो इंजेक्शन शामिल होते हैं, जिनका परहेज़ या हनीमून अवधि के दौरान कम समय के लिए इंजेक्शन की संख्या को कम करने के लिए चयन किया जा सकता है।

जब तक कि कोई अन्य विकल्प मौजूद न हो, T1D के उपचार के लिए केवल बेसल इंसुलिन/केवल पूर्वमिश्रित इंसुलिन/मुक्त मिश्रित इंसुलिन संयोजनों की सिफारिश नहीं की जाती।

6. इंसुलिन की खुराक से जुड़े दिशानिर्देश

उचित इंसुलिन खुराक वह है जो किसी व्यक्ति के लिए हाइपोग्लाइसीमिया, हाइपरग्लाइसीमिया पैदा किए बिना और दीर्घकालिक जटिलताओं के विकास की संभावना को कम किए बिना सबसे अच्छा ग्लाइसीमिक नियंत्रण देगा। इंसुलिन की खुराक कई कारकों पर निर्भर हो सकती है जैसे:

- आयु
- वज़न
- यौवन का चरण
- डायबिटीज़ की अवधि और चरण
- इंजेक्शन साइट की स्थिति
- पोषाहार का सेवन और वितरण
- अभ्यास का पैटर्न
- दिनचर्या
- BG मॉनिटरिंग और ग्लाइकेटेड हीमोग्लोबिन के परिणाम
- सहवर्ती रोग
- मासिक धर्म चक्र

नव निदान मधुमेह वाले एक युवा व्यक्ति में अक्सर आंशिक छूट चरण होता है, जिसे आम तौर पर हनीमून अवधि के रूप में जाना जाता है, इंसुलिन थेरेपी शुरू करने के कुछ सप्ताह बाद अंतर्जात इंसुलिन उत्पादन में वृद्धि होती है। आंशिक छूट चरण के दौरान, इंसुलिन की कुल दैनिक खुराक सामान्यतया < 0.5 IU/kg/दिन होती है।

प्रीप्यूबर्टल बच्चों (आंशिक छूट चरण के बाहर) को सामान्यतया 0.7 से 1.0 IU/kg प्रतिदिन देने की ज़रूरत पड़ती है और यौवन के दौरान, इंसुलिन की खुराक की आवश्यकता 1-2 IU/kg/दिन के बीच बढ़ सकती है।⁸² यौवन के दौरान इंसुलिन की उच्च आवश्यकताओं को उच्च वृद्धि हार्मोन स्राव द्वारा समझाया गया है जो इस अवधि की विशेषता है,⁸³ जो इंसुलिन प्रतिरोध को प्रेरित करता है; एक ऐसी घटना जो किशोरावस्था के दौरान मधुमेह वाले और बिना मधुमेह वाले लोगों में होती है, लेकिन मधुमेह वाले लोगों में यह गंभीर हो जाती है।⁸⁴⁻⁸⁶

उच्च BGL को प्रोजेस्टेरोन के ज़रिए मध्यस्थता वाले मासिक धर्म चक्र के ल्यूटियल चरण के दौरान देखा जा सकता है।^{87,88}

दैनिक इंसुलिन खुराक का वितरण: बेसल-बोलस इंसुलिन रेजिमेंस प्राप्त करने वाले बच्चों और युवा वयस्कों में, बेसल इंसुलिन में कुल दैनिक इंसुलिन का 30%-50% शामिल हो सकता है और इसे निम्नानुसार दिया जा सकता है:

- ग्लार्गिन को अक्सर दिन में एक बार लगभग एक ही समय पर दिया जाता है। हालांकि, दैनिक बेसल इंसुलिन कवरेज प्रदान करने के लिए कई बच्चों को ग्लार्गिन की दो दैनिक खुराक या एनपीएच के साथ संयुक्त रूप से प्राप्त करने की आवश्यकता हो सकती है।^{36,89} ग्लार्गिन नाश्ते से पहले, रात के खाने से पहले या सोते समय समान प्रभाव के साथ दिया जा सकता है, लेकिन सुबह के इंजेक्शन के साथ रात में हाइपोग्लाइसीमिया काफी कम होता है।¹⁹ बेसल इंसुलिन के रूप में ग्लार्गिन पर स्विच करते समय, हाइपोग्लाइसीमिया से बचने के लिए बेसल इंसुलिन की कुल खुराक को लगभग 20% कम करने की ज़रूरत होती है।⁸⁹ इसके बाद, BG प्रवृत्तियों के अनुसार खुराक को व्यक्तिगत रूप से समायोजित किया जाना चाहिए।
- डिटेमिर को आम तौर पर बच्चों में दिन में दो बार दिया जाता है।^{37,90} NPH से डिटेमिर में संक्रमण होने पर, शुरू करने के लिए उसी खुराक का उपयोग किया जा सकता है, लेकिन SMBG परिणामों के अनुसार डिटेमिर की खुराक में वृद्धि की ज़रूरत पड़ सकती है।³⁹ सुबह NPH इंजेक्शन और रात के समय नाश्ते और रात के खाने के लिए RAI के साथ डिटेमिर इंजेक्शन से युक्त दो बार दैनिक रेजिमेंस का उपयोग इंसुलिन पम्प उपचार के लिए एक पुल के रूप में T1D के हनीमून चरण के दौरान ग्लाइसीमिक नियंत्रण को अनुकूलित करने के लिए किया गया है।²⁷ ग्लार्गिन इंसुलिन से डिग्लुडेक (ग्लार्गिन खुराक का 100-150%) पर स्विच करते समय विभिन्न छोटे पैमाने के अध्ययनों में खुराक समायोजन की एक विस्तृत श्रृंखला के बारे में बताया गया है।^{91,92} प्रीप्यूबर्टल विषयों में इंसुलिन की कुल दैनिक खुराक के संबंध में बेसल इंसुलिन अनुपात में मामूली वृद्धि का अनुभव किया गया है।⁹²
- डिग्लुडेक दिन में एक बार दिया जाता है और किसी भी समय दिया जा सकता है। आम तौर पर डिग्लुडेक बाल विकित्सा पा रहे व्यक्तियों को दिन के एक ही समय पर दिया जाता है, लेकिन वयस्कों को पिछले इंजेक्शन के बाद से 8 घंटे बीत जाने पर इसे दिन के किसी भी समय दिया जा सकता है। इससे उन लोगों को लाभ होता है, जिनकी दिनचर्या अनियमित होती है, जैसे कि किशोर, जिनके काम के घंटे अलग-अलग होते हैं, या ऐसे लोग जो अलग-अलग समय क्षेत्रों में काम करते हैं। इंसुलिन इन्फ्यूजन पम्प थेरेपी से इंजेक्शन तक आगे और पीछे संक्रमण करते समय भी यह सुविधाजनक होता है, जैसा कि एथलीटों या किशोरों द्वारा अनुभव किया जाता है जो इंसुलिन पम्प से विराम पाना चाहते हैं। हालांकि, डिग्लुडेक दिए जाने की > 24-घंटे की अवधि को देखते हुए, हाइपोग्लाइसीमिया से बचने के लिए पम्प पर स्विच करते समय पहले 1-2 दिन के लिए बेसल पम्प सेटिंग्स ~20% तक कम करने के लिए देखभाल बरती जानी चाहिए।
- ग्लार्गिन U300 को दिन में लगभग एक ही समय पर दिन में एक बार दिया जाता है। ग्लार्गिन U100 के अपने केंद्रित रूप और कार्रवाई की बाद की दीर्घकालिक अवधि को देखते हुए, यह खास तौर पर उच्च बेसल इंसुलिन की ज़रूरत वाले लोगों के लिए सहायक है, या जो अतिरिक्त शाम के बेसल इंसुलिन इंजेक्शन की आवश्यकता के बिना सुबह बेसल इंसुलिन दिए जाने की इच्छा रखते हैं।

- एनपीएच इंसुलिन का उपयोग सुबह किया जाता है ताकि दिन के दौरान बेसल इंसुलिन की ज़रूरतों को पूरा करने में मदद मिल सके और स्कूल में इंसुलिन इंजेक्शन प्राप्त न कर सकने वाले बच्चों में दोपहर के भोजन और नाश्ते के बाद ग्लाइसीमिक एक्सकर्सन हो सके।²⁶

बोलस इंसुलिन खुराक की गणना। कार्बोहाइड्रेट सामग्री और रक्त शर्करा के स्तर के आधार पर बोलस इंसुलिन खुराक की गणना गहन इंसुलिन थेरेपी का एक महत्वपूर्ण घटक है।

- “500-नियम” का उपयोग अक्सर कार्बोहाइड्रेट की गिनती के साथ शुरू करते समय प्रारंभिक अनुपात पाने के लिए किया जाता है (500 को कुल दैनिक खुराक से विभाजित करें - बेसल और बोलस इंसुलिन - ग्राम में कार्बोहाइड्रेट की मात्रा का पता लगाने के लिए बोलस इंसुलिन की 1 इकाई (लघु/तेजी से/तेजी से काम करने वाला इंसुलिन) कवर करेगा)।⁹³ हालांकि, 500 नियम को व्यक्तिगत रूप से समायोजित करने की ज़रूरत पड़ सकती है, ताकि नाश्ते के लिए अधिक इंसुलिन और व्यायाम से पहले या तुरंत बाद भोजन के लिए कम इंसुलिन की अनुमति मिल सके।⁹⁴ छोटे बच्चों और बहुत छोटे बच्चों में, इस “नियम” को बदला जा सकता है, और प्राथमिक स्कूल के बच्चों में, 500 के बजाय 330 या 250 नियम (50-100% अधिक इंसुलिन देना) नियोजित किया जा सकता है। बच्चे की इंसुलिन खुराक का मूल्यांकन करने और आगे बढ़ाने के लिए वास्तविक जीवन के भोजन से इंसुलिन और CHO के बीच सही अनुपात का बार-बार निरीक्षण और गणना करना ज़रूरी है। अधिक जानकारी के लिए पूर्वस्कूली बच्चों में डायबिटीज़ के प्रबंधन पर ISPAD 2022 सर्वसम्मति दिशानिर्देश अध्याय 23 देखें।
- इंसुलिन: व्यक्तिगत भोजन के लिए कार्बोहाइड्रेट अनुपात (ICR) की गणना, उदाहरण के लिए नाश्ता, इकाइयों में इंसुलिन खुराक द्वारा ग्राम में कार्बोहाइड्रेट सामग्री को विभाजित करके की जा सकती है। यह विधि अक्सर एक व्यक्तिगत भोजन के लिए सबसे सटीक परिणाम देती है और अधिमानतः नाश्ते के लिए उपयोग की जा सकती है, जब सामान्यतः इंसुलिन प्रतिरोध में बढ़त होती है। यदि भोजन से पहले और बाद में BG 2 से 3 mmol/L (36-54 mg/dL) से अधिक भिन्न होता है, तो यह गणना करने के लिए सुधार कारक (नीचे देखें) का उपयोग किया जा सकता है कि निश्चित भोजन के लिए कितना अधिक (या कम) इंसुलिन दिया जाना चाहिए।
- वसा और प्रोटीन का सेवन इंसुलिन आवश्यकताओं को प्रभावित करता है और बोलस खुराक को निर्धारित करने पर विचार किया जाना चाहिए। अधिक जानकारी के लिए बच्चों और किशोरों में पोषण प्रबंधन पर ISPAD 2022 सर्वसम्मति दिशानिर्देश अध्याय 10 देखें।
- “1800 नियम” के अनुसार, सुधार खुराक (जिसे इंसुलिन संवेदनशीलता कारक (ISF), सुधार कारक भी कहा जाता है) का उपयोग किया जा सकता है, अर्थात्, mg/dL पाने के लिए कुल दैनिक इंसुलिन खुराक से 1800 को विभाजित करें जो कि तेजी से काम करने वाली इंसुलिन की 1 इकाई है, BG को कम करेगा; उन समूहों के लिए जो अधिक इंसुलिन प्रतिरोधी हैं, इंसुलिन संवेदनशीलता कारक की गणना कुल खुराक से 1500 को विभाजित करके भी की गई है। mmol/L के लिए, “100 नियम” का उपयोग करें, मतलब यह है कि, 100 को कुल दैनिक इंसुलिन खुराक से विभाजित करें।⁹⁵ सुधार खुराक के लिए नियमित इंसुलिन का उपयोग करते समय “1500 नियम” का उपयोग किया जा सकता है।

6.2 इंसुलिन खुराक समायोजन

ग्लाइसीमिक लक्ष्यों तक पहुंचने के लिए इंसुलिन समायोजन आवश्यक है। इंसुलिन खुराक को समायोजित करते समय रक्त ग्लूकोज़ (SMBG) या CGM पैटर्न पर खुद नज़र रखकर मापे गए दैनिक या साप्ताहिक BG पैटर्न और रुझान पर गौर करना चाहिए। इन समायोजनों को करने के लिए परिवार को शिक्षित और सशक्त होना चाहिए।

6.2.1 निदान के तुरंत बाद। जैसे ही एक नया T1D निदान प्राप्त होता है

लक्ष्य BGL तक पहुंचने के लिए नियमित इंसुलिन समायोजन किया जाना चाहिए। निदान के पहले कुछ हफ्तों के दौरान कई केंद्र दैनिक इंसुलिन खुराक समायोजन करते हैं।⁹⁶ हाइपोग्लाइसीमिया को रोकने के लिए, हनीमून चरण पहली बार शुरू होने पर इंसुलिन की दैनिक मात्रा में भारी और तेजी से कमी होनी चाहिए।^{97,98}

6.2.2 अच्छी तरह से स्थापित डायबिटीज़ के लिए इंसुलिन खुराक समायोजन

इंसुलिन खुराक का समायोजन भोजन से पहले किया जाता है और ग्लूकोज़ के स्तर के आधार पर समायोजित किया जाता है, जो या तो लगातार SMBG या CGM के माध्यम से लिया जाता है।⁸⁹ लंबे समय तक काम करने वाली बेसल इंसुलिन खुराक को रातोंरात, उपवास ग्लूकोज़ स्तर को नियंत्रित करने के लिए निर्धारित किया जाता है। खाने के बाद के हाइपरग्लेसीमिया को भोजन के सेवन के लिए पर्याप्त समय पर खाने के बाद इंसुलिन के इंजेक्शन और पर्याप्त इंसुलिन कवरेज द्वारा सबसे अच्छा नियंत्रित किया जाता है। अगर प्रीमील BGL लक्ष्य सीमा से ऊपर है, तो सुधार खुराक को प्रॉडियल इंसुलिन खुराक मेंको शामिल किया जाना चाहिए। खाने के बाद की इंसुलिन की मात्रा (इंजेक्शन के 1.5-2 घंटे बाद) के समय में किया जाने वाला पोस्ट-प्रॉडियल ग्लूकोज़ परीक्षण, खाने के बाद इंसुलिन की खुराक के ग्लूकोज़ कम करने वाले प्रभाव को तय करने के लिए ज़रूरी है।

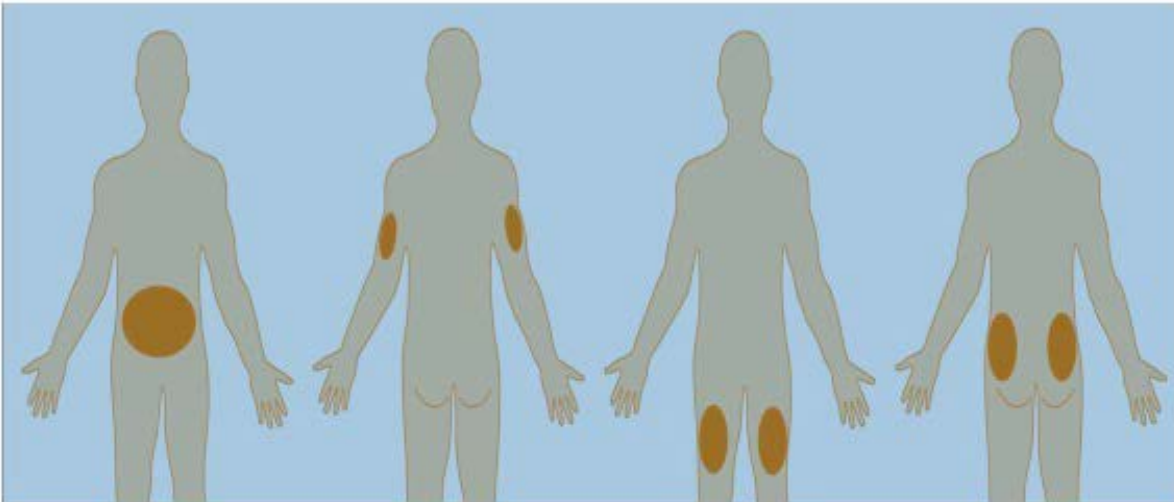
6.3 लक्ष्य BGL से लगातार प्रवृत्ति विचलन के लिए सलाह

- बढ़े हुए ग्लूकोज़ स्तर के लिए नाश्ते से पहले - यह सुझाव दिया जाता है कि रात के खाने से पहले या सोने से पहले की मध्यवर्ती- या लंबे समय तक काम करने वाली इंसुलिन की खुराक बढ़ा दी जाए (रात के दौरान ग्लूकोज़ निर्धारण की सिफारिश की जाती है ताकि इस बात को पक्का किया जा सके कि इस परिवर्तन के नतीजतन रात में हाइपोग्लाइसीमिया न हो)।
- भोजन के बाद बढ़े हुए BGL के लिए - यह सलाह दी जाती है कि भोजन से पहले की अति-तीव्र/तीव्र/नियमित इंसुलिन खुराक में वृद्धि कर दी जाए।⁹⁹
- दोपहर के भोजन या रात के खाने से पहले बढ़े हुए बीजीएल के लिए बेसल-बोलस रेजिमेन पर प्री-ब्रेकफास्ट बेसल इंसुलिन बढ़ाने या प्री-ब्रेकफास्ट अति-तीव्र/रैपिड/नियमित क्रियाशील इंसुलिन की खुराक बढ़ाने की सिफारिश की जाती है। इंसुलिन की खुराक लिए बिना भोजन से पहले अल्पाहार लेने से बचना चाहिए। इंजेक्शन के बाद 2 से 3 घंटे के भीतर एनालॉग इंसुलिन का अधिकांश प्रभाव होता है, इसलिए यदि BGL भोजन के कई घंटे बाद (भोजन के बाद उपवास की स्थिति के दौरान) बढ़ते हैं, तो बेसल-बोलस रेजिमेन में तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन का उपयोग करते समय, खुराक या बेसल इंसुलिन के प्रकार को समायोजित करने की ज़रूरत पड़ सकती है।⁹⁵ डायबिटिक बच्चों और किशोरों में सबऑप्टिमल ग्लाइसीमिया का प्रमुख कारण भोजन के समय इंसुलिन बोलस की विफलता है। प्रति सप्ताह भोजन संबंधी > 1 इंजेक्शन को छोड़ने से HbA1c में 0.3-0.8% की वृद्धि होती है।^{100,101} पालन करने के लिए नए और आशाजनक मेटिक्स मौजूद हैं जिन्हें आसानी से समझा जा सकता है और क्लिनिक पर विजित के

आकृति 2. इंजेक्शन साइटों और इंसुलिन अवशोषण के सापेक्ष समय का योजनाबद्ध तरीके से प्रतिनिधित्व।

इंजेक्शन साइट और इंसुलिन अवशोषित होने की गति

पेट	भुजा का पिछला भाग	जांघ के सामने/ जांघ के पीछे	नितंबों का पिछला ऊपरी चतुर्थ भाग
~15 मिनट शीघ्र	~20 मिनट मध्यम	~30 मिनट धीमा	~30 मिनट धीमा



फुटनोट: इंसुलिन (रेगुलर इंसुलिन, रैपिड एक्टिंग इंसुलिन एनालॉग्स और NPH) जांघ और नितंबों की तुलना में पेट और डेल्टॉइड क्षेत्र से काफी आसानी से अवशोषित होता है। इंजेक्शन लगने की जगह से संबंधित अवशोषण दर में बदलाव के लिए लंबे समय तक कार्य करने वाली इंसुलिन की तैयारी कम संवेदनशील बताई गई है।

दौरान उपचार योजना के पालन में सुधार के लिए शुरुआती अवरोध के लिए इस्तेमाल किया जा सकता है।¹⁰²

- रैपिड-एक्टिंग इंसुलिन एनालॉग्स को भोजन से लगभग 15 मिनट पहले दिया जाना चाहिए, ताकि 3.5-10.0 mmol/L रेंज में बिताए गए समय की मात्रा को बढ़ाया जा सके और हाइपोग्लाइसीमिया के जोखिम को बढ़ाए बिना भोजन के बाद के ग्लूकोज़ भ्रमण को कम किया जा सके।⁷⁵
- कार्बोहाइड्रेट की गिनती करते समय, भोजन के बाद के ग्लूकोज़ स्तर में लगातार वृद्धि के लिए इंसुलिन से कार्बोहाइड्रेट अनुपात में समायोजन की ज़रूरत पड़ सकती है।¹⁰³ अगर पोस्ट-प्रांडियल हाइपरग्लेसीमिया इंसुलिन खुराक में सुधार के बाद बनी रहती है, तो इंसुलिन संवेदनशीलता कारक की समीक्षा की जानी चाहिए।
- अस्पष्टीकृत हाइपोग्लाइसीमिया के लिए इंसुलिन थेरेपी और खुराक के फिर से मूल्यांकन की ज़रूरत पड़ती है। अस्पष्टीकृत हाइपरग्लेसीमिया एक “रीबाउंड घटना” के कारण हो सकता है, जिसे हाइपोग्लाइसीमिया के रूप में वर्णित किया जाता है, जिसके बाद हाइपरग्लाइसीमिया होता है, जो हाइपोग्लाइसीमिया के इलाज के लिए हार्मोनल काउंटर-रेगुलेशन के प्रभावों के साथ ही साथ काफी ज़्यादा खाने से प्रबल हो जाता है।
- जीवनशैली की दिनचर्या में बदलाव, खास तौर पर व्यायाम या रेजिमेन में बदलाव के लिए दिन-प्रतिदिन इंसुलिन समायोजन आवश्यक हो सकता है।
- विशेष सलाह तब सहायक हो सकती है जब दिनचर्या, यात्रा, स्कूल की सैर, शैक्षिक अवकाश/डायबिटीज़ शिविर, या अन्य गतिविधियों में परिवर्तन हो जिसमें इंसुलिन खुराक के समायोजन की ज़रूरत पड़ सकती है।

7. इंसुलिन देना और भंडारण

7.1 इंसुलिन इंजेक्शन और अवशोषण

7.1.1 इंजेक्शन तकनीक (IT)

इंसुलिन के सुरक्षित उपयोग और ग्लूकोज़ नियंत्रण को अनुकूलित करने के लिए उचित इंसुलिन इंजेक्शन तकनीक की ज़रूरत होती है। इंटरमस्क्युलर रूप से दिए जाने के बजाय इंसुलिन को त्वचा के नीचे दिया जाना चाहिए, क्योंकि इंटरमस्क्युलर इंजेक्शन के परिणामस्वरूप ग्लूकोज़ पर तेजी से और अधिक अप्रत्याशित इंसुलिन अवशोषण और चर प्रभाव हो सकता है। इंसुलिन इंजेक्शन साइटों को आकृति 2 में दिखाया गया है, और साथ ही, IT के सबसे महत्वपूर्ण पहलुओं को तालिका 2 में वर्णित किया गया है।

तालिका 2. इंजेक्शन तकनीक के सबसे अहम पहलू

1. प्रतिभागियों को पैड या फोम कुशन में इंजेक्शन लगाकर या वास्तविक इंजेक्शन लगाकर अपनी इंजेक्शन तकनीक का प्रदर्शन करने के लिए कहें। इसे एक शिक्षण अवसर के तौर पर इस्तेमाल करें, सही काम को सराहें और किसी भी अनुचित प्रथा में सुधार करें।
2. इंजेक्शन केवल साफ हाथों से साफ, स्वस्थ जगहों पर ही दिए जाने चाहिए। सामान्यतः त्वचा को कीटाणुरहित करने की ज़रूरत नहीं होती।
3. इंजेक्शन उपचर्म में दिए जाने चाहिए, इंटरमस्क्युलर रूप से नहीं। 4 mm पेन सुई में IM इंजेक्शन का सबसे कम जोखिम होता है और रोटेशन के लिए व्यापक क्षेत्र की अनुमति देता है।
4. किसी को भी 12.7 mm से अधिक लंबी सुइयों का उपयोग करने से बचना चाहिए, और जो 8 mm सुइयों का उपयोग कर रहे हैं, उन्हें छोटी सुइयों का उपयोग करना चाहिए।
5. उम्र, लिंग, जातीयता या BMI की परवाह किए बिना, सभी इंजेक्टरों के लिए 4 mm सुई को वरीयता दी जाती है। इसे त्वचा के लंबवत डाला जाना चाहिए (त्वचा की सतह से 90°) – किसी कोण पर नहीं—चाहे त्वचा की तह ऊपर उठी हो या नहीं।

6. लिपोहाइपरट्रॉफी का पता लगाने में मदद करने के लिए, प्रत्येक विज़िट के दौरान, कम से कम वार्षिक रूप से, देखकर और टटोलने का कार्य दोनों के दौरान इंजेक्शन साइटों का निरीक्षण करें। लोगों को लिपोहाइपरट्रॉफी (LH) की उपस्थिति के बारे में जागरूक करें, और उन्हें इंजेक्शन न लगाने का निर्देश दें। असामान्यताओं को महसूस करने और उनका पता लगाने के तरीके के बारे में उन्हें निर्देश देने के लिए LH लेसियन का उपयोग करें, और फिर उन्हें अपनी इंजेक्शन साइटों की जांच करने के लिए कहें।
7. यदि लिपोहाइपरट्रॉफी पाई जाती है, तो इंजेक्शन को स्वस्थ ऊतक में बदलें और इंसुलिन की खुराक कम करें। कमी, अक्सर मूल खुराक के 20% से अधिक हो जाती है। SMBG परिणामों की बारीकी से निगरानी करें।
8. लिपोहाइपरट्रॉफी से बचने के लिए इंजेक्शन को पिछले इंजेक्शन से कम से कम 1 सेमी (उंगली की अनुमानित चौड़ाई) दूर इंजेक्ट करके व्यवस्थित तरीके से घुमाएं।
9. यदि संभव हो, तो सुइयों का पुनः उपयोग करने से बचें, जो कीटाणुरहित, एक बार उपयोग होने वाले उपकरण हैं। अत्यधिक पुनः उपयोग (पांच बार से अधिक) लिपोहाइपरट्रॉफी से संबंधित है।

इंजेक्शन तकनीक पर विचार करते समय कई अन्य पहलू महत्वपूर्ण होते हैं;

- सुई की लंबाई। 8-13 mm (27 G) की पारंपरिक सुई की लंबाई को 4-6 mm सुइयों द्वारा प्रतिस्थापित किया गया था, यह देखते हुए कि लंबी सुई इंटरमस्क्युलर (IM) इंजेक्शन के जोखिम को बढ़ा सकती है। 6 mm बनाम 4 mm सुई के साथ IM इंजेक्शन की संभावना बच्चों और किशोरों में नाटकीय रूप से अधिक होने की सूचना मिली थी।¹⁰⁴
- बच्चों और किशोरों में IM इंजेक्शन को रोकने के लिए 4 mm सुई के साथ इंसुलिन इंजेक्शन को सबसे सुरक्षित रणनीति के रूप में दिखाया गया है।¹⁰⁵
- बच्चे < 6 साल या बहुत पतले वयस्क उठी हुई त्वचा में सीधा इंजेक्शन लगा सकते हैं। इंटरमस्क्युलर इंजेक्शन से बचने के लिए सख्त त्वचा के नीचे इंजेक्शन सुनिश्चित करने के लिए सभी प्रकार के इंजेक्शन के लिए दो-उंगली चुटकी तकनीक की सिफारिश की जाती है।¹⁰⁶ 6 साल से कम उम्र के बच्चों के लिए 4 mm सुई को इस्तेमाल करके पिंच-अप तकनीक की सिफारिश की जाती है। यह ध्यान दिया जाना चाहिए कि जब बच्चे जांघ में इस तकनीक का उपयोग करते हैं तो 5 mm सुइयों के साथ ‘पिंच अप’ विधि विरोधाभासी ढंग से IM इंजेक्शन की सुविधा प्रदान कर सकती है।¹⁰⁷
- 4-6 mm सुइयों के साथ, इंजेक्शन त्वचा की तह को उठाए बिना लंबवत रूप से दिया जा सकता है, लेकिन केवल तभी जब पर्याप्त त्वचा के नीचे वसा हो, जो अक्सर युवावस्था वाली लड़कियों में होती है (कम से कम 8 mm, क्योंकि सीधा इंजेक्शन लगाने पर त्वचा की परतें अक्सर संकुचित हो जाती हैं)।¹⁰⁸ हालांकि, दुबले-पतले लड़कों में पतली त्वचा के नीचे की वसा की परत होती है, खासकर यह जांघ पर होती है।^{108,109} नितंब में इंजेक्शन लगाने समय, त्वचा के नीचे की वसा की परत सामान्यतः त्वचा की तह को उठाए बिना इंजेक्ट करने के लिए पर्याप्त रूप से मोटी होती है। अगर 4-6 mm सुई पूरी तरह से त्वचा में नहीं डाली जाती तो इंटरडर्मल इंजेक्शन का जोखिम होता है।
- समान इंजेक्शन क्षेत्र के अंदर, इंसुलिन इंजेक्शन साइटों का रोटेशन, निदान से सिखाया जाना चाहिए।
- पेन इंजेक्शन तकनीक के लिए हर एक इंजेक्शन से पहले 2-यूनिट एयर शॉट के महत्व को सशक्त करने के लिए सावधानीपूर्वक शिक्षा की ज़रूरत पड़ती है, ताकि यह सुनिश्चित हो सके कि पेन ठीक तरह से काम कर रहा है।
- NPH शीशी को कम से कम 10 और अधिमानतः 20 बार रोल किया जाना चाहिए (हिलाया नहीं जाना चाहिए),¹⁸ इंसुलिन सस्पेंशन को ध्यान से स्पष्ट इंसुलिन में खींचने से पहले मिलाना चाहिए। जिस स्थिति में NPH संगृहीत है, वह इसकी गतिविधि को भी प्रभावित कर सकती है।¹⁸

- ठंडे इंसुलिन का इंजेक्शन लगाना कभी-कभी इंजेक्शन को अधिक दर्दनाक बना सकता है, इसलिए इंसुलिन का इंजेक्शन कमरे के तापमान पर लगाने की सलाह दी जाती है।
- प्लंजर में आगे बढ़ाए जाने के बाद 5-15 सेकंड की देरी सुई के माध्यम से इंसुलिन की पूर्ण निकासी को सुनिश्चित करने में मदद करती है।¹¹⁰
- इंसुलिन का रिसाव आम बात है और इसे पूरी तरह से टाला नहीं जा सकता। त्वचा से सुई को धीरे-धीरे निकालने को प्रोत्साहित करना, सुई निकालने के बाद त्वचा को खींचना या इंजेक्शन साइट पर साफ उंगली से दबाव, इंसुलिन के रिसाव को कम कर सकता है।
- जब भी संभव हो इंसुलिन में बुलबुले हटा दिए जाने चाहिए। यदि बुलबुला इतना बड़ा नहीं है कि इंसुलिन की खुराक को बदल सके, तो कोई समस्या नहीं होनी चाहिए। इंसुलिन पेन का उपयोग करते समय, कार्ट्रिज में हवा इंसुलिन की बूंदों को पेन सुई की नोक पर दिखने का कारण बन सकती है, अगर बहुत जल्दी वापस निकाल ली जाए।
- इंसुलिन इंजेक्शन साइट निशान ऊतक का पता लगाने के लिए नियमित रूप से इंजेक्शन साइटों का निरीक्षण और लिपोहाइपरट्रॉफी के लिए स्क्रीनिंग ज़रूरी है। डायबिटीज़ देखभाल पेशेवरों की तरफ से हर एक क्लिनिक विजिट पर और लिपोहाइपरट्रॉफी का पता चलने पर अधिक बार इंजेक्शन साइटों का निरीक्षण किया जाना चाहिए। क्लिनिक विजिट के बीच इंसुलिन इंजेक्शन साइटों के स्व-निरीक्षण की सिफारिश की जाती है।

खुद इंजेक्शन लगाना। एक बच्चे के लिए स्व-इंजेक्शन के लिए उपयुक्त आयु अत्यधिक व्यक्तिगत है, जो कालानुक्रमिक आयु के बजाय विकासात्मक परिपक्वता पर निर्भर करती है। दस वर्ष से अधिक उम्र के ज़्यादातर बच्चे या तो अपने स्वयं के इंजेक्शन देते हैं या लगाने में उनकी सहायता करते हैं।¹¹¹ माता-पिता या अन्य देखभाल प्रदाता के साथ इंजेक्शन की जिम्मेदारी साझा करने वाले छोटे बच्चे उपकरण तैयार करने में मदद कर सकते हैं या प्लंजर को धक्का देने में मदद कर सकते हैं और बाद में पर्यवेक्षण के तहत पूरे कार्य को सफलतापूर्वक करने में सक्षम हो सकते हैं। कभी-कभी खुद इंजेक्शन लगाने की शुरुआत किसी बाहरी कार्यक्रम जैसे किसी दोस्त के साथ रात भर बाहर रहने, स्कूल पर भ्रमण में जाने या डायबिटीज़ शिविर में होने पर हो सकती है। माता-पिता या देखभाल करने वालों को फिर से इंसुलिन इंजेक्शन लेने के लिए तैयार रहना चाहिए और यह नहीं मानना चाहिए कि बच्चे हमेशा स्वयं इंजेक्शन लगाते रहेंगे। लिपोहाइपरट्रॉफी से बचने के लिए कई इंजेक्शन लेने वाले छोटे बच्चों को उन जगहों पर इंजेक्शन लगाने में मदद की ज़रूरत पड़ सकती है जहां पहुंचना मुश्किल है (जैसे नितंब)।

इंसुलिन का स्व-मिश्रण। जब NPH को शॉर्ट- या फास्ट-क्रियाशील इंसुलिन के साथ मिलाया जाता है, तो यह सबसे अहम बात यह है कि शीशियों में एक इंसुलिन का दूसरे के साथ कोई सम्मिश्रण न हो। इसे रोकने के लिए, NPH (बादल) से पहले नियमित (स्पष्ट इंसुलिन) को सीरिज में खींचा जाता है। अलग-अलग निर्माताओं के इंसुलिन का उपयोग सावधानी के साथ किया जाना चाहिए क्योंकि बफरिंग एजेंटों के बीच आपसी क्रिया हो सकती है। तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन एनालॉग्स को इंजेक्शन लगाने से तुरंत पहले NPH के साथ उसी सीरिज में मिलाया जा सकता है।¹¹² यह सुझाव दिया जाता है कि इंजेक्शन से पहले न तो ग्लार्गिन इंसुलिन और न ही डिटेमिर इंसुलिन को किसी अन्य इंसुलिन के साथ मिलाया जाए,¹¹³ क्योंकि यह मिश्रण शुरुआती ग्लूकोज़ कम करने की क्रिया को कुंद कर देता है और एनालॉग्स के अलग-अलग इंजेक्शन की तुलना में तेजी से काम करने वाले इंसुलिन के समय-क्रिया प्रोफाइल को बढ़ाता है।^{113,114}

7.1.2 इंजेक्शन साइट प्रतिकूल घटनाएँ

एक सामान्य लिपोहाइपरट्रॉफी इंसुलिन थेरेपी की जटिलता है। लिपोहाइपरट्रॉफी से बचने के लिए इंजेक्शन साइट रोटेशन आवश्यक है, कई इंजेक्शन की साइट पर इंसुलिन की एडीपोजेनिक क्रियाओं के प्रत्युत्तर में त्वचा में वसा का संचय।

- काफी ज़्यादा शुद्ध इंसुलिन की शुरुआत के बाद से लिपोआट्रॉफी दुर्लभ है;

हालांकि हाल की रिपोर्टों से पता चलता है कि लिपोहाइपरट्रॉफी की उच्च आवृत्ति बनी हुई है।¹¹⁵ लिपोहाइपरट्रॉफी को कम करने से ग्लाइसीमिक नियंत्रण में सुधार होता है। लिपोहाइपरट्रॉफी और अन्य साइट प्रतिक्रियाओं की उपस्थिति के लिए इंसुलिन इंजेक्शन साइटों की जांच और पैल्पेशन प्रत्येक क्लिनिक विजिट के दौरान किया जाना चाहिए।¹¹⁶

- बच्चे इस बात को लेकर चिंतित रहते हैं, इंजेक्शन लगाने से दर्द होगा। इस बात को पक्का करने के लिए कि इंजेक्शन इंटरमस्क्युलर रूप से नहीं दिए जा रहे हैं, और सुई पैनी होने की वजह से, अगर इंजेक्शन लगाने पर दर्द होता है तो हम एंगल, सुई की लंबाई, और इंजेक्शन की गहराई की जांच करने की सलाह देते हैं। अगर सुई को फिर से इस्तेमाल करते हैं, तो यह अधिक दर्द की वजह बन सकती है।^{117, 118} डायबिटीज़ से प्रसित ऐसे लोगों का अनुपात अधिक है जो लंबे समय तक इंजेक्शन को काफी नापसंद करते हैं जो उनके ग्लाइसीमिया पर असर डाल सकता है। इन व्यक्तियों के लिए, इनडवेलिंग कैथेटर (Insufilon®, i-port®) या इंसुलिन पम्प थेरेपी इंजेक्शन दर्द को कम कर सकती है¹¹⁸⁻¹²⁰ और उपचार अनुपालन में सुधार कर सकती है।¹²⁰ इन उपकरणों से बहुत छोटे बच्चे को बार-बार इंजेक्शन लगाने में मदद मिल सकती है।¹¹⁸
- इंसुलिन इंजेक्शन के लिए स्थानीय अतिसंवेदनशीलता प्रतिक्रियाएं असामान्य हैं लेकिन जब वे होती हैं, तो निर्माताओं की मदद से जिम्मेदार इंसुलिन (या शायद ही कभी परिरक्षक) की औपचारिक पहचान संभव हो सकती है। किसी वैकल्पिक इंसुलिन तैयारी का परीक्षण समस्या को सुलझा सकता है। अगर वास्तविक एलर्जी का संदेह होता है, तो निर्माताओं से उपलब्ध प्रोटोकॉल का उपयोग करके विसंवेदनीकरण किया जा सकता है।
- इंटरमस्क्युलर इंजेक्शन या त्वचा को कसकर भींचने के बाद चोट लगना और खून बहना अधिक आम है। यह दिखाया गया है कि पतली सुइयों के उपयोग से इंजेक्शन स्थल पर काफी कम रक्तस्राव होता है।

7.1.3 इंसुलिन अवशोषण

इंसुलिन गतिविधि प्रोफाइल एक ही व्यक्ति और व्यक्तियों के बीच दिन-प्रतिदिन दोनों में पर्याप्त बदलाव प्रदर्शित करती है। कई कारक इंसुलिन अवशोषण की गति और स्थिरता को प्रभावित करते हैं और इनके बारे में जागरूक होना और उन कारकों को कम करना अहम है जो परिवर्तनीय हैं। युवाओं और उनकी देखभाल करने वालों को उन परिवर्तनीय कारकों के प्रति जागरूक होना चाहिए, जो इंसुलिन अवशोषण पर असर डाल सकते हैं।

इंसुलिन के अवशोषण को प्रभावित करने वाले कारक:¹²¹⁻¹²³

- **इंसुलिन सान्द्रता, मात्रा और खुराक (उपचर्म डिपो)।** छोटे त्वचा के नीचे डिपो¹²³, कम इंसुलिन सान्द्रता¹²⁴ और कम इंसुलिन खुराक तेजी से अवशोषण से जुड़े होते हैं।
- **एक ही सीरिज में इंसुलिन का मिश्रण।** एक ही सीरिज में कुछ इंसुलिन का मिश्रण अवशोषण को प्रभावित करता है।^{113,114}
- **इंजेक्शन की जगह।** जांघ और नितंब नियमित इंसुलिन को सबसे धीमी गति से अवशोषित करते हैं, इसके बाद पेट, बांह और बगल (आकृति 1) का स्थान आता है।¹²⁵ ये क्षेत्रीय अंतर तेजी से और लंबे समय तक काम करने वाले इंसुलिन एनालॉग्स के लिए ज़्यादा स्पष्ट नहीं हैं।^{121,122,126,127} ग्लार्गिन¹²⁸ और डिंग्लुडेक का अवशोषण इंजेक्शन साइट से महत्वपूर्ण रूप से प्रभावित नहीं होता।¹²⁹
- **इंटरमस्क्युलर (IM) इंजेक्शन।** IM दिए जाने का मार्ग अति-तीव्रता से इंसुलिन अवशोषण से जुड़ा हुआ है, जो व्यायाम के दौरान अधिक स्पष्ट होता है^{130,131} आकस्मिक तौर पर दिया जाने वाला IM इंजेक्शन दुबले व्यक्तियों में इंजेक्शन और स्थान के चयन के बीच फार्माकोकाइनेटिक्स में परिवर्तनशीलता को विस्तार से बता सकता है और तकनीक से इसे टाला जा सकता है।
- **तापमान।** पम्प और MDI थेरेपी, दोनों में स्थानीय या परिवेशी हीटिंग द्वारा इंसुलिन अवशोषण बढ़ाया जाता है।^{132,133}

- **व्यायाम।** व्यायाम के साथ इंसुलिन अवशोषण को बढ़ाया जा सकता है, इंजेक्शन के स्थान और गहराई में योगदान करने वाले कारकों सहित।¹³⁴ टांगों के व्यायाम के साथ टांगों में लगने वाला इंजेक्शन तीव्र अवशोषण में अग्रणी होता है।¹³⁵ व्यायाम का ग्लार्गिन पर कोई प्रभाव नहीं पड़ता।^{136,137}
- **लिपोहाइपरट्रॉफी।** लिपोहाइपरट्रॉफी से इंसुलिन के अवशोषण में काफी विलंब होता है।¹³⁸
- **मोटापा।** त्वचा के नीचे के रक्त प्रवाह में कमी के कारण उपचर्म वसा में वृद्धि से इंसुलिन अवशोषण में देरी होती है।¹³⁹

इंजेक्शन लगने की जगह पर गरमी देने वाले दो उपकरण विकसित किए गए हैं, जो इंसुलिन आवश्यकताओं को कम करने और इंसुलिन अवशोषण को बढ़ाने के लिए कम हाइपोग्लाइसेमिया के साथ-साथ इंसुलिन को कार्रवाई के पहले चरम पर ले जाते हैं। इंसुपैड एक ऐसा उपकरण है जो बोलस इंसुलिन के इंजेक्शन से ठीक पहले 2 सेमी x 4 सेमी क्षेत्र को गरम करता है और Insupatch इंसुलिन पम्प थेरेपी के लिए एक एकीकृत हीटिंग तत्व के साथ विकसित किया गया था जो एक बोलस वितरित होने पर सक्रिय होता है।¹³²

7.2 इंसुलिन की डिलीवरी के लिए उपकरण

इंसुलिन सीरिज। अलग-अलग देशों में सीरिज अलग-अलग आकार में उपलब्ध होते हैं, जो सटीक खुराक वितरण सुनिश्चित करते हैं, लेकिन निम्नलिखित सिफारिशें वांछनीय हैं।

- छोटे डेड स्पेस वाली प्लास्टिक फ़िक्स-सुई सीरिज ग्लास सीरिज के लिए बेहतर होती हैं।
- प्लास्टिक फ़िक्स-सुई सीरिज एकल उपयोग के लिए डिज़ाइन की जाती हैं। अगर साफ़-साफ़ाई या इंजेक्शन दर्द के बारे में चिंता हो तो पुनः उपयोग को हतोत्साहित किया जाना चाहिए क्योंकि फिर से इस्तेमाल करने पर सुई कुंठ हो जाती है।¹⁴⁰
- आधे या 1 यूनिट प्रति निशान वाली छोटी सीरिज (जैसे 0.3 मिली, 100 U/mL) छोटे बच्चों के इस्तेमाल के लिए बेहतर होती हैं, जिससे आधी इकाइयों में खुराक देना संभव हो जाता है।
- इंसुलिन सीरिज में इंसुलिन सांद्रता के अनुरूप एक मापने का पैमाना होना चाहिए (जैसे U 100 सीरिज)।
- इंसुलिन सीरिज को इस्तेमाल की जा रही इंसुलिन सान्द्रता से मेल खाना चाहिए। 40 U/mL सीरिज (लाल कैप) और 100 U/mL सीरिज (नारंगी कैप) में अलग-अलग निशान होते हैं और इन्हें बदला नहीं जा सकता।
- सीरिज को कभी भी किसी अन्य व्यक्ति के साथ साझा नहीं करना चाहिए, क्योंकि इससे रक्त-जनित संक्रमण (जैसे हेपेटाइटिस, HIV) होने का खतरा बढ़ जाता है।
- यह सलाह दी जाती है कि डायबिटीज़ वाले सभी बच्चों और किशोरों को पता होना चाहिए कि सीरिज द्वारा इंसुलिन कैसे दिया जाता है, क्योंकि अन्य इंजेक्शन उपकरण खराब हो सकते हैं।
- उचित निपटान प्रक्रियाएं अनिवार्य हैं। खास तौर पर डिज़ाइन और लेबल किए गए 'शार्प्स कंटेनर' फ़ार्मसियों और डायबिटीज़ केंद्रों में उपलब्ध हो सकते हैं। सुई को निकालने और उसे अनुपयोगी बनाने के लिए विशेष सुई क्लिपर्स (जैसे Safeclip®) उपलब्ध हो सकते हैं। 'शार्प्स कंटेनर' के बिना, निकाली गई सुइयों वाली सीरिज को गर्बेज कलेक्शन के लिए अपारदर्शी प्लास्टिक कंटेनर या टिन में संग्रहीत किया जा सकता है और डिस्पोज़ किया जा सकता है।

पेन इंजेक्टर डिवाइस। प्रीफ़िल्टर्ड कार्ट्रिज में इंसुलिन युक्त पेन इंजेक्टर डिवाइस को इंजेक्शन को आसान, अधिक सटीक और लचीला बनाने के लिए डिज़ाइन किया गया है। वे इंसुलिन की शीशी से निकालने की आवश्यकता को समाप्त करते हैं; खुराक को एक पैमाने पर डायल किया जाता है और वे घर से दूर, स्कूल में या छुट्टियों पर इंसुलिन देने के लिए खास तौर पर उपयोगी हो सकते

हैं। कलम का उपयोग करते समय, त्वचा के नीचे के ऊतक से सुई को वापस लेने से पहले 10 धीरे-धीरे या 20 जल्दी (लगभग 15 सेकंड प्रतीक्षा करें) तक गिनने की सलाह दी जाती है, ताकि कार्ट्रिज में किसी भी हवा के बुलबुले के विस्तार के लिए समय मिल सके।^{110,140} उपयोग करने से पहले, पेन को प्राइम किया जाना चाहिए, ताकि सुई की नोक पर इंसुलिन कीबूंद दिखाई पड़े।

छोटे आकार (4-6 mm) और व्यास की विशेष पेन इंजेक्शन सुइयों उपलब्ध हैं और इंजेक्शन लगाने पर कम असुविधा हो सकती है।¹⁴¹ दवा कंपनियों के पास अलग-अलग आकार और प्रकार के पेन इंजेक्टर उपलब्ध हैं। कुछ पेनों को ½ यूनिट वृद्धि पर सेट किया जा सकता है, जो छोटे बच्चों में खुराक देने के लिए तब उपयोगी होते हैं, जब खुराक में कम वृद्धि की ज़रूरत पड़ती है। कुछ पेन में ली गई खुराक के लिए मेमोरी होती है, जो विशेष रूप से किशोरों के लिए व्यावहारिक हो सकती है। पेन इंजेक्टर डिवाइस बच्चों में कई इंजेक्शन रेजिमेंस के लिए उपयोगी होते हैं, लेकिन इंसुलिन मिश्रण का उपयोग करने पर कम स्वीकार्य होते हैं। कुछ देशों में उपलब्धता एक समस्या है, क्योंकि यह इंसुलिन देने की अधिक महंगी विधि है।

इंसुलिन पेन, शीशी, कारतूस साझा नहीं करना चाहिए।

उपचर्म में रहने वाले कैथेटर। इस तरह के कैथेटर (जैसे Insufion®, i-port®) सामयिक स्थानीय एनेस्थेटिक क्रीम का उपयोग करके डाले जाते हैं।¹¹⁸, ये विशेष रूप से बहुत छोटे बच्चों में डायबिटीज़ की शुरुआत में इंजेक्शन के दर्द से होने वाली समस्याओं को दूर करने के लिए उपयोगी हो सकता है। इनड्वेलिंग कैथेटर का उपयोग चयापचय नियंत्रण को नकारात्मक रूप से असर नहीं डालता है।¹²⁰ इंजेक्शन की समस्या वाले बच्चों में, इन्सुप्लॉन का उपयोग करके HbA1c को कम किया गया है।¹¹⁹ हालांकि, दो इंसुलिन के संभावित संपर्क के मामले में एक स्थायी कैथेटर में एक ही इंजेक्शन समय में एक बेसल एनालॉग और एक लघु या तेजी से क्रियाशील इंसुलिन का उपयोग उचित नहीं है।^{113,114,119} स्कारिग और इंसुलिन अवशोषण पर नकारात्मक प्रभाव को रोकने के लिए हर 2-4 दिनों में इनड्वेलिंग कैथेटर को बदला जाना चाहिए।^{142,143}

ऑटोमैटिक इंजेक्शन उपकरण। जिन बच्चों को सुइयों से डर लगता है, उनके लिए स्वचालित इंजेक्शन उपकरण उपयोगी होते हैं। सामान्यतः भरी हुई सीरिज को डिवाइस के अंदर रखा जाता है, जगह में बंद कर दिया जाता है और स्प्रिंग-लोडेड सिस्टम के ज़रिए ऑटोमैटिक तौर पर त्वचा में डाला जाता है। इन उपकरणों का लाभ यह है कि सुई दिखाई नहीं देती है और त्वचा के ज़रिए सुई तेजी से डाली जाती है। विशिष्ट इंसुलिन इंजेक्टरों के लिए स्वचालित इंजेक्शन डिवाइस उपलब्ध हैं।¹⁴⁴

जेट इंजेक्टर। त्वचा के नीचे ऊतक में इंसुलिन के उच्च दबाव जेट इंजेक्शन को सुई इंजेक्शन के उपयोग से बचने के लिए डिज़ाइन किया गया है। नीडल फोबिया की स्थिति में जेट इंजेक्टरों की भूमिका हो सकती है। जेट इंजेक्टरों के उपयोग से पारंपरिक इंजेक्शन और CSII दोनों की तुलना में परिणामस्वरूप चयापचय नियंत्रण मिले हैं,¹⁴⁵ लेकिन जेट इंजेक्टरों को गहराई में जाकर देने से कई चरों से जुड़ी समस्याएं, बाद में होने वाला दर्द और चोट लगना शामिल है।¹⁴⁶ हालिया अध्ययन में पाया गया कि इंसुलिन देने के लिए एक जेट इंजेक्टर का उपयोग करने से फार्माकोकाइनेटिक समापन बिंदु परिवर्तनशीलता में थोड़ा बदलाव आया है, लेकिन पारंपरिक तौर पर दिए जाने के मुकाबले फार्माकोडायनामिक एंडपॉइंट्स में समान परिवर्तनशीलता सहित होता है।¹⁴⁷

त्वचा के नीचे सतत इंसुलिन आसव (CSII)। बाहरी पम्पों का उपयोग बढ़ रहा है और छोटे शिशुओं में भी स्वीकार्य और सफल।¹⁴⁵⁻¹⁵⁴ साबित हो रहा है।^{148,149} CSII की व्यापक समीक्षा के लिए कृपया "डायबिटीज़ प्रौद्योगिकी: इंसुलिन डिलीवरी" पर ISPAD 2022 सर्वसम्मति से जुड़े दिशानिर्देश अध्याय 22 देखें।

7.3 इंसुलिन का भंडारण

उपयोग में न आने वाले इंसुलिन के लिए इंसुलिन संग्रहण की सिफारिशें। समय के साथ इंसुलिन रासायनिक और भौतिक क्षरण से गुजरता है, जिससे

इसकी शक्ति कम हो जाती है। यह गिरावट उच्च तापमान, सीधे सूर्य की रोशनी में आने, आलोड़न के माध्यम से तनाव अपरूपण और वायु-तरल सतह में वृद्धि तीव्रता से होती है, जिसकी वजह से शीशी में मात्रा कम होती है।¹⁵⁵

रेफ्रिजेशन की समस्याएं जितना सोचा जा सकता है उसकी तुलना में अधिक हो सकती हैं, घरेलू रेफ्रिजरेटर अक्सर निर्माताओं की सिफारिशों को पूरा नहीं कर पाते, तापमान अक्सर फ्रीजिंग पॉइंट से नीचे चला जाता है।¹⁵⁶ मेल ऑर्डर इंसुलिन, कुछ देशों में तेजी से लोकप्रिय हो रहा है, विस्तारित अलग-अलग तापमान के संपर्क में भी वृद्धि कर सकता है। थर्मोकैमिक वायल मॉनिटर तकनीक का पता लगाने के लिए अध्ययन किया गया है कि क्या इंसुलिन अत्यधिक गरमी के संपर्क में आया है।¹⁵⁷

इसलिए उपयोग करने से पहले इंसुलिन का हमेशा निरीक्षण किया जाना चाहिए और यदि इसे जमाया गया है या यदि कोई क्लम्पिंग, फ्रॉस्टिंग, मलिनिकरण या अवक्षेपण के कोई साक्ष्य मिलते हैं तो इसे छोड़ देना चाहिए। जहां संभव हो भंडारण और समाप्ति तिथि के लिए व्यक्तिगत निर्माता की सिफारिशों का पालन किया जाना चाहिए और इंसुलिन की आवश्यकता को अप्रत्याशित रूप से बढ़ने पर संभावित कारण के रूप में कम इंसुलिन शक्ति माना जाना चाहिए। बिजली के अभाव में इंसुलिन कैसे संग्रहीत किया जाता है, इस बारे में अधिक जानकारी के लिए सीमित संसाधन सेटिंग्स में डायबिटीज़ के प्रबंधन पर ISPAD 2022 सर्वसम्मति दिशानिर्देश अध्याय 25 देखें।

- उपयोग में नहीं होने पर, इंसुलिन को रेफ्रिजरेटर में 2° - 8° C पर समाप्ति तिथि तक संग्रहीत किया जा सकता है (फ्रीजर अनुभाग या शीतलन तत्व के पास या उसके करीब नहीं)।
- यदि इंसुलिन जमी हुई है, तो उसे फेंक देना चाहिए, क्योंकि जमने से फॉर्मूलेशन और शीशी दोनों की अखंडता से समझौता हो सकता है।

उपयोग में आने वाले इंसुलिन के लिए इंसुलिन संग्रहण की सिफारिशें। उपयोग में होने पर, इंसुलिन नियमित रूप से पहले उल्लिखित पर्यावरणीय जोखिम कारकों के संपर्क में आता है और इंसुलिन पम्प के मामले में, जिसे शरीर के करीब पहना जाता है, न केवल गुहिका में तापमान में वृद्धि होती है, बल्कि निरंतर गति से तीव्र फ्लैक्चुरल गठन हो सकता है।¹⁵⁸

- उपयोग में होने पर, इंसुलिन को कमरे के तापमान (25° या 30°C से कम) पर चार सप्ताह तक संग्रहीत किया जा सकता है।^{145,155,159}
- अलग-अलग इंसुलिन फॉर्मूलेशन के लिए शीशी खोलने के बाद उपयोग के लिए अनुशंसित समय अवधि 10 दिनों से 8 सप्ताह के बीच अलग-अलग होती है। हम निर्माता के दिशानिर्देशों और दवा इंसर्ट का पालन करने की सलाह देते हैं। शीशियों के बजाय कम मात्रा में पेनफिल का उपयोग करने से बच्चों में इंसुलिन की छोटी खुराक पर अपव्यय से बचा जा सकेगा।
- इंसुलिन पम्प में उपयोग किए जाने वाले इंसुलिन को अधिक बार बदला जाना चाहिए। निर्माता सलाह देते हैं कि इंसुलिन एस्पार्ट और इंसुलिन लिस्प्रो को क्रमशः 6 और 7 दिनों से अधिक समय तक कमरे के तापमान पर पम्प गुहिका में रखा जाए। आदर्शतया, गुहिका में इंसुलिन को हर 48-72 घंटों में इन्फ्यूजन सेट/लाइन में बदलाव के साथ बदला जाना चाहिए। इंसुलिन ग्लुलिसिन पर उत्पाद जानकारी बताती है कि इसे 37°C पर 2 दिनों के लिए पम्प गुहिका में रखा जा सकता है।

युवाओं और उनके देखभालकर्ताओं को अपनी इंसुलिन की शक्ति को बनाए रखने के लिए इष्टतम भंडारण की अहमियत का पता होना चाहिए, खास तौर पर उच्च तापमान के संपर्क में आने से बचना चाहिए (उदाहरण के लिए धूप में छोड़े गए पम्प, कार के दस्ताने डिब्बे में संग्रहीत इंसुलिन)। कई नए इंसुलिन डिलीवरी डिवाइस (पम्प, स्मार्ट पेन या पेन कैप) में एकीकृत तापमान सेंसर होता है और शीशियों और पेन को गरमी से बचाने के लिए कई उत्पाद उपलब्ध हैं। किसी सेंसर और मोबाइल ऐप का उपयोग करके इंसुलिन तापमान की निगरानी के लिए समर्पित उत्पादों को किसी भी प्रकार के इंसुलिन के साथ रखा जा सकता है और तापमान की सीमा पार होने पर चेतावनी देता है।

यात्रा करते समय इंसुलिन का भंडारण। यात्रा के दौरान इंसुलिन के परिवहन के लिए निम्नलिखित सुझाव के तौर पर निम्नलिखित अनुशंसाएं दी जाती हैं।

- इंसुलिन पेन और शीशियों को गरमी से बचाने के लिए बाजार में कई उत्पाद (बैग या केस) हैं, हालांकि उनके प्रदर्शन का अध्ययन नहीं किया गया। आइस पैक का उपयोग करते समय इंसुलिन पेन या शीशियों को जमने से बचाने के लिए कभी भी सीधे बर्फ पर नहीं रखना चाहिए। (होटल रेफ्रिजरेटर कम विश्वसनीय हो सकते हैं)
- इंसुलिन चेक किए गए सामान में नहीं होना चाहिए, बल्कि हमेशा केबिन में ले जाए जाने वाले हैंड लगेज में होना चाहिए।
- अतिरिक्त, बैक-अप इंसुलिन के साथ यात्रा करने की सलाह दी जाती है।

8. रोगी इंसुलिन उपचार

DKA, पेरी-ऑपरेटिव प्रबंधन और गंभीर संक्रमण के दौरान, T1D से ग्रसित युवाओं के आंतरिक उपचार के दौरान इंसुलिन का उपयोग आवश्यक है। गंभीर रूप से बीमार बच्चों में अंतःशिरा इंसुलिन आसव को प्राथमिकता दी जाती है। नियमित और तीव्र-क्रियाशील और अति-तीव्र इंसुलिन IV थैरेपी के लिए समान रूप से अनुकूल हैं।¹⁶⁰ नियमित इंसुलिन पारंपरिक रूप से डायबिटीज़ के रोगी प्रबंधन के लिए चतुर्थ आसव के लिए उपयोग किया जाता है। अस्पताल में भर्ती गैर-गंभीर रूप से बीमार बच्चों को मामूली खुराक संशोधन के साथ त्वचा के नीचे इंसुलिन देकर उपचार किया जा सकता है।¹⁶¹

इनपेशेंट सेटिंग में इंसुलिन के साथ थैरेपी कुछ अन्य परिदृश्यों में ज़रूरत पड़ सकती है जैसे हाइपरग्लेसीमिया स्ट्रेस पेरी-ऑपरेटिवली, पैरेंटेरल स्टैरॉयड, कीमोथैरेपी के दौरान इम्पूनोसप्रेसेन्ट्स का उपयोग (L-एस्पैरजाइनेज, टैक्रोलिमस, साइक्लोस्पोरिन, सिरोलिमस), स्टेटस एपिलेप्टिकस के दौरान उपयोग की जाने वाली न्यूरोलॉजिक दवाएं (वैल्प्रोएट, फ़िनाइटोइन) और गंभीर रूप से जले बच्चे।^{162,163}

अंतःशिरा इंसुलिन उपचार। अंतःशिरा इंसुलिन के साथ उपचार बाल चिकित्सा DKA के उपचार में देखभाल का मानक है।¹⁶⁴ और इसकी डायबिटिक कीटोएसिडोसिस और हाइपरग्लाइसीमिक हाइपरऑस्मोलर स्टेट पर ISPAD 2022 सर्वसम्मति दिशानिर्देश अध्याय 13 में विस्तृत तौर पर समीक्षा की गई है।

उपचर्म इंसुलिन। जबकि कम खुराक इंसुलिन आसव DKA के लिए देखभाल का मानक है, लेकिन दुनिया भर के कुछ अस्पतालों में वयस्कों और बच्चों में DKA के प्रबंधन में एस्पार्ट या लिस्प्रो या नियमित इंसुलिन के साथ त्वचा के नीचे इंसुलिन थैरेपी का उपयोग किया गया है।¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ उपचर्म इंसुलिन के साथ उपचार COVID19 महामारी के दौरान उपचार के लिए महत्वपूर्ण था और हाल ही में ISPAD दिशानिर्देश सहमति के रूप में इसकी समीक्षा की गई थी। यह हल्के DKA में एक अन्य वैकल्पिक उपचार पद्धति के रूप में हर 4 घंटे में शॉर्ट-क्रियाशील (नियमित) इंसुलिन के त्वचा प्रशासन का उपयोग करने का सुझाव देता है जब IV इन्फ्यूजन या तीव्र-क्रियाशील इंसुलिन एनालॉग्स उपलब्ध नहीं होते।¹⁷⁰ सुझाव की शुरुआती खुराक हर 4 घंटे में 0.13-0.17 यूनिट/kg/ नियमित इंसुलिन की खुराक है (विभाजित मात्रा में 0.8-1 यूनिट/kg प्रतिदिन)। अगले इंसुलिन इंजेक्शन से पहले BGL के आधार पर खुराक में 10-20% की वृद्धि या कमी की जाती है।¹⁷⁰ अगर एसिडोसिस में सुधार नहीं हो रहा तो खुराक की आवृत्ति हर 2 या 3 घंटे में बढ़ाई जा सकती है।

9. इंसुलिन उपलब्धता और वहनीयता

T1D वाले बच्चे और किशोर जीवित रहने के लिए इंसुलिन पर निर्भर करते हैं

और कम से कम नियमित और NPH इंसुलिन की पर्याप्त मात्रा तक पहुंच होनी चाहिए। ISPAD और इंटरनेशनल डायबिटीज़ फेडरेशन (IDF), लाइफ़ फॉर ए चाइल्ड प्रोग्राम के माध्यम से, डायबिटीज़ वाले सभी बच्चों और किशोरों के लिए इंसुलिन उपलब्ध कराने और सार्वभौमिक इंसुलिन लेबलिंग को बढ़ावा देने की दिशा में काम कर रहे हैं।

हालांकि 2021 को इंसुलिन की खोज को शताब्दी की खोज के रूप में चिह्नित किया गया है, इस जीवन रक्षक दवा तक पहुंच कई मामलों में समस्याग्रस्त बनी हुई है।¹⁷¹ इंसुलिन तक पहुंच की अवधारणा पर दो कारकों को ध्यान में रखकर विचार करने की आवश्यकता है। सर्वप्रथम, उपलब्धता: जब व्यक्ति इसे लेने जाए तो सुविधा या फार्मसी में इंसुलिन उपलब्ध हो।¹⁷² दूसरा, किफायती: क्या व्यक्ति अपने इंसुलिन के लिए भुगतान कर सकता है।

कई वैश्विक, राष्ट्रीय और स्वास्थ्य प्रणाली कारक इंसुलिन के नुस्खे को प्रभावित करते हैं और यह सुनिश्चित करने के लिए विचार करने की आवश्यकता है कि बाधाएं स्वास्थ्य पेशेवरों की तरफ से व्यक्तियों को दी जाने वाली देखभाल को प्रभावित न करें। इस प्रकार, इंसुलिन पहुंच में बाधाओं की समझ और चर्चा स्वास्थ्य सेवा प्रदाताओं और उनके द्वारा इलाज किए जाने वाले लोगों के बीच बातचीत का हिस्सा होनी चाहिए। स्वास्थ्य पेशेवरों को इंसुलिन की कीमत का गहन ज्ञान होना चाहिए; इंसुलिन उपलब्ध है या नहीं; और उनके देश में सार्वजनिक और निजी दोनों क्षेत्रों में कौन से इंसुलिन फॉर्मूलेशन उपलब्ध हैं। इस जानकारी से डायबिटीज़ वाले लोगों को सबसे किफायती विकल्प खोजने में मदद मिलनी चाहिए, ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि डायबिटीज़ वाले लोग अपने इंसुलिन रेजिमेन के साथ वांछित के रूप में संलग्न हों।

समानांतर रूप से, स्वास्थ्य पेशेवर भी अपने देशों में यूनिवर्सल हेल्थ केयर पैकेज में इंसुलिन को शामिल करने का समर्थन करके इंसुलिन तक पहुंच सुनिश्चित करने में सक्रिय भूमिका निभा सकते हैं।

आज के इंसुलिन डायबिटीज़ वाले बच्चों के जीवन को बचाना जारी रखते हैं, और कल के इंसुलिन डायबिटीज़ के इलाज के तरीके में सुधार करने और डायबिटीज़ वाले लोगों के लिए डायबिटीज़ के बोझ को कम करने के लिए अहम होंगे।

आभार

हम डॉ. लाया एखलासपोर को स्वरूपण और संदर्भों के साथ उनकी सहायता के लिए धन्यवाद देना चाहते हैं। हम UCSF बाल डायबिटीज़ क्लिनिक प्रमाणित डायबिटीज़ शिक्षकों और नर्सों (मोनिका मुलर, RN, CDE; मैरी ए मैकडॉनेल, MSN, RN, RD, CDE; बेट्टी कैथरीन-कास्टो हाइन्स, MS, RD, CDCES; निकोल रोट्टर, CPNP) को भी धन्यवाद देना चाहेंगे, जिन्होंने जानकारी और विशेषज्ञता प्रदान की, जिससे इंसुलिन इंजेक्शन अनुभाग के संशोधन में काफी सुधार हुआ।

10. शोध और नए विकास

इसकी खोज के एक शताब्दी बाद, इंसुलिन उपचार का विकास जारी है। जबकि तेजी से शुरुआत और कार्रवाई की कम अवधि वाले इंसुलिन एक ज्वलंत विषय बने हुए हैं, अल्ट्रा-दीर्घकालिक-क्रियाशील इंसुलिन विकसित करने में महत्वपूर्ण प्रगति हुई है। साप्ताहिक इंसुलिन फॉर्मूलेशन के उपयोग की जांच करने वाले क्लीनिकल परीक्षण वयस्क रोगियों में आशाजनक रहे हैं, लेकिन अभी तक बच्चों में इसका परीक्षण नहीं किया गया। एक और रोमांचक विकास स्मार्ट इंसुलिन है। स्मार्ट इंसुलिन ग्लूकोज़ उत्तरदायी इंसुलिन फॉर्मूलेशन हैं जो रासायनिक रूप से तभी सक्रिय होते हैं जब ग्लूकोज़ लक्ष्य सीमा से ऊपर हो; BG के सामान्य होने पर इंसुलिन की क्रिया बंद हो जाती है। स्मार्ट इंसुलिन वितरित करने के लिए विभिन्न जांच विधियों का उपयोग किया जाता है, साथ ही, स्मार्ट इंसुलिन फॉर्मूलेशन सुरक्षित और कुशल साबित होने पर भविष्य में डायबिटीज़ के उपचार में गेम परिवर्तक साबित हो सकता है।

इंसुलिन उपचार को बढ़ाने के लिए सहायक दवाओं के साथ इंसुलिन का संयोजन एक और नया अंतःक्षेप है। दीर्घकाल तक काम करने वाले इंसुलिन (इंसुलिन ग्लार्गिन या डिग्लुडेक) और ग्लूकागोन-जैसे पेप्टाइड-1 (GLP-1) रिसेप्टर एगोनिस्ट प्री-मिक्स्ट इंजेक्टेबल उत्पादों को टाइप 2 डायबिटीज़ मेलिटस वाले वयस्कों में बेसल इंसुलिन पर अपर्याप्त रूप से नियंत्रित ग्लाइसीमिक नियंत्रण को बेहतर करने के लिए रेजिमेन और व्यायाम के सहायक के रूप में स्वीकृत किया जाता है। पहले से मिश्रित इंसुलिन के साथ सहायक उपचार में T1D उपचार के दौरान अतिरिक्त उपचार चुनौतियों, जैसे T1D वाले व्यक्तियों में अधिक वजन और मोटापे की बढ़ती दरों को संबोधित करने की संभावित सार्थकता होती है।

सन्दर्भ

- Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr.* Aug 1994;125(2):177-88. doi:10.2337/diabetes.50.1.1
- Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes.* Jan 2001;50(1):1-11. doi:10.2337/diabetes.50.1.1
- de Beaufort CE, Houtzaggers CM, Bruining GJ, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med.* Dec 1989;6(9):766-71.
- Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes.* Sep 2013;14(6):447-54. doi:10.1111/pedi.12030
- Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes.* Dec 2013;14(8):541-53. doi:10.1111/pedi.12088
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab.* Sep 2012;14(9):780-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x
- Plank J, Wutte A, Brunner G, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Nov 2002;25(11):2053-7.
- Cemeroglu AP, Kleis L, Wood A, Parkes C, Wood MA, Davis AT. Comparison of the effect of insulin glulisine to insulin aspart on breakfast postprandial blood glucose levels in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections. *Endocr Pract.* Jul-Aug 2013;19(4):614-9. doi:10.4158/EP12399.OR
- Philotheou A, Arslanian S, Blatniczyk L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Mar 2011;13(3):327-34. doi:10.1089/dia.2010.0072
- Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(1):57-69. doi:10.1586/17434440.2016.1109442
- Danne T, Aman J, Schober E, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Aug 2003;26(8):2359-64.
- Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics.* Nov 2001;108(5):1175-9.
- Renner R, Pfitzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care.* May 1999;22(5):784-8. doi:10.2337/diacare.22.5.784
- Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics.* Dec 1997;100(6):968-72.
- Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res.* 2004;62(6):265-71. doi:10.1159/000081703
- Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* Dec 2017;18(8):903-910. doi:10.1111/pedi.12506
- Search of: biochaperone | diabetes - List Results - ClinicalTrials.gov (accessed 26 March 2022). Accessed 26 March 2022,
- Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension Before Subcutaneous Injection. *Diabetes Care.* Dec 2015;38(12):2204-10. doi:10.2337/dc15-0801
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes.* Dec 2000;49(12):2142-8.
- Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet Med.* Apr 1989;6(3):239-44.
- Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR. Establishment of time-action profiles for regular and NPH insulin using pharmacodynamic modeling. *Diabetes Care.* Jan 1994;17(1):64-9. doi:10.2337/diacare.17.1.64
- Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Dec 1993;16 Suppl 3:71-89.
- Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet.* Nov 6 1999;354(9190):1604-7. doi:10.1016/S0140-6736(98)12459-5
- Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med.* Feb 2013;30(2):216-25. doi:10.1111/dme.12041
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* Jun 2004;53(6):1614-20.
- Chase HP, Dixon B, Pearson J, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr.* Dec 2003;143(6):737-40.
- Cengiz E, Sherr JL, Erkin-Cakmak A, et al. A bridge to insulin pump therapy: twice-daily regimen with NPH and detemir insulins during initial treatment of youth with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* Nov-Dec 2011;17(6):862-6. doi:10.4158/EP11031.OR
- Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* Apr 2009;32(4):594-6. doi:10.2337/dc08-1436
- Mabrey ME, Barton AB, Corsino L, et al. Managing hyperglycemia and diabetes in patients receiving enteral feedings: A health system approach. *Hosp Pract (1995).* 2015;43(2):74-8. doi:10.1080/21548331.2015.1022493
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* Feb 2004;27(2):553-91. doi:10.2337/diacare.27.2.553
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* May 2000;23(5):639-43. doi:10.2337/diacare.23.5.639
- Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* Aug 2001;18(8):619-25. doi:10.1046/j.1464-5491.2001.00529.x
- Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Jun 2008;31(6):1112-7. doi:10.2337/dc07-1183
- Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia--assessed using continuous glucose monitoring--in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes.* Dec 2013;14(8):593-601. doi:10.1111/pedi.12051
- Albright ES, Desmond R, Bell DS. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care.* Feb 2004;27(2):632-3. doi:10.2337/diacare.27.2.632
- Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes Res Clin Pract.* Oct 2004;66(1):49-56. doi:10.1016/j.diabres.2004.02.008
- Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* Jan 2007;24(1):27-34. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02024.x
- Nimri R, Lebenthal Y, Shalitin S, Benzaquen H, Demol S, Phillip M. Metabolic control by insulin detemir in basal-bolus therapy: treat-to-target study in

- children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. May 2013;14(3):196-202. doi:10.1111/pedi.12012
39. Abali S, Turan S, Atay Z, Suran T, Haliloglu B, Bereket A. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Aug 2015;16(5):361-6. doi:10.1111/pedi.12167
 40. Danne T, Datz N, Endahl L, et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes*. Dec 2008;9(6):554-60. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00443.x
 41. Carlsson A, Forsander G, Ludvigsson J, Larsen S, Orqvist E, Swedish P-YSG. A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Aug 2013;14(5):358-65. doi:10.1111/pedi.12019
 42. Russell-Jones D, Danne T, Hermansen K, et al. Weight-sparing effect of insulin detemir: a consequence of central nervous system-mediated reduced energy intake? *Diabetes Obes Metab*. Oct 2015;17(10):919-27. doi:10.1111/dom.12493
 43. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes*. Apr 2010;59(4):1101-7. doi:10.2337/db09-1493
 44. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, Amiss J, Russell-Jones DL. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia*. Mar 2005;48(3):420-6. doi:10.1007/s00125-005-1670-1
 45. Smeeton F, Shojaee Moradie F, Jones RH, et al. Differential effects of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. Nov 2009;52(11):2317-23. doi:10.1007/s00125-009-1487-4
 46. Tschritter O, Hennige AM, Preissl H, et al. Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PLoS One*. Nov 2007;2(11):e1196. doi:10.1371/journal.pone.0001196
 47. van Golen LW, Ijzerman RG, Huisman MC, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in appetite-related brain regions in type 1 diabetic patients after treatment with insulin detemir and NPH insulin: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*. Dec 2013;36(12):4050-6. doi:10.2337/dc13-0093
 48. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes Care*. Apr 2015;38(4):637-43. doi:10.2337/dc14-0006
 49. Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. Jul 2020;43(7):1512-1519. doi:10.2337/dc19-1926
 50. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes Care*. Apr 2017;40(4):554-560. doi:10.2337/dc16-0684
 51. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, et al. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL compared with glargine 100U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes (EDITION JP 1 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Res Clin Pract*. Dec 2016;122:133-140. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.002
 52. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/toujeo-previously-optimulin>. Accessed 26 March 2022,
 53. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical research*. Aug 2012;29(8):2104-14. doi:10.1007/s11095-012-0739-z
 54. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2013;98(3):1154-62. doi:10.1210/jc.2012-3249
 55. Biester T, Blaesig S, Remus K, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Feb 2014;15(1):27-33. doi:10.1111/pedi.12116
 56. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. May 2015;16(3):164-76. doi:10.1111/pedi.12263
 57. Blum WF, Cao D, Hesse V, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res*. 2009;71(3):167-72. doi:000197874 [pii]10.1159/000197874
 58. Kjeldsen TB, Hubalek F, Hjørringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. Jul 8 2021;64(13):8942-8950. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00257
 59. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Aug 2021;9(1) doi:10.1136/bmjdr-2021-002301
 60. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med*. Sep 1998;15(9):752-9.
 61. Battelino T, Deeb LC, Ekelund M, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: A randomized trial. *Pediatr Diabetes*. Nov 2018;19(7):1263-1270. doi:10.1111/pedi.12724
 62. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryzodeg>. Accessed 23 March 2022, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryzodeg>
 63. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. Jun 2000;49(6):999-1005.
 64. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *N Engl J Med*. Jul 26 2012;367(4):319-28. doi:10.1056/NEJMoa1203858
 65. Kixelle EMA approval Accessed 23 March 2022, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fkirsty-previously-kixelle-epar-product-information_en.pdf&clen=723626&chunk=true
 66. Admelog approval info. Accessed 23 March 2022, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Finsulin-aspart-sanofi-epar-product-information_en.pdf&clen=1004004&chunk=true)
 67. Stickelmeyer MP, Graf CJ, Frank BH, Ballard RL, Storms SM. Stability of U-10 and U-50 dilutions of insulin lispro. *Diabetes Technol Ther*. Spring 2000;2(1):61-6. doi:10.1089/152091599316757
 68. Ruan Y, Elleri D, Allen JM, et al. Pharmacokinetics of diluted (U20) insulin aspart compared with standard (U100) in children aged 3-6 years with type 1 diabetes during closed-loop insulin delivery: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. Apr 2015;58(4):687-90. doi:10.1007/s00125-014-3483-6
 69. Elleri D, Allen JM, Tauschmann M, et al. Feasibility of overnight closed-loop therapy in young children with type 1 diabetes aged 3-6 years: comparison between diluted and standard insulin strength. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000040. doi:10.1136/bmjdr-2014-000040
 70. Kurnaz E, Aycan Z, Yildirim N, Cetinkaya S. Conventional insulin pump therapy in two neonatal diabetes patients harboring the homozygous PTF1A enhancer mutation: Need for a novel approach for the management of neonatal diabetes. *The Turkish journal of pediatrics*. 2017;59(4):458-462. doi:10.24953/turkjped.2017.04.013
 71. Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, et al. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. Jul 2017;129:126-135. doi:10.1016/j.diabres.2017.04.007
 72. Welters A, Meissner T, Konrad K, et al. Diabetes management in Wolcott-Rallison syndrome: analysis from the German/Austrian DPV database.

- Orphanet J Rare Dis.* Apr 22 2020;15(1):100. doi:10.1186/s13023-020-01359-y
73. Neu A, Lange K, Barrett T, et al. Classifying insulin regimens - difficulties and proposal for comprehensive new definitions. *Pediatr Diabetes.* Sep 2015;16(6):402-6. doi:10.1111/pedi.12275
 74. Cobry E, McFann K, Messer L, et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic management in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Mar 2010;12(3):173-7. doi:10.1089/dia.2009.0112
 75. Luijff YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Oct 2010;33(10):2152-5. doi:10.2337/dc10-0692
 76. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care.* Jul 2019;42(7):1255-1262. doi:10.2337/dc19-0009
 77. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clinical pharmacokinetics.* May 2017;56(5):551-559. doi:10.1007/s40262-017-0514-8
 78. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E, et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog(R) (Lispro) in Younger Adults and Elderly Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Trial. *Clinical pharmacokinetics.* Dec 2020;59(12):1589-1599. doi:10.1007/s40262-020-00903-0
 79. Miura J, Imori M, Nishiyama H, Imaoka T. Ultra-Rapid Lispro Efficacy and Safety Compared to Humalog(R) in Japanese Patients with Type 1 Diabetes: PRONTO-T1D Subpopulation Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* Sep 2020;11(9):2089-2104. doi:10.1007/s13300-020-00892-0
 80. Shiramoto M, Nasu R, Oura T, Imori M, Ohwaki K. Ultra-Rapid Lispro results in accelerated insulin lispro absorption and faster early insulin action in comparison with Humalog(R) in Japanese patients with type 1 diabetes. *Journal of diabetes investigation.* May 2020;11(3):672-680. doi:10.1111/jdi.13195
 81. Sackey AH, Jefferson IG. Interval between insulin injection and breakfast in diabetes. *Arch Dis Child.* Sep 1994;71(3):248-50. doi:10.1136/adc.71.3.248
 82. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism.* Apr 2015;19(Suppl 1):S51-4. doi:10.4103/2230-8210.155402
 83. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *N Engl J Med.* Jul 24 1986;315(4):215-9. doi:10.1056/NEJM198607243150402
 84. Dunger DB, Cheetham TD. Growth hormone insulin-like growth factor I axis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Res.* Jul 1996;46(1):2-6.
 85. Munoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatr Res.* Jun 1996;39(6):992-8.
 86. Nambam B, Schatz D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res.* Feb 2018;38:49-52. doi:10.1016/j.ghir.2017.12.005
 87. Trout KK, Rickels MR, Schutta MH, et al. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Technol Ther.* Apr 2007;9(2):176-82. doi:10.1089/dia.2006.0004
 88. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update.* Sep-Oct 2012;18(5):568-85. doi:10.1093/humupd/dms024
 89. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Jun 2004;5(2):80-6. doi:10.1111/j.1399-543X.2004.00039.x
 90. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Nov 2003;26(11):3087-92.
 91. Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J.* Feb 27 2017;64(2):133-140. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0294
 92. Predieri B, Suprani T, Maltoni G, et al. Switching From Glargine to Degludec: The Effect on Metabolic Control and Safety During 1-Year of Real Clinical Practice in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:462. doi:10.3389/fendo.2018.00462
 93. Enander R, Gundevall C, Strömgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes.* Nov 2012;13(7):545-51. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00883.x
 94. Hanas R, Adolfsson P. Bolus Calculator Settings in Well-Controlled Prepubertal Children Using Insulin Pumps Are Characterized by Low Insulin to Carbohydrate Ratios and Short Duration of Insulin Action Time. *Journal of diabetes science and technology.* Mar 2017;11(2):247-252. doi:10.1177/1932296816661348
 95. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract.* Dec 2008;14(9):1095-101. doi:10.4158/ep.14.9.1095
 96. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *Eur J Pediatr.* Jan 2003;162(1):22-9. doi:10.1007/s00431-002-1037-2
 97. Cengiz E, Connor CG, Ruedy KJ, et al. Pediatric diabetes consortium T1D New Onset (NeOn) study: clinical outcomes during the first year following diagnosis. *Pediatr Diabetes.* Jun 2014;15(4):287-93. doi:10.1111/pedi.12068
 98. Cengiz E, Cheng P, Ruedy KJ, et al. Clinical outcomes in youth beyond the first year of type 1 diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) type 1 diabetes new onset (NeOn) study. *Pediatr Diabetes.* Nov 2017;18(7):566-573. doi:10.1111/pedi.12459
 99. Kinmonth AL, Baum JD. Timing of pre-breakfast insulin injection and postprandial metabolic control in diabetic children. *British medical journal.* Mar 1 1980;280(6214):604-6. doi:10.1136/bmj.280.6214.604
 100. Randlov J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol.* Mar 2008;2(2):229-35. doi:10.1177/193229680800200209
 101. Burdick J, Chase HP, Slover RH, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics.* Mar 2004;113(3 Pt 1):e221-4. doi:10.1542/peds.113.3.e221
 102. Clements MA, DeLurgio SA, Williams DD, Habib S, Halpin K, Patton SR. Association of HbA1c to BOLUS Scores Among Youths with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Jun 2016;18(6):351-9. doi:10.1089/dia.2015.0352
 103. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglini L, et al. Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients.* Jan 22 2018;10(1) doi:10.3390/nu10010109
 104. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. *Diabetes Care.* Sep 2008;31(9):e65. doi:10.2337/dc08-0977
 105. Kalra S, Hirsch LJ, Frid A, Deeb A, Strauss KW. Pediatric Insulin Injection Technique: A Multi-Country Survey and Clinical Practice Implications. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* Dec 2018;9(6):2291-2302. doi:10.1007/s13300-018-0514-1
 106. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM, et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. *Diabet Med.* Dec 2007;24(12):1400-5. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02272.x
 107. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, et al. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. *Diabetes Care.* Sep 2010;33(9):1940-4. doi:10.2337/dc10-0871
 108. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injection sites and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? *Diabet Med.* Nov 1998;15(11):965-71. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199811)15:11<965::AID-DIA691>3.0.CO;2Y
 109. Smith CP, Sargent MA, Wilson BP, Price DA. Subcutaneous or intramuscular

- insulin injections. *Arch Dis Child*. Jul 1991;66(7):879-82. doi:10.1136/adc.66.7.879
110. Ginsberg BH, Parkes JL, Sparacino C. The kinetics of insulin administration by insulin pens. *Horm Metab Res*. Dec 1994;26(12):584-7. doi:10.1055/s-2007-1001764
 111. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, et al. Self-care autonomy and outcomes of intensive therapy or usual care in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol*. Nov-Dec 2006;31(10):1036-45. doi:10.1093/jpepsy/jjsj017
 112. Halberg J, Dahl U. A study on selfmixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. Abstract. *Diabetes*. 1999;48 (Suppl. 1).
 113. Cengiz E, Tamborlane WV, Martin-Fredericksen M, Dziura J, Weinzimer SA. Early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of mixing lispro with glargine insulin: results of glucose clamp studies in youth with type 1 diabetes. Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care*. May 2010;33(5):1009-12. doi:10.2337/dc09-2118
 114. Cengiz E, Swan KL, Tamborlane WV, Sherr JL, Martin M, Weinzimer SA. The Alteration of Aspart Insulin Pharmacodynamics When Mixed With Detemir Insulin. *Diabetes Care*. Apr 2012;35(4):690-692. doi:10.2337/Dc11-0732
 115. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc*. Sep 2016;91(9):1224-30. doi:10.1016/j.mayocp.2016.06.012
 116. Seyoum B, Abdulkadir J. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique. *Trop Doct*. Oct 1996;26(4):159-61. doi:10.1177/004947559602600406
 117. Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, Zipfel U, Echterhoff S. What makes insulin injections painful? *BMJ*. Jul 6 1991;303(6793):26-7. doi:10.1136/bmj.303.6793.26
 118. Hanas R, Adolfsson P, Elfvin-Akesson K, et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr*. Mar 2002;140(3):315-20.
 119. Burdick P, Cooper S, Horner B, Cobry E, McFann K, Chase HP. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Apr 2009;10(2):116-9. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00449.x
 120. Hanas SR, Ludvigsson J. Metabolic control is not altered when using indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care*. Jul 1994;17(7):716-8. doi:10.2337/diacare.17.7.716
 121. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. Sep 1999;22(9):1501-6. doi:10.2337/diacare.22.9.1501
 122. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. Dec 1996;19(12):1437-40.
 123. Vaag A, Pedersen KD, Lauritzen M, Hildebrandt P, Beck-Nielsen H. Intramuscular versus subcutaneous injection of unmodified insulin: consequences for blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. May 1990;7(4):335-42. doi:10.1111/j.1464-5491.1990.tb01401.x
 124. A F. Injection and absorption of insulin. . *PhD Thesis: Faculty of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden*; . 1992;
 125. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care*. Dec 1993;16(12):1592-7. doi:10.2337/diacare.16.12.1592
 126. Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, et al. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1205121. doi:10.1155/2018/1205121
 127. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab*. Sep 2005;31(4 Pt 2):4S7-4S24. doi:10.1016/s1262-3636(05)88263-1
 128. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care*. Jun 2000;23(6):813-9. doi:10.2337/diacare.23.6.813
 129. Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region. *Clin Drug Investig*. Sep 2014;34(9):673-9. doi:10.1007/s40261-014-0218-x
 130. Frid A, Gunnarsson R, Guntner P, Linde B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care*. Jan 1988;11(1):41-5. doi:10.2337/diacare.11.1.41
 131. Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular risk at insulin injection sites--measurement of the distance from skin to muscle and rationale for shorter-length needles for subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*. Dec 2014;16(12):867-73. doi:10.1089/dia.2014.0111
 132. Cengiz E, Weinzimer SA, Sherr JL, et al. Faster in and faster out: accelerating insulin absorption and action by insulin infusion site warming. *Diabetes Technol Ther*. Jan 2014;16(1):20-5. doi:10.1089/dia.2013.0187
 133. Raz I, Bitton G, Feldman D, Alon T, Pftzner A, Tamborlane WV. Improved Postprandial Glucose Control Using the InsuPad Device in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Injection Site Warming to Improve Glycemic Control. *Journal of diabetes science and technology*. May 2015;9(3):639-43. doi:10.1177/1932296815578881
 134. Pitt JP, McCarthy OM, Hoeg-Jensen T, Wellman BM, Bracken RM. Factors Influencing Insulin Absorption Around Exercise in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573275. doi:10.3389/fendo.2020.573275
 135. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care*. May 1990;13(5):473-7. doi:10.2337/diacare.13.5.473
 136. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Mar 2005;28(3):560-5.
 137. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med*. Oct 2005;22(10):1444-5.
 138. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care*. Sep-Oct 1984;7(5):479-80. doi:10.2337/diacare.7.5.479
 139. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia*. Apr 1994;37(4):377-80. doi:10.1007/BF00408474
 140. Schuler G, Pelz K, Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract*. Jun 1992;16(3):209-12. doi:10.1016/0168-8227(92)90119-c
 141. Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res*. Mar-Jun 2006;23(1-2):37-43. doi:10.1080/08990220600700925
 142. Hanas R, Ludvigsson J. Side effects and indwelling times of subcutaneous catheters for insulin injections: a new device for injecting insulin with a minimum of pain in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. Aug-Sep 1990;10(1):73-83.
 143. Hanas SR, Carlsson S, Frid A, Ludvigsson J. Unchanged insulin absorption after 4 days' use of subcutaneous indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care*. Apr 1997;20(4):487-90. doi:10.2337/diacare.20.4.487
 144. Engwerda EEC, Tack CJ, de Galan BE. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability of Insulin When Administered by Jet Injection. *Journal of diabetes science and technology*. Sep 2017;11(5):947-952. doi:10.1177/1932296817699638
 145. Chiasson JL, Ducros F, Poliquin-Hamet M, Lopez D, Lecavalier L, Hamet P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care*. Jul-Aug 1984;7(4):331-7. doi:10.2337/diacare.7.4.331
 146. Houtzaggers CM, Visser AP, Berntzen PA, Heine RJ, van der Veen EA. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. *Diabet Med*. Mar 1988;5(2):135-8. doi:10.1111/j.1464-5491.1988.tb00959.x
 147. Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diabetes Care*. Aug 2011;34(8):1804-8. doi:10.2337/dc11-0182
 148. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. Oct 2002;141(4):490-5. doi:10.1067/mpd.2002.127500
 149. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and

- Austria. *Pediatr Diabetes*. Dec 2008;9(6):590-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00416.x
150. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Oct 2008;9(5):472-9. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00390.x
 151. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care*. Jul 2009;32(7):1170-6. doi:10.2337/dc08-1874
 152. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med*. Oct 2003;20(10):863-6. doi:10.1046/j.1464-5491.2003.01018.x
 153. Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C, et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr*. Jul 2010;157(1):103-7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.034
 154. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. Sep 2008;51(9):1594-601. doi:10.1007/s00125-008-1072-2
 155. Heinemann L, Braune K, Carter A, Zayani A, Krämer LA. Insulin Storage: A Critical Reappraisal. *Journal of diabetes science and technology*. Jan 2021;15(1):147-159. doi:10.1177/1932296819900258
 156. Braune K, Kraemer LA, Weinstein J, Zayani A, Heinemann L. Storage Conditions of Insulin in Domestic Refrigerators and When Carried by Patients: Often Outside Recommended Temperature Range. *Diabetes Technol Ther*. May 2019;21(5):238-244. doi:10.1089/dia.2019.0046
 157. Virmani A, Avni TCA. A Case for Expanding Thermochromic Vial Monitor Technology to Insulin and Other Biologics. *Indian Pediatr*. Jan 15 2020;57(1):17-19. doi:10.1007/s13312-020-1696-y
 158. Herr JK, Keith S, Klug R, Pettis RJ. Characterizing normal-use temperature conditions of pumped insulin. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2014;8(4):850-4. doi:10.1177/1932296814532327
 159. Richter B, Bongaerts B, Metzendorf MI. Thermal stability and storage of human insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;(1) doi:10.1002/14651858.CD015385
 160. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. Jul 2009;32(7):1164-9. doi:10.2337/dc09-0169
 161. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *American Journal of Therapeutics*. 2020;27(1):e71-e78.
 162. Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1):e000801.
 163. Fram RY, Cree MG, Wolfe RR, et al. Intensive insulin therapy improves insulin sensitivity and mitochondrial function in severely burned children. *Critical Care Medicine*. 2010;38(6)
 164. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:155-177.
 165. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatric Diabetes*. 2017;18(4):290-296.
 166. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1856-1861.
 167. Ersöz H, Ukinc K, Köse M, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *International journal of clinical practice*. 2006;60(4):429-433.
 168. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-1878.
 169. Savoldelli RD, Farhat SC, Manna TD. Alternative management of diabetic ketoacidosis in a Brazilian pediatric emergency department. *Diabetology & Metabolic syndrome*. 2010;2(1):41.
 170. Cohen M LN, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):290-6.
 171. Beran D, Lazo-Porras M, Mba CM, Mbanya JC. A global perspective on the issue of access to insulin. *Diabetologia*. Jan 23 2021;doi:10.1007/s00125-020-05375-2
 172. Beran D, Ewen M, Lipska K, Hirsch IB, Yudkin JS. Availability and Affordability of Essential Medicines: Implications for Global Diabetes Treatment. *Curr Diab Rep*. Jun 16 2018;18(8):48. doi:10.1007/s11892-018-1019-z