

ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

डायबिटीज़ वाले बच्चों और किशोरों में हाइपोग्लाइसीमिया का आकलन और मैनेजमेंट

Mary B Abraham^{1,2,3} | Beate Karges⁴ | Klemen Dovc⁵ | Diana Naranjo⁶ |

Ana Maria Arbelaez⁷ | Joyce Mbogo⁸ | Ganesh Javelikar⁹ |

Timothy W. Jones^{1,2,3} | Farid H. Mahmud¹⁰

¹Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, Perth, Australia.

²Children's Diabetes Centre, Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Perth, Australia

³Discipline of Pediatrics, Medical School, The University of Western Australia, Perth, Australia

⁴Division of Endocrinology and Diabetes, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

⁵Department of Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, UMC - University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia, and Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁶Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

⁷Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

⁸Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenya

⁹Department of Endocrinology and Diabetes, Max Super Speciality Hospital, New Delhi, India

¹⁰Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto Canada

संबंधित लेखक: Mary B Abraham, Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, Perth, Australia, Email: Mary.Abraham@health.wa.gov.au

कीवर्ड्स: हाइपोग्लाइसीमिया, हाइपोग्लाइसीमिया, ग्लूकागोन के बारे में जागरूकता में कमी

हितों के टकराव: डॉ. डोवक ने एबट, फ़ाइजर, नोवो नॉर्डिस्क और एली लिली से स्पीकर का मानदेय और सनोफी और फ़ाइजर से एडवाइज़री बोर्ड मानदेय प्राप्त किया। डॉ. डोवक एंडोक्राइनोलॉजी और डायबिटीज़ के लिए चिकित्सा उपकरणों हेतु यूरोपियन कमीशन एक्सपर्ट पैनल के सदस्य हैं। डॉ. अब्राहम को मेडिट्रोनिक ऑस्ट्रेलिया और इली लिली द्वारा आयोजित शैक्षिक सत्रों के लिए वक्ता का मानदेय मिला।

1. नया या अलग क्या है?

- हाइपोग्लाइसीमिया के लिए अधिकतम स्वीकार्य समयावधि की अपडेटेड अनुशंसाएं, जैसा कि निरंतर ग्लूकोज़ की निगरानी (CGM) मेट्रिक्स के साथ-साथ हाइपोग्लाइसीमिया के उपचार के लिए विवरण के मुताबिक परिभाषित किया गया है।
- उपयोग के लिए स्वीकृत ग्लूकागोन के नए, उपयोग में आसान फ़ॉर्मूलेशन के अतिरिक्त विवरण शामिल किए गए हैं, जिनकी दुनिया के अलग-अलग क्षेत्रों में अलग-अलग उपलब्धता है।
- हाइपोग्लाइसीमिया में बिताए गए समय को कम करने पर नए इंसुलिन एनालॉग्स और टेक्नोलॉजी (CGM और हाइब्रिड क्लोज़-लूप थेरेपी में हुई प्रगति) के अध्ययन से प्राप्त अपडेट की गई जानकारी।

2. अधिशासी सारांश और अनुशंसाएं

- हाइपोग्लाइसीमिया और हाइपोग्लाइसीमिया (FOH) का डर इष्टतम ग्लाइसीमिया प्राप्त करने के लिए प्रमुख शारीरिक और मनोवैज्ञानिक बाधाएं हैं और इसके परिणामस्वरूप टाइप 1 डायबिटीज़ (T1D) वाले बच्चों और उनकी देखभाल करने वालों को बड़े स्तर पर भावनात्मक रुग्णता का सामना करना पड़ सकता है। **B**
- डायबिटीज़ की देखभाल, रोकथाम और उपचार के साथ-साथ हाइपोग्लाइसीमिया की निगरानी के बारे में शिक्षा, डायबिटीज़ की देखभाल के महत्वपूर्ण पहलू हैं। हाइपोग्लाइसीमिया का पता रक्त ग्लूकोज़ या CGM की स्व-निगरानी (SMBG) द्वारा लगाया जाता है। **A**
- हाइपोग्लाइसीमिक होने की घटनाओं में प्लाज़्मा ग्लूकोज़ की इतनी कम सांद्रता के सभी एपिसोड शामिल होते हैं कि जो लक्षण और/या संकेत पैदा करें, जिसमें मस्तिष्क की बिगड़ी हुई कार्य-प्रणाली और व्यक्ति को संभावित

नुकसान की स्थिति में पहुंचाना शामिल है। जबकि हाइपोग्लाइसीमिया की कोई एकल संख्यात्मक परिभाषा नहीं है, आकलन में सहायता के लिए क्लिनिकल थ्रेशहोल्ड को परिभाषित किया गया है। **E**

- ग्लूकोज़ का मान < 3.9 mmol/L (70 mg/dL) का उपयोग क्लिनिकल अलर्ट या थ्रेशहोल्ड मान के रूप में हाइपोग्लाइसीमिया के लिए उपचार शुरू करने हेतु किया जाता है, क्योंकि ग्लूकोज़ के और गिरने की संभावना होती है और ग्लूकोज़ का लेवल 3 mmol/L से नीचे जाने के परिणामों से बचा जा सके। T1D वाले बच्चों को अपने समय का 4% से कम < 3.9 mmol/L (70 mg/dL) खर्च करना चाहिए। **E**
- ग्लूकोज़ वैल्यू < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) को नैदानिक रूप से महत्वपूर्ण या गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के रूप में परिभाषित किया गया है, क्योंकि न्यूरोजेनिक लक्षण और संज्ञानात्मक शिथिलता इस स्तर से नीचे हो सकती है। T1D वाले बच्चों को अपने समय का 1% से कम < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) खर्च करना चाहिए। **E**
- गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया को गंभीर संज्ञानात्मक हानि (कोमा और ऐंठन सहित) को एक घटना के रूप में परिभाषित किया गया है, जिसमें कार्बोहाइड्रेट, ग्लूकागोन या इंटरवीनस डेक्सट्रोज़ देने के लिए किसी अन्य व्यक्ति की मदद लेने की आवश्यकता होती है। हाइपोग्लाइसीमिक कोमा गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का एक उपसमूह है, जिसे उद्वेग या बेहोश होने से जुड़ी घटना के रूप में परिभाषित किया गया है। **E**
- विकसित देशों की अंतरराष्ट्रीय रजिस्ट्री में 3 से 7 प्रति 100 रोगी-वर्ष की वर्तमान दर के साथ पिछले दो दशकों में हाइपोग्लाइसीमिक कोमा की घटनाओं में कमी आई है। हालांकि कम ग्लाइसेटेड हीमोग्लोबिन (HbA1c) को गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के लिए एक जोखिम कारक माना जाता था, यह जुड़ाव अब समकालीन गहन इंसुलिन थेरेपी के साथ नहीं देखा जाता। **B**
- युवावस्था में हाइपोग्लाइसीमिया के लक्षण एंडीनर्जिक एक्टिवेशन (कंपकंपी, तेज़ धड़कन, पसीना) और न्यूरोग्लाइकोपीनिया (सिरदर्द, उर्नीदापन, ध्यान केंद्रित करने में कठिनाई) के परिणामस्वरूप होते हैं। छोटे बच्चों में व्यवहार में परिवर्तन जैसे चिड़चिड़ापन, उत्तेजना, चुपचाप रहना और नखरे प्रमुखता से हो सकते हैं। **B**
- वयस्कों की तुलना में बच्चों में ग्लूकोज़ के उच्च लेवल पर हाइपोग्लाइसीमिया और शारीरिक हार्मोन प्रत्युत्तर के लक्षण दिखाई दे सकते हैं। चिरकालिक हाइपरग्लाइसीमिया (यानी, उच्च ग्लूकोज़ लेवल पर होता है) या बार-बार होने वाले हाइपोग्लाइसीमिया (यानी, निम्न ग्लूकोज़ लेवल पर होता है) द्वारा हार्मोनल प्रत्युत्तरों के एक्टिवेशन के लिए थ्रेशहोल्ड को बदला जा सकता है। **B**
- हाइपोग्लाइसीमिया के सामान्य कारणों में इंसुलिन की अत्यधिक खुराक, समय पर भोजन न करना, एक्सरसाइज़, नींद और किशोरों में अल्कोहल का सेवन शामिल है। जोखिम कारकों में हाइपोग्लाइसीमिक की पिछली गंभीर घटनाएं और हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता में कमी होना शामिल हैं। **B**
- एक्सरसाइज़ के दौरान हाइपोग्लाइसीमिया हो सकता है या इसमें देरी हो सकती है। **B** T1D वाले व्यक्तियों को सुरक्षित रूप से एक्सरसाइज़ करने और हाइपोग्लाइसीमिया से बचने के लिए, एक्सरसाइज़ के साथ इंसुलिन समायोजन पर केंद्रित शिक्षा उपलब्ध कराई जानी चाहिए।
- ग्लूकोज़ के लेवल की रात भर निगरानी करने की अनुशंसा की जाती है, खासकर अगर कोई अतिरिक्त जोखिम कारक है, जिससे रात में हाइपोग्लाइसीमिया हो सकता है। **E**
- डायबिटीज़ से ग्रसित बच्चों में हाइपोग्लाइसीमिया की जागरूकता की कमी हो सकती है और जब यह मौजूद होती है, तो गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का जोखिम काफी बढ़ जाता है। हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता का निर्धारण नियमित नैदानिक समीक्षा का एक घटक होना चाहिए। हाइपोग्लाइसीमिया से बचाव के द्वारा जागरूकता में कमी को ठीक किया जा सकता है। **B**

हाइपोग्लाइसीमिया का उपचार

- हाइपोग्लाइसीमिया का पता SMBG या CGM का उपयोग करके लगाया जा

सकता है। डायबिटीज़ से संबंधित निर्णय लेने के लिए, नए फैक्ट्री-कैलिब्रेटेड CGM उपकरणों को स्वीकृति दी गई है। हालांकि, नैदानिक अपेक्षाओं और सेंसर ग्लूकोज़ लेवल के बीच मेल होने में संदेह होने पर रक्त ग्लूकोज़ परीक्षण की अनुशंसा की जाती है। इसी तरह, यदि बच्चे में हाइपोग्लाइसीमिया के लक्षण हैं या हाइपोग्लाइसीमिया के लक्षण दिखते हैं, तो ग्लूकोज़ लेवल को हमेशा मापा जाना चाहिए। **B**

- हाइपोग्लाइसीमिया का उपचार मौखिक ग्लूकोज़ देकर किया जाना चाहिए। डायबिटीज़ से ग्रस्त लोगों के लिए ग्लूकोज़ का एक तत्काल उपलब्ध स्रोत हमेशा होना चाहिए। परिस्थितियों के आधार पर, हाइपोग्लाइसीमिया की पुनरावृत्ति को रोकने के लिए तेजी से क्रिया करने वाले ग्लूकोज़ के बाद अतिरिक्त कार्बोहाइड्रेट दिए जाने चाहिए। **B**
- हाइपोग्लाइसीमिया के उपचार में ब्लड ग्लूकोज़ के लेवल को लगभग 3 से 4 mmol/L (54 से 72 mg/dL) तक बढ़ाना चाहिए। इसे मौखिक रूप से लगभग 0.3 g/kg ग्लूकोज़ देकर पूरा किया जा सकता है, जो 30 kg के बच्चे के लिए 9 g ग्लूकोज़ और 50 kg से अधिक वाले बच्चों के लिए 15 g के बराबर होता है। **C**
- यदि ऑटोमेटेड इंसुलिन डिलीवरी सिस्टम पर हैं, तो मानक हाइपोग्लाइसीमिया मैनेजमेंट के वर्तमान दृष्टिकोण से रीब्राउंड हाइपरग्लाइसीमिया हो सकता है, और इसलिए निम्न ग्लूकोज़ (जैसे, 5 से 10 g) वाले हाइपोग्लाइसीमिया के उपचार पर विचार किया जाना चाहिए। **E**
- प्रारंभिक हाइपोग्लाइसीमिया उपचार के बाद, ब्लड ग्लूकोज़ का 15 मिनट में पुनः परीक्षण किया जाना चाहिए। यदि कोई प्रत्युत्तर नहीं है या अपर्याप्त प्रत्युत्तर है, तो हाइपोग्लाइसीमिया उपचार दोहराएं। एक बार और 15 मिनट के बाद ग्लूकोज़ का पुनः परीक्षण करें, ताकि यह पुष्टि हो सके कि ग्लूकोज़ का लक्षित लेवल प्राप्त हो गया है। **E**
- यदि मानक पंप थेरेपी (कोई निलंबन या स्वचालित इंसुलिन वितरण नहीं) और ग्लूकोज़ स्तर < 3 mmol/L पर है, तो इंसुलिन वितरण को ग्लूकोज़ > 4 mmol/L तक रोक दें। **E**
- गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के लिए तत्काल उपचार की आवश्यकता होती है।
 - एम्बुलेटरी सेटिंग में, SC या IM ग्लूकागोन दिया जाना चाहिए (25 kg से ऊपर वाले बच्चों के लिए 1 mg और 25 kg से नीचे वाले बच्चों के लिए 0.5 mg)। अन्य तैयारियां, जिन्हें हाल ही में उपयोग किया जाने लगा है और जिन्हें करना आसान है, उनमें 4 वर्ष से ऊपर के बच्चों के लिए नेज़ल ग्लूकागोन की एक 3 mg खुराक शामिल है, ड्रासिग्लूकागोन, एक स्थिर ग्लूकागोन एनालॉग, जो 0.6 mg रेडी-टू-यूज पेन SC के रूप में उपलब्ध है, 6 वर्ष के या उससे ऊपर के बच्चों और 2 वर्ष से ऊपर के बच्चों के लिए जीवोक्त (स्थिर तरल ग्लूकागोन) 0.5 mg या 1 mg ऑटोइंजेक्टर। **A**
 - अस्पताल में, इंटरवीनस ग्लूकोज़ (10% डेक्सट्रोज़, 2 मिली/किग्रा) दिया जा सकता है। **B**
- ग्लूकागोन सभी माता-पिता और देखभाल करने वालों के लिए आसानी से सुलभ होना चाहिए। ग्लूकागोन देने की तकनीक के बारे में सिखाना आवश्यक है। **E**

हाइपोग्लाइसीमिया की रोकथाम

- हाइपोग्लाइसीमिया को रोका जाना चाहिए, क्योंकि यह अक्सर बड़ी मनोसामाजिक विकार से जुड़ा होता है। इसका प्रभाव शायद ही कभी लंबी अवधि के लिए रहता है और यह संभावित रूप से जीवन को खतरे में डाल सकता है। **A**
- डायबिटीज़ की शिक्षा हाइपोग्लाइसीमिया की रोकथाम के लिए अहम है। **A**
- हाइपोग्लाइसीमिया के जोखिम कारकों के बारे में बच्चों और उनके परिवारों को शिक्षा दी जानी चाहिए, ताकि वे उन समय और स्थितियों के बारे में सचेत हो सकें, जब बढ़े हुए ग्लूकोज़ की निगरानी करने उपचार के नियमों को बदलने की आवश्यकता होती है। **E**

- बच्चों, माता-पिता, स्कूल के शिक्षकों और अन्य देखभाल करने वालों को प्रशिक्षण देने पर विशेष ध्यान दिया जाना चाहिए, ताकि हाइपोग्लाइसीमिया के शुरुआती चेतावनी संकेतों को पहचाना जा सके और ग्लूकोज़ के निम्न ब्लड ग्लूकोज़ लेवल का तुरंत और उचित उपचार किया जा सके। **E**
- हाइपोग्लाइसीमिया की तत्काल पुष्टि और सुरक्षित मैनेजमेंट के लिए डायबिटीज़ से ग्रस्त बच्चों के पास रक्त ग्लूकोज़ मापने के उपकरण उपलब्ध होने चाहिए। **E**
- एक्सरसाइज़ से पहले ग्लूकोज़ की निगरानी की जानी चाहिए। साथ ही, ग्लूकोज़ के लेवल और एक्सरसाइज़ की अपेक्षित तीव्रता और अवधि के आधार पर अतिरिक्त कार्बोहाइड्रेट का सेवन किया जा सकता है। **B**
- बच्चों और उनके माता-पिता को अपने डायबिटीज़ देखभाल प्रदाता से संपर्क करने के लिए प्रशिक्षित किया जाना चाहिए, यदि हाइपोग्लाइसीमिया का उसके लक्षणों के बिना प्रलेखन किया जाता है या यदि लक्षण न्यूरोग्लाइकोपीनिया के हैं और ऑटोनोमिक लक्षण नहीं हैं (यानी हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता में कमी है)। **E**
- FOH के लिए नियमित जांच करना यह समझने के लिए ज़रूरी है कि शैक्षिक और/या व्यावहारिक रणनीतियों के माध्यम से किसे हस्तक्षेप की आवश्यकता होगी, हालांकि बच्चों में इस बात के साक्ष्य सीमित है। **E**
- बारंबार होने वाले हाइपोग्लाइसीमिया और/या हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता में कमी वाले बच्चों में ब्लड ग्लूकोज़ के लेवल को ऊपर की ओर एडजस्ट करने की आवश्यकता हो सकती है। **B**
- यदि ऐसा हाइपोग्लाइसीमिया अक्सर होता है, जिसके कारणों के बारे में स्पष्ट नहीं कहा जा सकता, तो पहचानी न गई सीलिएक और एडिसन बीमारी के आकलन पर विचार किया जाना चाहिए। **E**
- T1D से पीड़ित बच्चों और किशोरों में किसी प्रकार की पहचान या संकेत चाहिए, जिससे पता चल सके कि उन्हें यह बीमारी है। **E**
- वर्तमान में उपलब्ध प्रौद्योगिकियों जैसे CGM, ऑटोमेटेड इंसुलिन सस्पेंशन (लो ग्लूकोज़ सस्पेंड, प्रिडिक्टिव लो ग्लूकोज़ सस्पेंड) और हाइब्रिड क्लोज्ड लूप सिस्टम ने हाइपोग्लाइसीमिया की अवधि को कम कर दिया है। **A**

3. परिचय

T1D मैनेजमेंट में हाइपोग्लाइसीमिया एक सामान्य घटना है। इससे दैनिक गतिविधियों में हस्तक्षेप होता है और व्यक्ति और उनके परिवारों के लिए लगातार कथित खतरा पैदा होता है। यह जीवन की गुणवत्ता पर प्रभाव डालने के साथ इष्टतम ग्लाइसीमिया प्राप्त करने में एक जाना-पहचाना सीमित कारक है।¹ हाइपोग्लाइसीमिया को कम करना डायबिटीज़ मैनेजमेंट का एक महत्वपूर्ण उद्देश्य है, जिसका समाधान इस समस्या को स्वीकार करके, जोखिम कारकों का आकलन करके और गहन ग्लाइसीमिक मैनेजमेंट के सिद्धांतों को लागू करके किया जा सकता है।² इसलिए, डायबिटीज़ शिक्षा और इस हेतु उचित मैनेजमेंट की व्यवस्था करने के दौरान, इस महत्वपूर्ण नैदानिक चिंता का समाधान करना बहुत ज़रूरी है। पिछले दो दशकों में हाइपोग्लाइसीमिया को कम करने और रोकने के लिए बेहतर इंसुलिन एनालॉग्स की उपलब्धता, इंसुलिन पंप थेरेपी और सेंसर-ऑगमेंटेड पंप थेरेपी (SAP) में शामिल एल्गोरिदम के साथ CGM के आगमन के माध्यम से डायबिटीज़ मैनेजमेंट में एक प्रतिमान परिवर्तन का अनुभव हुआ है। इस बात के प्रमाण बढ़ते जा रहे हैं कि हाल के वर्षों में विकसित देशों में नए गहन उपचारों के साथ⁴⁻⁶ हाइपोग्लाइसीमिया में बिताया गया समय और गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया होने की दरों में कमी आई है।⁷⁻¹¹ दुर्भाग्य से, हाइपोग्लाइसीमिया सीमित संसाधनों वाले देशों में एक समस्या बनी हुई है, जहां प्रौद्योगिकी और संसाधनों तक न्यूनतम पहुंच होने के कारण कई बच्चों का इंसुलिन इंजेक्शन से उपचार किया जाता है।

4. परिभाषा और घटना

4.1 परिभाषा

हाइपोग्लाइसीमिक होने की घटनाओं में प्लाज़्मा ग्लूकोज़ की इतनी कम सांद्रता के सभी एपिसोड शामिल होते हैं कि जो लक्षण और/या संकेत पैदा करें, जिसमें मस्तिष्क की बिगड़ी हुई कार्य-प्रणाली और व्यक्ति को संभावित नुकसान की स्थिति में पहुंचाना शामिल है। हाइपोग्लाइसीमिया को संख्यात्मक मान देना मुश्किल है। बहरहाल, हाइपोग्लाइसीमिया के उस लेवल की पहचान करना और रिकॉर्ड करना ज़रूरी है, जिससे बचना ज़रूरी है, क्योंकि व्यक्ति पर इसके तात्कालिक और दीर्घकालिक प्रभाव पड़ते हैं। तालिका 1 में शामिल नीचे दी गई परिभाषाओं का उद्देश्य नैदानिक देखभाल और रिपोर्टिंग हेतु दिशानिर्देश देना और ये SMBG, CGM या प्लाज़्मा ग्लूकोज़ के प्रयोगशाला माप द्वारा पता लगाए गए ग्लूकोज़ के मानों पर आधारित हैं।¹² इन परिभाषाओं ने CGM डेटा की व्याख्या के लिए, नैदानिक लक्ष्य निर्धारित करने हेतु CGM मेट्रिक्स के मानकीकरण की जानकारी दी है।¹³

1. क्लिनिकल हाइपोग्लाइसीमिया अलर्ट:

< 3.9 mmol/L (70 mg/dL) का ग्लूकोज़ मान एक चेतावनी मान है जिस पर अधिक गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया को रोकने के लिए ध्यान देने की आवश्यकता है। अलर्ट का उपयोग डायबिटीज़ से ग्रस्त बच्चों में हाइपोग्लाइसीमिया की पहचान और उपचार के लिए थ्रेशोल्ड मान के रूप में किया जा सकता है, क्योंकि ग्लूकोज़ के लेवल में और कमी होने की संभावना है।

2. चिकित्सकीय रूप से महत्वपूर्ण या गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया:

< 3.0 mmol/L (54 mg/dL) का ग्लूकोज़ मान नैदानिक रूप से महत्वपूर्ण या गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का संकेत देता है। निम्न लेवल के परिमाणस्वरूप दोषपूर्ण हार्मोनल काउंटर-रेगुलेशन¹⁴ और हाइपोग्लाइसीमिया की निम्न जागरूकता (IAH) हो सकती है। न्यूरोजेनिक लक्षण और संज्ञानात्मक शिथिलता इस^{15,16} लेवल से नीचे जाने पर होती है, जिसके बाद गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का खतरा बढ़ जाता है। इस लेवल को नियमित नैदानिक देखभाल में दर्ज किया जाना चाहिए और हाइपोग्लाइसीमिया को कम करने की दिशा में निर्देशित हस्तक्षेपों के ऑडिट और नैदानिक परीक्षणों में रिपोर्ट किया जाना चाहिए।

3. गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया:

गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया को गंभीर संज्ञानात्मक हानि (कोमा और ऐंठन सहित) से जुड़ी एक घटना के रूप में परिभाषित किया गया है, जिसमें कार्बोहाइड्रेट, ग्लूकागोन या IV डेक्सट्रोज़ देने के लिए किसी अन्य व्यक्ति की मदद की आवश्यकता होती है। यह अमेरिकन डायबिटीज़ एसोसिएशन (ADA) के दिशानिर्देशों के अनुसार, वयस्कों में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की परिभाषा के अनुरूप है।¹⁷ इससे घटनाओं की पूरी रिकॉर्डिंग भी हो सकेगी। इसके अलावा, यदि गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया को केवल कोमा या ऐंठन द्वारा परिभाषित किया जाता है, तो बच्चों में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की बारंबारता को कम करके आंका जा सकता है। हालांकि, चूँकि छोटे बच्चों को हल्के हाइपोग्लाइसीमिया को भी ठीक करने के लिए मदद की आवश्यकता होती है, इसलिए इस घटना के लिए हाइपोग्लाइसीमिया-प्रेरित संज्ञानात्मक गड़बड़ी की उपस्थिति (या उपस्थिति नहीं है) इसका देखभालकर्ता और चिकित्सक द्वारा आकलन करने की आवश्यकता होती है। गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का एक उपसमूह हाइपोग्लाइसीमिक कोमा है, जिसे एक गंभीर हाइपोग्लाइसीमिक घटना के रूप में वर्णित किया जाता है जिसके परिणामस्वरूप कोमा या ऐंठन होती है। इसके लिए पैरेंटेरल थेरेपी की आवश्यकता होती है। इन घटनाओं को स्वतंत्र रूप से दर्ज किया जाना चाहिए, क्योंकि ये स्पष्ट रूप से महत्वपूर्ण नैदानिक परिणाम हैं।

4.2 घटना

हाइपोग्लाइसीमिया की सटीक घटना का पता लगाना मुश्किल है, लेकिन हल्का हाइपोग्लाइसीमिया आम है। लक्षण-रहित घटनाओं के पहचाने न जाने और कम रिपोर्ट होने की संभावना है, जबकि लक्षणात्मक हाइपोग्लाइसीमिया के प्रति

तालिका 1. हाइपोग्लाइसीमिया की परिभाषा और CGM डेटा के लिए नैदानिक लक्ष्य।¹³

परिभाषा	नैदानिक हाइपोग्लाइसीमिया अलर्ट	चिकित्सकीय रूप से महत्वपूर्ण या गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया	गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया कोमा/एँठन/गंभीर संज्ञानात्मक हानि
श्रेण्ड	< 3.9 mmol/L या < 70 mg/dL	< 3.0 mmol/L या < 54 mg/dL	कोई विशिष्ट ग्लूकोज़ श्रेण्ड नहीं
कार्रवाई	हाइपोग्लाइसीमिया उपचार की आवश्यकता है	हाइपोग्लाइसीमिया उपचार की आवश्यकता है	कार्बोहाइड्रेट, ग्लूकागोन या इंट्रावीनस डेक्सट्रोज़ देने के लिए तीसरे पक्ष की मदद की आवश्यकता होती है
हाइपोग्लाइसीमिया के लिए स्वीकार्य CGM लक्ष्य	< 4% या < 1 घंटा/दिन	< 1% या < 15 मिनट/दिन	-

सप्ताह औसतन दो एपिसोड होते हैं और जीवनकाल में ऐसे कई एपिसोड होते हैं।¹⁸ 2005 में हाइपोग्लाइसीमिया पर ADA कार्यसमूह ने T1D से प्रभावित लोगों के अनुपात (प्रतिशत) और हाइपोग्लाइसीमिक घटनाओं की प्रत्येक श्रेणी के लिए घटना दर (प्रति रोगी-वर्ष या 100 रोगी-वर्ष) दोनों की रिपोर्टिंग की अनुशंसा की, क्योंकि ये पूरक जानकारी प्रदान करते हैं।¹⁹

यद्यपि डायबिटीज़ नियंत्रण और जटिलताओं के परीक्षण (DCCT) में पारंपरिक मैनेजमेंट की तुलना में गहन ग्लाइसीमिक थेरेपी पर T1D वाले व्यक्तियों में ग्लाइसीमिया में महत्वपूर्ण सुधार और डायबिटीज़ संबंधी जटिलताओं में कमी आई थी, गहन अध्ययन की मैनेजमेंट शाखा के लिए यादृच्छिक व्यक्तियों में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की घटनाओं का जोखिम 3 गुना बढ़ गया था।²⁰ उपचार सहायता की आवश्यकता वाली गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की घटनाएं सघन उपचार में 61 प्रति 100 रोगी-वर्ष बनाम पारंपरिक रूप से उपचारित रोगियों में 19 प्रति 100 रोगी-वर्ष थीं, क्रमशः प्रति 100 रोगी-वर्ष में 16 और प्रति 100 रोगी-वर्ष में 5 कोमा और/या एँठन पड़ने की घटना के साथ। पश्चिमी ऑस्ट्रेलिया और कोलोराडो में पर्यवेक्षण समूहों में इसी तरह²¹ की उच्च दर की जानकारी मिली थी।²² ऐतिहासिक रूप से, गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की ये उच्च दरें कम HbA1c से जुड़ी थीं,²⁰⁻²⁴ हालांकि यह रिश्ता समय के साथ कमजोर हो गया।^{25,26} गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की आवृत्ति में महत्वपूर्ण कमी जर्मनी और ऑस्ट्रिया (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation DPV), पश्चिमी ऑस्ट्रेलिया और डेनमार्क में देखी गई, जहां ग्लाइसीमिक स्टेटस के साथ गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का न्यूनतम/कोई संबंध नहीं देखा गया।²⁶⁻²⁸ हाइपोग्लाइसीमिक कोमा की घटनाओं में पिछले दो दशकों में अंतरराष्ट्रीय रजिस्ट्री में 3 से 7 प्रति 100 रोगी वर्ष की दर से कमी आई है।²⁹ युवाओं में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया होने के घटते रुझान जारी रहे हैं।⁷⁻¹¹ दुर्भाग्य से, हाइपोग्लाइसीमिया सीमित संसाधनों वाले देशों में एक समस्या बनी हुई है, जैसा कि ब्राजील और भारत में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की³⁰ उच्च दर से स्पष्ट है।³¹ प्रौद्योगिकी और संसाधनों तक उनकी न्यूनतम पहुंच के कारण, इन अध्ययनों में शामिल समूह मुख्य रूप से इंसुलिन इंजेक्शन पर थे।

कम उम्र और निम्न HbA1c गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के लिए ऐतिहासिक जोखिम कारक थे, हालांकि निम्न HbA1c को अब समकालीन चिकित्सा लेने वाले बाल चिकित्सा T1D समूहों में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया होने की मजबूत सम्भावना बताने वाला नहीं माना जाता।^{7,29,32-34} T1D एक्सचेंज और DPV रजिस्ट्री ने उच्च HbA1c स्तरों वाले लोगों की तुलना में HbA1c < 7.5% (58.5 mmol/mol) वाले < 6 वर्ष की आयु वालों में हाइपोग्लाइसीमिक कोमा की बढ़ी हुई दरें नहीं पाईं।³³ गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया वाले या उसके बिना बच्चों का आकलन करने वाले एक भारतीय अध्ययन से भी HbA1c में कोई अंतर नहीं बताया गया।³¹ इस परिवर्तन के लिए कई कारकों को जिम्मेदार ठहराया जा सकता है, जिसमें इंसुलिन एनालॉग्स और इंसुलिन पंप थेरेपी का बढ़ता

उपयोग, और बेहतर हाइपोग्लाइसीमिया से जुड़ी शिक्षा शामिल है।³⁷ ये अध्ययन इस महत्वपूर्ण अवलोकन को दर्शाते हैं कि गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया में वृद्धि के बिना इष्टतम ग्लाइसीमिया प्राप्त किया जा सकता है।

5. हाइपोग्लाइसीमिया के साथ रुग्णता और मृत्यु दर

5.1 मृत्यु दर

एक दशक से भी पहले की पूर्व और तत्काल बाद की DCCT अवधि में, हाइपोग्लाइसीमिया को 4-10% में,^{39,40} मृत्यु के कारण के रूप में बताया गया था, जनसंख्या-आधारित समूह और प्रारंभिक बचपन वाले मधुमेह की अंतरराष्ट्रीय रजिस्ट्रियों में। हाइपोग्लाइसीमिया के कारण अधिकांश मृत्यु वयस्कों में हुईं। मृत्यु के कारण के रूप में हाइपोग्लाइसीमिया का निश्चित रूप से निर्धारित करना मुश्किल हो सकता है।^{41,42} 2000 से 2014 तक 109 देशों के मृत्यु प्रमाणपत्रों के विश्लेषण से हाइपोग्लाइसीमिया से संबंधित मृत्यु दर के वैश्विक बोझ का पता लगाया गया था। अध्ययन ने दक्षिण और मध्य अमेरिका में हाइपोग्लाइसीमिया से संबंधित मृत्यु की उच्च दर और यूरोप, उत्तरी अमेरिका और ऑस्ट्रेलिया में निम्न दरों के साथ हाइपोग्लाइसीमिया से संबंधित मृत्यु के मामले में वैश्विक अंतर की जानकारी दी।⁴³

हाइपोग्लाइसीमिया की "डेड-इन-बेड" सिंड्रोम में भी भूमिका हो सकती है, जो सामान्य आबादी की तुलना में T1D वाले लोगों में अधिक प्रचलित है। एक कोरोनर की केस श्रृंखला में, डेड-इन-बेड सिंड्रोम डायबिटीज़ से ग्रस्त युवा वयस्क पुरुषों (≤ 40 वर्ष) में ~15% मृत्यु के लिए जिम्मेदार है।⁴⁴ यद्यपि इटियोलॉजी अच्छी तरह से स्थापित नहीं है, तो यह मान लिया गया है कि यह कई कारकों के कारण QA अंतराल के विस्तार के लिए गौण⁴⁵ हो सकता है: ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी और संभावित⁴⁶ आनुवंशिक प्रभावों की पृष्ठभूमि पर तीव्र हाइपोग्लाइसीमिया।⁴⁷ हाइपोग्लाइसीमिया-प्रेरित असामान्य क्यूटी विस्तार के अलावा, हाइपोकेलीमिया और एड्रीनर्जिक एक्टिवेशन वेंटिकुलर अरिथ्मिया के जोखिम को बढ़ाते हैं।⁴⁸ कार्डिएक रिपोलराइजेशन में बदलाव घातक वेंटिकुलर अरिथ्मिया का कारण बन सकता है और T1D वाले युवा व्यक्तियों की रात में अचानक मृत्यु होने का कारण बन सकता है।⁴⁹ यह संभावना है कि CGM का व्यापक उपयोग और जनसंख्या-आधारित डेटाबेस का बढ़ता उपयोग भविष्य में हाइपोग्लाइसीमिया के कारण होने वाली मृत्यु की वास्तविक घटनाओं को स्पष्ट करेगा। हालांकि "डेड-इन-बेड" सिंड्रोम में हाइपोग्लाइसीमिया की भूमिका अस्पष्ट बनी हुई है, यह पहचानना जरूरी है कि यह डायबिटीज़ वाले बच्चों के माता-पिता के लिए बड़ी परेशानी का कारण बना हुआ है।⁵⁰

5.2 रुग्णता

हाइपोग्लाइसीमिया की न्यूरोलॉजिकल सिद्धांती

पिछले अध्ययनों से पता चला है कि डायबिटीज़ की जल्द शुरुआत भविष्य में खराब संज्ञानात्मकता के बारे में संकेत करती है और हाइपोग्लाइसीमिया मस्तिष्क की शिथिलता पैदा करने में महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है।⁵¹ गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया, विशेष रूप से 6 वर्ष से कम उम्र के बच्चों में,⁵²⁻⁵⁴ संज्ञानात्मक नुकसान से जुड़ा था और माना जाता था कि यह मस्तिष्क के विकास को प्रभावित करने वाले न्यूरोटॉक्सिक परिवेश में योगदान करता है।⁵⁵ हालांकि, दीर्घकालिक हानि पैदा करने में तीव्र हाइपोग्लाइसीमिया की भूमिका पर कम विश्वास किया जाता है, जबकि बार-बार होने वाले, पुराने हाइपरग्लाइसीमिया को अब मस्तिष्क के लिए अधिक हानिकारक माना जाता है।⁵⁶

हाइपोग्लाइसीमिया के साथ क्षणिक संज्ञानात्मक शिथिलता होती है, आम तौर पर ग्लूकोज़ के स्तर को ठीक करने के एक घंटे के भीतर रिकवरी पूरी हो जाती है, हालांकि गंभीर घटनाओं से रिकवरी में 36 घंटे तक लग सकते हैं।⁵⁷ संज्ञानात्मक कार्य पर गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के दीर्घकालिक प्रभाव को मूल DCCT समूह के मधुमेह हस्तक्षेप और जटिलताओं (EDIC) की महामारी विज्ञान के भाग के रूप में रिपोर्ट किया गया था। पूरे समूह में और परीक्षण में भाग लेने वाले किशोरों के बीच 18 साल बाद भी कोई बड़ी संज्ञानात्मक⁵⁸ असामान्यताएं नहीं देखी गईं, जबकि 32 साल के फ़ॉलो अप ने उम्र के साथ संज्ञानात्मकता में समग्र गिरावट देखा।⁶⁰

गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के साथ संरचनात्मक मस्तिष्क असामान्यताओं के जुड़ाव ने न्यूरोपैथोलॉजिकल सबूतों के साथ बहुत ध्यान आकर्षित किया है, जिससे सुझाव मिलता है कि गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया हिप्पोकैम्पस सहित कनपटी के मध्यवर्ती क्षेत्र में न्यूरोन्स को नुकसान पहुंचा सकता है।⁶¹ मेसियल टेम्पोरल स्क्लेरोसिस, बड़े⁶² हिप्पोकैम्पल वॉल्यूम, और⁶³ कम ग्रे और व्हाइट मैटर वॉल्यूम उन बच्चों में रिपोर्ट किए गए हैं, जिन्होंने हाइपोग्लाइसीमिक ऐंठन का अनुभव किया है।⁵² हालांकि, ग्रे और व्हाइट मैटर न्यूरोलॉजिकल परिवर्तन केवल हाइपोग्लाइसीमिया के साथ ही नहीं देखे जाते, बल्कि हाइपरग्लाइसीमिया वाले बच्चों में भी देखे जाते हैं।^{64,65}

हाइपोग्लाइसीमिया का मनोवैज्ञानिक प्रभाव

गंभीर हाइपोग्लाइसीमिक एपिसोड के नकारात्मक मनोसामाजिक परिणाम और हाइपोग्लाइसीमिया से उत्पन्न होने वाले अवांछनीय प्रतिपूरक व्यवहार हो सकते हैं।⁶⁶ ये हाइपोग्लाइसीमिक लक्षण परेशान करने वाले और शर्मिंदा करने वाले हो सकते हैं और शैक्षणिक, सामाजिक और शारीरिक गतिविधियों को प्रभावित कर सकते हैं। जबकि यह डर चिंता पैदा कर सकता है, इन प्रकरणों से बचा जा सकता है, जिससे ग्लूकोज़ मैनेजमेंट में उचित सतर्कता बरती जा सकती है। चिंता का ऊंचा लेवल दैनिक गतिविधियों में व्यवधान पैदा कर सकता है, जिससे डायबिटीज़ मैनेजमेंट प्रभावित होता है।⁶⁷ यह FOH बच्चे और पारिवारिक इकाई को प्रभावित करता है। सभी अध्ययनों में माता-पिता के FOH के बारे में सबसे मजबूती से बताने वाली बात होती है उनके बच्चे के साथ एक गंभीर हाइपोग्लाइसीमिक घटना का अनुभव।⁶⁷ गंभीर हाइपोग्लाइसीमिक एपिसोड से जुड़े नकारात्मक परिणामों को देखते हुए, T1D वाले लोगों और उनके माता-पिता को चिंता, खराब नींद और जीवन की गुणवत्ता में कमी का खतरा है।^{2,68-70} FOH परिवारों और/या चिकित्सकों को हाइपोग्लाइसीमिया से बचने के लिए, निर्देशित व्यवहार में उच्च ग्लूकोज़ लेवल को स्वीकार करने के लिए प्रेरित कर सकता है, जो उप-इष्टतम ग्लाइसीमिक स्टेटस की ओर ले जाता है।^{2,71-73} HbA1c में लगातार और स्थायी वृद्धि गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के कारण होती है, जो दीर्घकालिक जटिलताओं की वृद्धि में योगदान करती है।⁷⁴ उन लोगों की पहचान करने के लिए, नियमित FOH जांच ज़रूरी है, जो हस्तक्षेप से लाभान्वित होंगे।⁶⁷ हाइपोग्लाइसीमिया फ़िगर सर्वे (HFS) को छोटे बच्चों के माता-पिता, साथ ही किशोरों^{75,76} और बच्चों द्वारा उपयोग के लिए अनुकूलित किया गया है।⁷⁷ बच्चों के हाइपोग्लाइसीमिया इंडेक्स (CHI) को HFS से अलग स्वतंत्र रूप से विकसित किया गया है, इसमें विशिष्ट परिस्थितियों में FOH का आकलन करने के पैमाने को शामिल करने का अतिरिक्त लाभ है, जैसे कि केवल रात में या केवल स्कूल में।⁷⁸

वयस्कों में FOH को कम करने के लिए व्यवहार संबंधी हस्तक्षेप (संज्ञानात्मक व्यवहार चिकित्सा) और मनोविश्लेषण को उपयोगी दिखाया गया है; यह हस्तक्षेप बड़े बच्चों में लाभकारी हो सकता है, लेकिन इस संबंध में बाल चिकित्सा अध्ययन उपलब्ध नहीं हैं।⁶⁷ पायलट डेटा ने, समूह-आधारित व्यावहारिक हस्तक्षेप का उपयोग करते हुए, डायबिटीज़ प्रसित बच्चों की देखभाल करने वालों में FOH और माता-पिता के तनाव को कम किया।⁷⁹ व्यावहारिक हस्तक्षेप के अलावा, स्वचालित इंसुलिन सस्पेंशन और वितरण के साथ रीयल-टाइम CGM⁸⁰ और एल्गोरिदम की उपलब्धता में FOH को कम करने की क्षमता^{4,81} है, हालांकि इस क्षेत्र में अध्ययन सीमित हैं।

तालिका 2. हाइपोग्लाइसीमिया संकेत और इसके लक्षण।

स्वायत्त संकेत और लक्षण
अस्थिरता
पसीना आना
काँपना
तेज़ धड़कन
पीलापन
न्यूरोग्लाइकोपीनिक संकेत और इसके लक्षण
कम एकाग्रता
धुंधली या दोहरी दृष्टि
कलर विज़न में खराबी
सुनने में कठिनाई
अस्पष्ट भाषण
खराब निर्णय और भ्रम
अल्पकालिक स्मृति की समस्याएं
कमज़ोरी
सुन्न होना
चक्कर आना
समन्वय की कमी और अस्थिर चाल
होश खो देना
ऐंठन
व्यावहारिक संकेत और लक्षण
चिड़चिड़ापन
अनियमित व्यवहार
व्याकुलता
बुरे सपने
देर तक शोक संतप्त होकर रोना
गैर-विशिष्ट लक्षण
भूख
सिर दर्द
जी मिचलाना
थकान

6. संकेत और लक्षण

हाइपोग्लाइसीमिया अक्सर मस्तिष्क (न्यूरोग्लाइकोपीनिया) में ग्लूकोज़ की कमी से ऑटोनोमिक (एड्रीनर्जिक) एक्टिवेशन और/या न्यूरोलॉजिकल गड़बड़ी के संकेतों और लक्षणों के साथ होता है,⁸² जैसा कि तालिका 2 में दिखाया गया है। जैसे ही रक्त ग्लूकोज़ सांद्रता गिरती है, प्रारंभिक लक्षण स्वायत्त तंत्रिका तंत्र के एक्टिवेशन से उत्पन्न होते हैं और इसमें कंपकंपी, पसीना, पीलापन और घबराहट शामिल हैं। डायबिटीज़ रहित स्वस्थ व्यक्तियों में, ये लक्षण बच्चों में लगभग 3.9 mmol/L और वयस्कों में 3.2 mmol/L के रक्त शर्करा लेवल पर होते हैं।⁸³ हालांकि, डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों में यह थ्रेशोल्ड उनके ग्लाइसीमिक लेवल पर निर्भर करेगा, जो क्रोनिक हाइपरग्लाइसीमिया⁸⁴⁻⁸⁷ के साथ उच्च ग्लूकोज़ लेवल और क्रोनिक हाइपोग्लाइसीमिया के साथ निम्न ग्लूकोज़ लेवल के लक्षण के लिए

ग्लाइसीमिक थ्रेशोल्ड के अनुकूल बदलाव के साथ होती है। न्यूरोग्लाइकोपीनिक लक्षण के परिमाणस्वरूप मस्तिष्क में ग्लूकोज़ की कमी होती है और इसमें सिरदर्द, ध्यान केंद्रित करने में कठिनाई, धुंधली दृष्टि, सुनने में कठिनाई, अस्पष्ट भाषण और भ्रम शामिल हैं। चिड़चिड़ापन, व्याकुलता, चुपचाप रहना, हठ और नखरे जैसे व्यवहार परिवर्तन प्रमुख लक्षण प्री-स्कूली बच्चे में हो सकते हैं और ये न्यूरोग्लाइकोपीनिक और स्वायत्त प्रत्युत्तरों के संयोजन से हो सकता है।⁸⁸ इस कम उम्र के समूह में, देखे गए लक्षण अधिक महत्वपूर्ण होते हैं और सभी आयु वर्ग में, रिपोर्ट किए गए और देखे गए लक्षणों या संकेतों के बीच अंतर होता है। हाइपोग्लाइसीमिया के प्रमुख लक्षण उम्र के आधार पर भिन्न-भिन्न होते हैं, युवा लोगों में स्वायत्त लक्षणों की तुलना में न्यूरोग्लाइकोपीनिया अधिक सामान्य है।⁸⁹

बच्चों और किशोरों में शारीरिक प्रत्युत्तर

यह बात अच्छी तरह से मानी जाती है कि कई शारीरिक प्रत्युत्तर विभिन्न आयु समूहों में एक-समान हैं, बच्चों और किशोरों में महत्वपूर्ण विकासात्मक और आयु-संबंधी अंतर हो सकते हैं। DCCT ने वयस्कों की तुलना में किशोरों में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की उच्च दर की सूचना दी है; किशोरों में उच्च HbA1c के बावजूद 86 बनाम 57 घटनाओं²⁰ में प्रति 100 रोगी-वर्षों में सहायता की आवश्यकता होती है। कई शारीरिक और व्यावहारिक प्रणाली इस अंतर में योगदान कर सकते हैं। पहले बात यह है कि व्यवहार संबंधी कई कारक हैं, जैसे अलग-अलग प्रकार की डायबिटीज़ देखभाल, जो किशोरों में उप-इष्टतम ग्लाइसीमिया से जुड़ी है।⁹⁰ दूसरी बात यह है कि युवावस्था के दौरान, T1D वाले या उसके बिना किशोर वयस्कों की तुलना में अधिक इंसुलिन प्रतिरोधी होते हैं।⁹¹ किशोरों में काउंटर रेगुलेटरी हार्मोन प्रत्युत्तरों में मात्रात्मक अंतर भी होता है। गैर-डायबिटीज़ वाले स्वस्थ व्यक्तियों में, हाइपोग्लाइसीमिया के लक्षण किशोरों में लगभग 3.9 mmol/L और वयस्कों में 3.2 mmol/L के रक्त शर्करा लेवल पर होते हैं। उपइष्टतम ग्लाइसीमिया वाले⁸³ किशोरों में, यह ग्लूकोज़ लेवल उच्च हो सकता है, एक अध्ययन में इसे 4.9 mmol/L बताया गया है।⁸³ T1D वाले युवा-वयस्क जिनका गहन उपचार हुआ है, दो बार दैनिक इंजेक्शन के साथ इलाज करवाने वालों की तुलना में निम्न ग्लूकोज़ लेवल पर हाइपोग्लाइसीमिया के लक्षणों को काउंटर-रेगुलेट और अनुभव करते हैं।⁸⁶ आज तक, लगभग सभी अध्ययन कम आयु वर्ग के अध्ययन में कठिनाई के कारण किशोरों और युवा वयस्कों में मुख्य रूप से किए गए हैं। परिणामस्वरूप, पूर्व-किशोरों के प्रत्युत्तरों के बारे में बहुत कम जानकारी है कि क्या छोटे बच्चे हाइपोग्लाइसीमिया के प्रति समान या अलग प्रत्युत्तर प्रदर्शित करते हैं, हालांकि इस बात के प्रमाण हैं कि विकासशील मस्तिष्क ग्लाइसीमिया के प्रभाव के प्रति अधिक संवेदनशील होता है।⁹²

7. हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता

गैर-डायबिटीज़ वाले स्वस्थ व्यक्तियों में, अंतर्जात इंसुलिन साव बंद हो जाता है और हाइपोग्लाइसीमिया के प्रत्युत्तर में काउंटर-रेगुलेटरी हार्मोन (ग्लूकागोन, एपिनेफ्रीन और नॉरएपीनेफ्रीन) का साव होता है।⁹³ हालांकि, डायबिटीज़ वाले लोगों में, इंसुलिन-प्रेरित हाइपोग्लाइसीमिया के प्रति ग्लूकागोन प्रत्युत्तर में लगातार कमी आती है। यह डायबिटीज़ की शुरुआत के 12 महीने बाद ही दिखाई देता है और T1D वाले अधिकांश लोगों में 5 साल होने तक समाप्त हो जाता है।^{94,95} इसीलिए डायबिटीज़ वाले व्यक्ति मुख्य रूप से इंसुलिन के हाइपोग्लाइसीमिक प्रभाव का प्रतिकार करने के लिए एपिनेफ्रीन प्रत्युत्तर पर निर्भर होते हैं। हाइपोग्लाइसीमिया के बार-बार होने के कारण दोषपूर्ण काउंटर-रेगुलेटरी हार्मोन प्रत्युत्तरों के विकास में योगदान करते हैं, बाद में ग्लूकोज़ के लेवल में कमी करते हैं और समस्या को और बढ़ा सकते हैं, जिससे “हाइपोग्लाइसीमिया, हाइपोग्लाइसीमिया को जन्म देता है”।

IAH एक सिंड्रोम है, जिसमें हाइपोग्लाइसीमिया का पता लगाने की क्षमता कम हो गई है या बिलकुल अनुपस्थित है, जिसे T1D वाले लगभग 25% वयस्कों में देखा गया है।⁹³ 2002 में बच्चों और किशोरों में IAH की समान रूप से उच्च

व्यापकता (33%) रिपोर्ट की गई थी, जो 2015 में घटकर 21% हो गया था।^{96,97} हालांकि IAH की व्यापकता कम हुई है, लेकिन यह किशोरों के पर्याप्त अनुपात में शोचनीय मुद्दा बना हुआ है।

IAH, काउंटर नियामक हार्मोन और लक्षणों की संतति को मुक्त करने के लिए ग्लाइसीमिक थ्रेशोल्ड को कम करने से जुड़ा है। एपिनेफ्रीन प्रत्युत्तरों में दो से तीन गुना कमी हाइपोग्लाइसीमिया के दौरान बदतर एंडीनर्जिक चेतावनी वाले लक्षणों के लिए उत्तरदायी होती है।⁹⁸ नैदानिक रूप से यह समय के साथ हाइपोग्लाइसीमिया के कुछ लक्षणों की क्षति के तौर पर दिखाई देता है। लक्षणों की ऑटोमैटिक क्षति न्यूरोग्लाइकोपीनिक लक्षणों से पहले होती है और निम्न ब्लड शुगर के स्तर वाले व्यक्तियों के लिए इलाज की कम संभावना होती है। निम्न ब्लड शुगर स्तर के बारे में जागरूकता अधिक नहीं है, इसलिए हाइपोग्लाइसीमिया दीर्घकाल तक बना रहता है। यदि इन घटनाओं पर किसी का ध्यान नहीं जाता और लंबे समय तक चलती हैं, तो दौरे पड़ सकते हैं।⁹⁹ IAH वाले व्यक्तियों में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिक एपिसोड में बढ़त छह गुना होती है।¹⁰⁰ यह नैदानिक प्रबंधन के भाग के रूप में IAH के मूल्यांकन की आवश्यकता पर प्रकाश डालता है। हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता को मापने के लिए उपकरणों की उपलब्धता IAH की पहचान को सीमित करती है। IAH को पहचानने के लिए हाइपोग्लाइसीमिया के दौरान एंडीनर्जिक प्रत्युत्तरों की माप करना व्यावहारिक नहीं है और प्रश्रवली को सरोगेट उपायों के तौर पर बनाया गया है जो स्वयं रिपोर्ट करने में सक्षम बड़े बच्चों को दी जा सकती है। सिंगल-प्रश्न गोल्ल्ड,¹⁰⁰ 8-प्रश्न क्लार्क¹⁰¹ और 6-प्रश्न संशोधित क्लार्क^{96,97} का उपयोग IAH वाले बच्चों की स्क्रीनिंग के लिए किया गया है। नैदानिक तौर पर अहम हाइपोग्लाइसीमिया का अनुमान लगाने में क्लार्क प्रश्रवली में गोल्ल्ड के मुकाबले उच्च विशिष्टता है।^{102,103} हालांकि, इन उपायों पर ≥ 4 का स्कोर IAH को दर्शाता है, इस बात को स्वीकारना अहम है कि IAH एक “सभी या कोई भी घटना” नहीं है, लेकिन निरंतरता को प्रदर्शित करता है, जिसमें अलग-अलग स्तर पर खराब जागरूकता हो सकती है।

ऑटोनोमिक संकेतों और लक्षणों की सक्रियता हेतु रक्त ग्लूकोज़ की सीमा ग्लाइसीमिक की स्थिति, पूर्वगामी हाइपोग्लाइसीमिया, पूर्वगामी एक्सरसाइज़ और नींद से जुड़ा होता है। दृढ़ ग्लाइसीमिक प्रबंधन अनुकूलन के कारण होता है¹⁰⁴ जो एक एपिनेफ्रीन प्रत्युत्तर पाने के लिए ज़रूरी निम्न ग्लूकोज़ स्तर से काउंटर रेगुलेटरी प्रत्युत्तरों को कम करता है।⁸⁷ पूर्ववर्ती हाइपोग्लाइसीमिया की घटना बाद के हाइपोग्लाइसीमिया के लिए रोगसूचक और स्वायत्त प्रत्युत्तर को कम कर सकता है, जो बदले में बाद में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के जोखिम को बढ़ाता है।¹⁰⁵ ऐसे ही, मध्यम-तीव्र एक्सरसाइज़ के बाद भी हाइपोग्लाइसीमिया के लिए हार्मोनल प्रत्युत्तर धीमा हो जाता है।¹⁰⁶ हाइपोग्लाइसीमिया की सबसे गंभीर घटना रात में होती है, क्योंकि नींद डायबिटीज़ से ग्रसित लोगों और सामान्य रोगियों में हाइपोग्लाइसीमिया के प्रति नियामक हार्मोन प्रत्युत्तरों को और अधिक बिगाड़ देती है।¹⁰⁷ दूसरी तरफ, न्यूरोग्लाइकोपीनिया के लिए ब्लड ग्लूकोज़ थ्रेशोल्ड ग्लाइसीमिया स्तर या पूर्ववर्ती हाइपोग्लाइसीमिया सहित अलग नहीं होती।^{83,108,109} ऑटोनोमिक सक्रियता से पहले संज्ञानात्मक शिथिलता के लिए ग्लाइसीमिक थ्रेशोल्ड को ट्रिगर किया जा सकता है और इसलिए लक्षण IAH से संबद्ध होते हैं।

IAH की वजह को काफी बेहतर ढंग से नहीं समझा जा सका। केंद्रीय-मध्यस्थ प्रति-विनियमन की असफलता के नतीजतन ‘हाइपोग्लाइसीमिया से संबद्ध ऑटोनोमिक’ प्रस्तावित प्रणाली में से एक है, हालांकि¹¹⁰ यह शब्द भ्रमित करने वाला हो सकता है, क्योंकि ऑटोनोमिक मैकेनिज़्म असफल नहीं होता। बल्कि बार-बार होने वाले हाइपोग्लाइसीमिया अनुकूलन की एक प्रक्रिया की वजह बन जाता है, जिसे निवास स्थान कहा जाता है; यानी, IAH हाइपोग्लाइसीमिया के प्रति आदी प्रत्युत्तर को दर्शा सकता है।^{111,112} आदी प्रत्युत्तर को अस्थायी तौर पर नॉवल (हेटेरोटाइपिक) उद्दीपन (डिहैबिटेशन) के इंट्रोडक्शन से पलटा जा सकता है। हालिया अध्ययन के शुरुआती नतीजे दर्शाते हैं कि हाई-इंटेंसिटी वाली एक्सरसाइज़ के सिंगल प्रस्फोट ने हाइपोग्लाइसीमिया के¹¹³ प्रति नियामक प्रत्युत्तरों को अगले दिन कृतक मॉडल और T1D और IAH वाले लोगों में रीस्टोर किया गया।¹¹⁴

दो से तीन सप्ताह तक हाइपोग्लाइसीमिया से बचकर IAH का इलाज किया जा सकता है,¹¹⁵ लेकिन यह चुनौतीपूर्ण हो सकता है और हालिया, मौजूदा उपचारों

सहित नैदानिक सेटिंग में व्यावहारिक नहीं है। उपचारात्मक विकल्प सीमित हैं, हालांकि कुछ लोगों को संरचित शिक्षा से लाभ मिलता है।¹¹⁶ CGM,¹¹⁷ SAP के इस्तेमाल सहित निम्न ग्लूकोज़ स्थगन प्रकार्य^{4,118} या हाइब्रिड क्लोज्ड लूप सिस्टम के साथ प्रौद्योगिकी-परक विकास की संभावित भूमिका अदा कर सकते हैं।¹¹⁹

8. हाइपोग्लाइसीमिया हेतु जोखिम कारक

हाइपोग्लाइसीमिया हेतु जोखिम कारकों को परिवर्तनीय और गैर-परिवर्तनीय के रूप में वर्गीकृत किया जा सकता है; इसमें से ज्यादातर बदलाव के योग्य होते हैं। कम आयु (लक्षणों को संचालित करने में असमर्थ होने की वजह से) और लंबे समय तक डायबिटीज़ की अवधि (IAH के साथ इसके जुड़ाव के कारण) हाइपोग्लाइसीमिया के जोखिम को बढ़ा देते हैं। प्राइवेट इंश्योरेंस तक सीमित पहुंच और प्रौद्योगिकी तक पहुंच के लिए राष्ट्रीयकृत योजनाओं की वजह से हाइपोग्लाइसीमिया का एक उच्च जोखिम रिपोर्ट किया गया है।²² हाइपोग्लाइसीमिया के लिए अहम जोखिम कारक एडमिनिस्ट्रेटर इंसुलिन और सेवित भोजन के बीच मिलान न होना है। इंसुलिन के प्रकार और क्रिया की खराब समझ, अचानक होने वाले प्रसव, कम भोजन का सेवन या मिस्ट भोजन और उन स्थितियों में जहां ग्लूकोज़ का उपयोग बढ़ जाता है (एक्सरसाइज़ के दौरान) या अंतर्जात ग्लूकोज़ उत्पादन में कमी (अल्कोहल पीने के बाद) की वजह से इंसुलिन बढ़ सकता है।

बार-बार होने वाला हाइपोग्लाइसीमिया

T1D से प्रस्त ज़्यादातर बच्चे जिन्हें गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया है उनमें अलग-अलग घटनाएं होती हैं; हालांकि, कुछ के साथ यह घटना बार-बार होती है। गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की घटना के बाद, गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का जोखिम उन बच्चों के मुकाबले 4 साल तक अधिक रहता है, जिन्होंने कभी गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया नहीं हुआ।⁷⁴ हाइपोग्लाइसीमिया के बार-बार होने पर IAH और उपनैदानिक हाइपोथायरायडिज़्म,¹²⁰ सीलिएक रोग¹²¹ और एडिसन रोग जैसे सह-उपस्थित ऑटोइम्यून विकारों को शामिल न करना अहम है।^{122,123} बहुत कम ऐसा होता है कि गुप्त रूप से इंसुलिन का सेल्फ-एडमिनिस्ट्रेशन बार-बार और गंभीर अस्पष्ट हाइपोग्लाइसीमिया की वजह बनता है और इसे खाने के विकार (एनोरेक्सिया और बुलिमिया) और^{124,125} अवसाद जैसे अंतर्निहित जोखिम वाले कारकों सहित मनोवैज्ञानिक परेशानी का सूचक माना जाना चाहिए। हाइपोग्लाइसीमिया के बढ़ते जोखिम से जुड़े नैदानिक कारक तालिका 3 में दिखाए गए हैं।

तालिका 3. हाइपोग्लाइसीमिया से संबंधित नैदानिक कारक।

प्रेसिपिटेंट्स
अतिरिक्त इंसुलिन
कम भोजन करना
एक्सरसाइज़
नींद
अल्कोहल का सेवन
जोखिम
हाइपोग्लाइसीमिया के बारे में जागरूकता में कमी
पिछला गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया
डायबिटीज़ की लंबी अवधि
सह रुग्णता
कोएलियाक बीमारी
एडिसन की बीमारी
हाइपोथायरायडिज़्म
मनोवैज्ञानिक समस्या

एक्सरसाइज़

एक्सरसाइज़ के लिए ग्लूकोज़ की प्रत्युत्तर अवधि, गहनता और एक्सरसाइज़ के प्रकार, जब दिन में एक्सरसाइज़ की जाती है, प्लाज़्मा ग्लूकोज़ और इंसुलिन के स्तर, और पूरक और स्टोर की गई कार्बोहाइड्रेट की उपलब्धता सहित कई कारकों से प्रभावित होती है।¹²⁶ मध्यम-तीव्रता वाली एक्सरसाइज़ के दौरान, एक्सरसाइज़ के तुरंत बाद और एक्सरसाइज़ के 7 से 11 घंटे बाद हाइपोग्लाइसीमिया का जोखिम बढ़ जाता है।¹²⁷ एक्सरसाइज़ के बाद, प्रेरित हाइपोग्लाइसीमिया का पैथोफिज़ियोलॉजी बहुक्रियाशील है और इसमें इंसुलिन अवशोषण में वृद्धि, इंसुलिन संवेदनशीलता में बढ़त, ग्लाइकोजन स्टोर की कमी सहित परिधीय ग्लूकोज़ उपयोग में बढ़त और एक्सरसाइज़-प्रेरित काउंटर नियामक हार्मोन की कमी सम्मिलित है। इसके अतिरिक्त, विशिष्ट इंसुलिन खुराक लेने वाले बच्चों को रातों में एक्सरसाइज़ से जुड़ी निम्नलिखित हाइपोग्लाइसीमिया के लिए "तीन गुना जोखिम" होता है: एक्सरसाइज़ सहित परिधीय ग्लूकोज़ उपयोग में वृद्धि, नींद के दौरान बदतर होते काउंटर नियामक हार्मोन प्रत्युत्तर और उपचार परहेजों से जुड़ी अपरिवर्तित इंसुलिन सांद्रता।¹²⁸ व्यक्तियों को सुरक्षित तरीके से एक्सरसाइज़ करने के लिए उपचार दिशानिर्देश, ISPAD दिशानिर्देशों के इस संस्करण में अपडेट किए गए हैं (बच्चों और किशोरों में डायबिटीज़ के लिए ISPAD 2022 आम सहमति दिशानिर्देश अध्याय 14 देखें)।

अल्कोहल

अल्कोहल ग्लूकोनोजेनेसिस¹²⁹ को रोकता है और अपर्याप्त रूप से कार्बोहाइड्रेट का सेवन करने पर हाइपोग्लाइसीमिया हो सकता है। इसके अलावा, अल्कोहल के उत्तेजक प्रभाव हाइपोग्लाइसीमिया के लक्षणों को छुपा सकते हैं। यहां तक कि मध्यम दर्जे की इथेनॉल की खपत हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता और इंसुलिन-प्रेरित हाइपोग्लाइसीमिया के प्रति नियामक प्रत्युत्तर को कम कर सकती है।¹³⁰ तीव्रता से होने वाले असर के अतिरिक्त, शाम को अल्कोहल का मध्यम दर्जे का सेवन रात के विकास हार्मोन के कम स्तर से संबंधित होता है और अगली सुबह हाइपोग्लाइसीमिया का खतरा बढ़ सकता है।¹³¹ हालांकि अल्कोहल के सेवन से इंसुलिन संवेदनशीलता में वृद्धि होने की संभावना जताई गई है, लेकिन यह निर्णायक नहीं है।¹³²

रात को सक्रिय हाइपोग्लाइसीमिया

जुवेनाइल डायबिटीज़ रिसर्च फ़ाउंडेशन (JDRF) CGM अध्ययन समूह ने 2010 में बच्चों और वयस्कों दोनों में 8.5% रातों में लगातार दीर्घकालिक हाइपोग्लाइसीमिया बताया गया, लेकिन बच्चों में यह लम्बे समय तक रहने वाला बताया गया।¹³³ इस अध्ययन में, रात को सक्रिय हाइपोग्लाइसीमिया (< 60 mg/dL) में बिताया गया औसत समय 81 मिनट था। इनमें से लगभग आधी घटनाएं देखभालकर्ताओं और डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों द्वारा नहीं देखी गईं।^{134,135} नींद के दौरान हाइपोग्लाइसीमिया के प्रति नियामक प्रत्युत्तर हलके पड़ते जाते हैं^{107,136,137} और T1D वाले व्यक्तियों को डायबिटीज़ से ग्रसित न होने वाले व्यक्तियों के मुकाबले हाइपोग्लाइसीमिया के कारण बढ़ने की संभावना काफी कम होती है।¹⁰⁷ यह अहम है, क्योंकि लंबे समय तक रात को सक्रिय हाइपोग्लाइसीमिया की वजह से दौरे पड़ सकते हैं।⁹⁹ अगर नाश्ते से पहले ग्लूकोज़ कम है और/या व्यक्ति रात के दौरान भ्रम, बुरे सपने या दौरे का अनुभव करते हैं या अगर जागने पर विकृत सोच, सुस्ती, परिवर्तित मनोदशा या सिरदर्द होता है, तो रात में सक्रिय हाइपोग्लाइसीमिया का संदेह होना चाहिए।¹³⁸ रात भर ग्लूकोज़ के स्तर को मॉनिटर करने का सुझाव दिया जाता है, खासकर अगर कोई अतिरिक्त जोखिम कारक है, जिससे रात में हाइपोग्लाइसीमिया का जोखिम बढ़ सकता है। कम आयु, कम HbA1c स्तर, पूर्ववर्ती एक्सरसाइज़ और हाइपोग्लाइसीमिया रात में सक्रिय होने वाले हाइपोग्लाइसीमिया के बार-बार होने से जुड़े हैं।¹³⁹

रात में बच्चों पर किए गए हाइपोग्लाइसीमिया के अध्ययन से ग्लूकोज़ वैल्यू की पहचान करने में असफल रहे हैं, जो भविष्य में हाइपोग्लाइसीमिया के कम जोखिम को बताता है। रात में सक्रिय हाइपोग्लाइसीमिया का पता लगाने के लिए CGM का इस्तेमाल करके किए गए अध्ययन से पता चला कि सोने के समय

ग्लूकोज़ ≤ 5.5 mmol/L (100 mg/dL) के साथ हाइपोग्लाइसीमिया की घटनाओं में दो गुना बढ़त, 45% बनाम 22% थी।¹⁴⁰ ऐसे ही, बिना हाइपोग्लाइसीमिया (9.9 mmol/L; 179 mg/dL) वाले लोगों के मुकाबले फास्टिंग ग्लूकोज़ का स्तर काफी कम (6.6 mmol/L; 118 mg/dL) था।¹⁴¹ इसके विपरीत, रोज़ाना दो बार घुलनशील और आइसोफ़ेन (NPH) इंसुलिन थेरेपी लेने वाले बच्चों में, हाइपोग्लाइसीमिया का आंशिक तौर पर < 7.2 mmol/L (130 mg/dL) के मध्यरात्रि में ग्लूकोज़ से अनुमान लगाया गया था।¹⁴²

रात में सक्रिय हाइपोग्लाइसीमिया को कम करने के लिए, इंसुलिन इंजेक्शन पर बच्चों के लिए बिस्तर पर जाने से पहले एक कार्बोहाइड्रेट स्नैक की सिफारिश की गई थी, जो मध्यम क्रियाशील इंसुलिन का उपयोग करते हुए अध्ययन के आधार पर 4-12 घंटे और अवधि 16-24 घंटे थी।¹⁴³ हालांकि, दीर्घकालिक काम करने वाले इंसुलिन एनालॉग्स जैसे कि ग्लार्गिन और डिटेमिर के कम स्पष्ट पीक इफ़ेक्ट की वजह से, रात भर में हाइपोग्लाइसीमिया कम हो गया है।¹⁴⁴ इसलिए, अतिरिक्त स्नैक्स गैर-ज़रूरी हो सकते हैं¹⁴⁵ और सोने से पहले के भोजन करने से रात में सक्रिय हाइपरग्लेसीमिया में योगदान हो सकता है और वजन बढ़ाने वाली कैलोरी अनावश्यक तौर पर बढ़ सकती है। बिस्तर पर जाने से पहले ही स्नैक्स को शामिल करने की सिफारिश अनिवार्य नहीं है और इसे अपनी ज़रूरतों के हिसाब से लेना चाहिए।¹⁴⁵ काफी लंबे समय तक क्रियाशील बेसल इंसुलिन डिग्लूकोज़ जैसे नए इंसुलिन एनालॉग्स में समान ग्लाइसीमिया प्रदान करने की क्षमता होती है, जबकि यह रात में सक्रिय होने वाले हाइपोग्लाइसीमिया के जोखिम को कम करता है।¹⁴⁶

रात में सक्रिय हाइपोग्लाइसीमिया पंप थेरेपी से कम होता है और पंपों के उपयोग में कमी आई है जो एल्योरिदम को कंट्रोल करने में सहायक है, जिससे सेंसर-डिटैक्टेड,¹⁴⁷ सेंसर-पहले से अनुमानित हाइपोग्लाइसीमिया⁴ और हाइब्रिड क्लोज़्ड लूप सिस्टम के साथ बेसल इंसुलिन को सस्पेंड करते हैं।

9. हाइपोग्लाइसीमिया उपचार

डायबिटीज़ की शिक्षा को हाइपोग्लाइसीमिया के लिए प्राथमिकता और जोखिम कारकों की पहचान, सूक्ष्म लक्षणों का पता लगाने की क्षमता, मॉनिटर करके कम ग्लूकोज़ के स्तर की पुष्टि करने के महत्व, उचित हाइपोग्लाइसीमिया उपचार और भविष्य की घटनाओं को रोकने के नज़रिए पर गौर करना चाहिए। चित्र 1 हाइपोग्लाइसीमिया के प्रबंधन को दर्शाता है।

हाइपोग्लाइसीमिया का पता SMBG या CGM का उपयोग करके लगाया जा सकता है। नए फैक्ट्री कैलिब्रेटेड CGM उपकरणों को डायबिटीज़ प्रबंधन से जुड़े निर्णय लेने के लिए सेंसर ग्लूकोज़ डेटा का इस्तेमाल करने की स्वीकृति दी गई है। हालांकि, नैदानिक अपेक्षाओं और सेंसर ग्लूकोज़ स्तर के बीच संदिग्ध रूप से मिलान न होने पर फ़िंगरपिक ब्लड ग्लूकोज़ मापने का सुझाव दिया जाता है। इसी तरह, अगर बच्चे में हाइपोग्लाइसीमिया का लक्षण या संकेत दिखता है, तो हमेशा ब्लड ग्लूकोज़ टेस्ट किया जाना चाहिए। यदि ग्लूकोज़ का स्तर < 3.9 mmol/L (70 mg/dL) है, तो ग्लूकोज़ में और गिरावट को रोकने के लिए उपचारात्मक कार्रवाई का सुझाव दिया जाता है। जब वयस्कों को, ग्लूकोज़ की गोलियों के रूप में 20 g कार्बोहाइड्रेट दी गई, तो 45 मिनट में ग्लूकोज़ का स्तर लगभग 2.5 से 3.6 mmol/L (45-65 mg/dL) बढ़ा।¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ इसे बच्चों में 0.3 g/kg तक एक्सट्रपोलेशन किया गया, जो 30 kg के बच्चे के लिए लगभग 9 g ग्लूकोज़ और 50 kg के बच्चे के लिए 15 g होगा। बाल चिकित्सा अध्ययन ने पुष्टि की है कि 0.3 g/kg तेज़ी से काम करने वाले कार्बोहाइड्रेट युक्त तैयारी (ग्लूकोज़ की गोलियां, संतरे का रस), ज्यादातर बच्चों में हाइपोग्लाइसीमिया का असरदार तरीके से समाधान करता है, और अगले भोजन पर रीबाउंड हाइपरग्लेसीमिया के बिना मध्य रक्त ग्लूकोज़ 10 मिनट में 1-1.3 mmol/L और 15 मिनट में 2-2.1 mmol/L तक बढ़ा।¹⁵¹ इंसुलिन पंप पर बच्चों के लिए वजन आधारित एक जैसा नज़रिया असरदार पाया गया।¹⁵² वे बच्चे जो इंसुलिन पंप थेरेपी ले रहे हैं, उनके लिए यह भी सुझाव दिया जाता है कि यदि ग्लूकोज़ का स्तर < 3 mmol/L है, तो बेसल इंसुलिन डिलीवरी को सस्पेंड कर दिया जाए। आज की तारीख तक किए

गए किसी भी अध्ययन ने उन बच्चों में हाइपोग्लाइसीमिया के उपचार हेतु ज़रूरी कार्बोहाइड्रेट की मात्रा को नहीं देखा जो स्वचालित इंसुलिन डिस्ट्रीब्यूशन सिस्टम का इस्तेमाल करते हैं, जो हाइपोग्लाइसीमिया का अनुमान लगाने पर बेसल इंसुलिन वितरण को सस्पेंड कर देते हैं या बंद लूप सिस्टम को इस्तेमाल करते हैं। स्टैंडर्ड हाइपोग्लाइसीमिया प्रबंधन का मौजूदा नज़रिया रीबाउंड हाइपरग्लाइसीमिया¹⁵³ की वजह बन सकता है; इसलिए कम ग्लूकोज़ (जैसे, 5-10 g)^{153,154} या मानक उपचार के लिए इस्तेमाल किए जाने वाले ग्लूकोज़ की तकरीबन आधी मात्रा सहित हाइपोग्लाइसीमिया का इलाज करने पर विचार किया जाना चाहिए।

हाइपोग्लाइसीमिया उपचार के लिए कार्बोहाइड्रेट स्रोत का चयन करना एक अहम विचार है। नैदानिक प्रैक्टिस में, आंत से त्वरित अवशोषण की वजह से शीघ्र उपचार के लिए ग्लूकोज़ युक्त उत्पादों का सुझाव दिया जाता है। पर्याप्त उपचार सुनिश्चित करने के लिए उत्पाद में ग्लूकोज़ की मात्रा की समीक्षा करना अहम है। आहार शर्करा को ग्लूकोज़ की गोलियां उपलब्ध न होने पर उपयोग किया जा सकता है। आहार शर्करा (हार्ड कैन्डी, टेबल शुगर, जेली बीन्स, फलों का रस) के मुकाबले अंतर्ग्रहण के 15 मिनट बाद ग्लूकोज़ की गोलियां रोगसूचक हाइपोग्लाइसीमिया से नतीजतन उच्च दर वाली राहत पाई गई है। अगर उपलब्ध हो, तो रोगसूचक हाइपोग्लाइसीमिया का इलाज करते समय ग्लूकोज़-आधारित उपचार प्रथम वरीयता होनी चाहिए।¹⁵⁵

हालांकि, ADA के माध्यम से पहली पंक्ति के उपचार के लिए 15 g 'कार्बोहाइड्रेट' का सुझाव दिया जाता है,¹⁵⁶ लेकिन इस बात का ख्याल रखना ज़रूरी है कि आहार शर्करा के लिए आवश्यक खुराक स्थापित नहीं है और ग्लूकोज़ से ज़्यादा हो सकती है। उदाहरण के लिए, रस के रूप में 40 g कार्बोहाइड्रेट, ग्लूकोज़ की गोलियों के रूप में लगभग 20 g की वृद्धि के बराबर होता है।¹⁴⁸ इसी तरह, सुक्रोज़ को मुँह से दिए जाने वाले ग्लूकोज़ की तुलना में रक्त ग्लूकोज़ सांद्रता में समान वृद्धि के लिए अधिक मात्रा की ज़रूरत पड़ती है।¹⁴⁹ हस्बैंड और अन्य ने बताया कि ग्लूकोज़- और सुक्रोज़-आधारित हाइपोग्लाइसीमिया उपचार के नतीजतन हाइपोग्लाइसीमिया का समय पर ठीक हो गया, हालांकि फ्रूक्टोज़-आधारित उपचार (फलों का रस) कम असरदार था।¹⁵⁷ शहद और फलों के रस को हाइपोग्लाइसीमिया के उपचार के लिए शुगर क्यूब (सुक्रोज़) से अधिक असरदार बताया गया है।¹⁵⁸ शहद में लगभग 70% फ्रूक्टोज़ और मुख्य शर्करा के रूप में ग्लूकोज़ होता है, हालांकि संरचना भौगोलिक उत्पत्ति के आधार पर अलग-अलग होती है, जिसका प्रत्युत्तर परिवर्तनशील हो सकता है। जेली बीन्स में ग्लूकोज़ सिरप होता है, हालांकि वे ग्लूकोज़ के स्तर को बढ़ाती हैं, लेकिन हाइपोग्लाइसीमिया धीमी गति से ठीक होता है।¹⁵¹ अगर उपचार के लिए शीतल पेय का उपयोग किया जाता है, तो सुनिश्चित करें कि उपचार के लिए नियमित और चीनी मुक्त/आहार रूपों का इस्तेमाल न किया जाए।

इन उपचारों को प्राप्त करने के लिए हाइपोग्लाइसीमिया प्रेरण की क्षमता के साथ 'ट्रीटमेंट' और 'ट्रीट' के बीच भ्रम से बचने के लिए आहार शर्करा को सामान्यतया हतोत्साहित किया जाता है। इसके अलावा, जटिल कार्बोहाइड्रेट, या वसा युक्त खाद्य पदार्थ (चॉकलेट) जो आंतों के अवशोषण में भी विलंब करते हैं, के नतीजतन ग्लूकोज़ धीमी गति से अवशोषित होता है, इसे हाइपोग्लाइसीमिया के शुरुआती उपचार के तौर पर इस्तेमाल करने से बचना चाहिए। दूध में 20 g कार्बोहाइड्रेट (435 mL) होता है, लगभग 1 mmol/L (18 mg/dL) की बढ़त सहित न्यूनतम प्रत्युत्तर की वजह बनता है।¹⁴⁸

उपचार के 15 मिनट के बाद ब्लड ग्लूकोज़ को फिर से मापें।¹⁵⁹ अगर कोई प्रत्युत्तर नहीं मिलता या अपर्याप्त प्रत्युत्तर मिलती है, तो ऊपर दिए गए अनुसार मौखिक सेवन को दोहराएं। CGM का उपयोग करने वाले बच्चों में बढ़ते और गिरते सेंसर ग्लूकोज़ के स्तर के साथ शारीरिक समय अंतराल के बारे में जागरूकता अहम है।¹⁶⁰ हाइपोग्लाइसीमिया उपचार को दोहराने का निर्णय 15 मिनट पर कम सेंसर ग्लूकोज़ स्तर पर आधारित नहीं होना चाहिए, जब तक कि ग्लूकोज़ की उंगली में सुई चुभाकर ली गई माप लगातार हाइपोग्लाइसीमिया की पुष्टि न करे। हाइपोग्लाइसीमिया के ठीक होने के बाद, बच्चे को उस समय सामान्य भोजन या नाश्ता करना चाहिए; अन्यथा, धीमी-गति से क्रियाशील होने

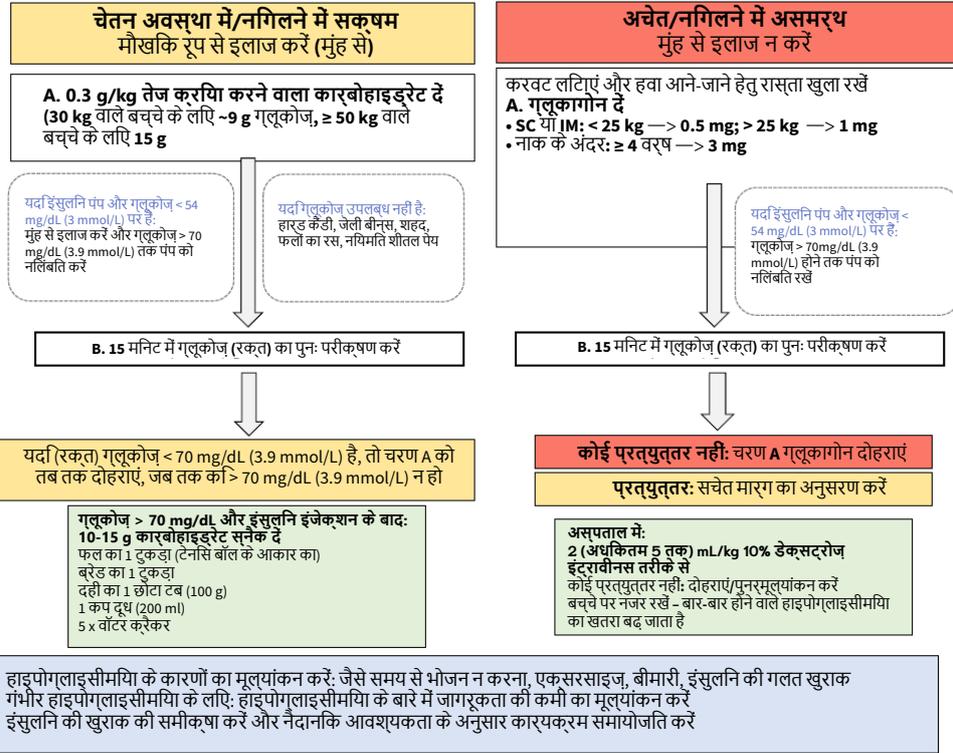
चित्र 1. हाइपोग्लाइसीमिया प्रबंधन।

हाइपोग्लाइसीमिया मैनेजमेंट

चरण 1: पहचान करें

लक्षण/लक्षण: लक्षणों को पहचानें (ऑटोनोमिक या न्यूरोग्लाइकोपेनिक)
लक्षण/लक्षण: कोई लक्षण नहीं
(रक्त) ग्लूकोज स्तर < 70 mg/dL (< 3.9 mmol/L)
किसी भी संदिग्ध हाइपोग्लाइसीमिया की स्थिति में, (रक्त) ग्लूकोज की जाँच करें
इलाज में देरी न करें

चरण 2: इलाज करें



चरण 3: रोकथाम करें

वाला कार्बोहाइड्रेट नाश्ता (15 g), जैसे कि ब्रेड, दूध, बिस्कुट या फल लेने चाहिए। हालांकि, ऐसा करना हमेशा ज़रूरी नहीं है, यह विशिष्ट रूप से इंसुलिन पंप थेरेपी लेने वालों के लिए है।

उपचार करने के लिए ज़रूरी कार्बोहाइड्रेट की मात्रा भी बच्चे के आकार, इंसुलिन थेरेपी के प्रकार, बोर्ड पर सक्रिय इंसुलिन और पहले की जाने वाली एक्सरसाइज के समय और तीव्रता पर निर्भर होगी। हाइपोग्लाइसीमिया की वजह पर सोच विचार करने के लिए बच्चे/देखभालकर्ता को शिक्षित करना अहम है।

गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया

गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के लिए तत्काल उपचार की आवश्यकता होती है। अगर बच्चा बेहोशी की हालत में है या निगलने में परेशानी हो रही है, तो हाइपोग्लाइसीमिया को ग्लूकागोन देकर सुरक्षित रूप से विपरीत स्थिति में लाया जा सकता है, जो एक सशक्त और असरदार तत्व है जिसे अंतःशिरा, अंदरूनी तौर पर, इंटरमस्क्युलर या चमड़े के नीचे दिया जा सकता है।¹⁶² ग्लूकागोन के उपलब्ध स्वरूपों की सूची तालिका 4 में दर्शायी गई है।

रिकॉम्बिनेंट क्रिस्टलीय ग्लूकागोन एक लिथोफिलाइड (फ्रीज़-ड्राई) पाउडर के रूप में उपलब्ध है, जिसे 1 mg/mL की सांद्रता के लिए जलीय तनुकारक के साथ मिलाया जाता है। ग्लूकागोन रेस्क्यू किट में GlucaGen® हाइपोकिट 1 mg (Novo Nordisk A/S, बैस्वार्ड, डेनमार्क) और ग्लूकागोन इमरजेंसी रेस्क्यू किट (एली लिली एंड कंपनी, इंडियानापोलिस IN, USA) शामिल हैं, जो कि वाणिज्यिक रूप से उपलब्ध हैं। वजन के आधार पर ग्लूकागोन खुराक का सुझाव दिया जाता है: वयस्कों और बच्चों के लिए 1 mg > 25 kg और बच्चों के लिए 0.5 mg < 25 kg (नोवो नॉर्डिस्क निर्माण दिशानिर्देशों के अनुसार) जबकि एली लिली 20 kg वजन कट-ऑफ इस्तेमाल करती है। इन सिफारिशों के साक्ष्य स्पष्ट

नहीं हैं।

ग्लूकागोन दिए जाने के बाद, होश में आने पर अक्सर जी मचलता है और उल्टी सा एहसास होता है, इसलिए उपचार के बाद करीब से निरीक्षण करना और ग्लूकोज पर नजर बनाए रखना अहम है।¹⁶³ अगर खुराक बार-बार ली जाए, तो साइड इफ़ेक्ट भी बार बार होने लगते हैं। ग्लूकागोन का असर पर्याप्त यकृत ग्लाइकोजन होने पर निर्भर है। नतीजतन, लंबे समय तक उपवास से जुड़े हाइपोग्लाइसीमिया के मामलों में ग्लूकागोन के कम प्रभावकारी होने का अनुमान लगाया जाएगा; इन परिस्थितियों में पैरेन्टल ग्लूकोज पसंद की चिकित्सा होगी।¹⁶³ परिणामस्वरूप उपलब्ध तैयारियों के लिए जीवाणुरहित मंदक के साथ ग्लूकागोन पुनर्गठन की ज़रूरत पड़ती है, इसलिए माता-पिता और देखभाल करने वालों को ग्लूकागोन तैयार करने और देने के लिए निर्देश की ज़रूरत पड़ती है। ग्लूकागोन का इस्तेमाल कभी-कभार किया जाता है, इसलिए माता-पिता और देखभालकर्ता को इसके बारे में नियमित समीक्षा की ज़रूरत पड़ती है कि ग्लूकागोन को कब और कैसे देना है। इस्तेमाल करने से पहले ग्लूकागोन पाउडर का पुनर्स्थापन जानी-मानी चुनौती है। इससे ग्लूकागोन देने को विलंबित किया जा सकता है या इसे रोका जा सकता है। इस परेशानी को दूर करने के लिए, इंटरनेज़ल एकल उपयोग हेतु ग्लूकागोन अब सुई-मुक्त उपकरण के रूप में उपलब्ध है, जिससे T1D से ग्रसित बच्चों¹⁶⁴ और वयस्कों^{165,166} में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के उपचार के लिए ग्लूकागोन दिया जा सकता है। हालिया मेटा-विश्लेषण से पता चला कि इंटरनेज़ल ग्लूकागोन और SC/IM ग्लूकागोन जागरूक व्यक्तियों में हाइपोग्लाइसीमिया के समाधान में समान रूप से असरदार रहे।¹⁶⁷ ग्लूकागोन के खास तौर पर होने वाले दुष्प्रभावों के अतिरिक्त इंटरनेज़ल हेतु तैयारी से सिरदर्द, ऊपरी वायुमार्ग की परेशानी, या नाक में जकड़न हो सकती है।¹⁶⁴ बच्चों (≥ 4 वर्ष) और T1D वाले वयस्कों में 3 mg की सिंगल खुराक दी जाती है।¹⁶⁸ नाक से

ग्लूकागोन तेजी से दिया जा सकता है और इंजेक्टबल ग्लूकागोन के मुकाबले पूरी खुराक देने से गलतियाँ कम होती हैं और सफलता की दर काफी ज्यादा होती है।¹⁶⁹ हाल ही में, डेसिग्लूकागोन को भी विनियामक स्वीकृति मिली है।¹⁷⁰ डेसिग्लूकागोन, घुलनशील और स्थिर ग्लूकागोन एनालॉग, जो 0.6 mg रेडी-टू-यूज पेन के रूप में उपलब्ध है, बच्चों (≥ 6 वर्ष)¹⁷¹ और T1D वाले वयस्कों¹⁷² में हाइपोग्लाइसीमिया का त्वरित और असरदार विपर्यय होता है; दुष्प्रभाव IM ग्लूकागोन से तुलना करने योग्य थे। 2 साल से ज्यादा के बच्चों में उपयोग के लिए प्रीमिक्सड SC ऑटोइंजेक्टर Gvoke HypoPen® (तरल-स्थिर ग्लूकागोन) भी उपलब्ध है।^{173,174} ग्लूकागोन के अलग-अलग स्वरूपों की उपलब्धता दुनिया के अलग-अलग क्षेत्रों में अलग-अलग होती है और हाइपोग्लाइसीमिया उपचार के इन स्वरूपों तक पहुंच कम संसाधन सेटिंग्स में सीमित हो सकती है।

हॉस्पिटल सेटिंग में, अंतःशिरा ग्लूकोज़ या ग्लूकागोन दिया जा सकता है। हाइपोग्लाइसीमिया को ठीक करने के लिए प्रशिक्षित कर्मियों द्वारा कई मिनटों तक अंतःशिरा ग्लूकोज़ दिया जाना चाहिए। सुझाव की खुराक 0.2 g/kg ग्लूकोज़ है जो 0.5 g/kg (5 mL/kg) की अधिकतम खुराक के साथ 2 mL/kg 10% डेक्सट्रोज़ के बराबर है। उच्च सांद्रता की वजह से परिधीय नसों में स्क्लेरोसिस होता है, इसलिए डेक्सट्रोज़ की अधिकतम कंसिस्टेंसी 25% डेक्सट्रोज़ है, जिसे परिधीय नस से दिया जा सकता है। तेजी से दिए जाने या अत्यधिक सांद्रता (50% डेक्सट्रोज़) के परिणामस्वरूप हाइपरऑस्मोलर सेरिब्रल चोट के जोखिम के साथ त्वरित परासरणी बदलाव हो सकता है।¹⁷⁵ 10% डेक्सट्रोज़ असरदार और सुरक्षित होने की वजह से प्रबंधन की तरफ से इसकी अनुशंसा की जाती है।¹⁷⁶ बार-बार हाइपोग्लाइसीमिया की स्थिति में, बच्चे को 2-5 mg/kg/min (1.2-3.0

तालिका 4. हाइपोग्लाइसीमिया उपचार के लिए ग्लूकागोन के उपलब्ध रूप।

उत्पाद	तैयारी	मार्ग	खुराक	उम्र
ग्लूकागोन	1 mg/ml लाइफिलाइज्ड पाउडर को मंदक सहित पुनर्गठन किया जाए	SC/IM	1 mg: बच्चे > 25 kg 0.5 mg: बच्चे < 25 kg	सभी उम्र
बक्सिमी	3 mg ग्लूकागोन नेज़ल पाउडर	इंट्रानेज़ल	3 mg	> 4 साल
डेसिग्लूकागोन	0.6 mg/0.6 mL प्रीफ़िल्ड सीरिज या ऑटोइंजेक्टर	SC	0.6 mg	≥ 6 साल
गोवोक हाइपोपेन	0.5 mg, 1 mg प्रीफ़िल्ड सीरिज या ऑटोइंजेक्टर	SC	1 mg: बच्चे > 45 kg 0.5 mg: बच्चे < 45 kg	> 2 साल

mL/kg/h) की ग्लूकोज़ इन्फ्यूजन दर देने के लिए अतिरिक्त मौखिक कार्बोहाइड्रेट और/या 10% डेक्सट्रोज़ के अंतःशिरा इन्फ्यूजन की ज़रूरत होगी। आने वाले समय में होने वाली घटनाओं को रोकने के लिए गंभीर घटनाओं का कारण बनने वाली घटनाओं का मूल्यांकन करना चाहिए। देखभालकर्ताओं के लिए यह जानना ज़रूरी है कि गंभीर हाइपोग्लाइसीमिक घटना के बाद, बच्चे पर आने वाले समय में घटना का उच्च जोखिम होगा और हो सकता है कि इंसुलिन थरेपी में बदलाव करना उचित हो।

वे देश जहाँ संसाधन समिति है, वहाँ ग्लूकागोन आसानी से उपलब्ध नहीं है। आधी बेहोशी की हालत में होने वाले बच्चों को चीनी या कोई अन्य चूर्ण पदार्थ या पतला तरल पदार्थ जैसे ग्लूकोज़ का घोल या शहद जबरदस्ती नहीं दिया जाना चाहिए। साँस रुकने से बचने के लिए बच्चे को पार्श्व स्थिति में रखा जाना चाहिए और निर्भर चीक पैड पर ग्लूकोज़ का एक गहरा पेस्ट (पानी की कुछ बूंदों के साथ ग्लूकोज़ पाउडर या मोटी केक आइसिंग की स्थिरता सहित कुटी टेबल शुगर) लगाया जाना चाहिए; इस प्रथा की प्रभावकारिता अविश्वसनीय है। हालांकि, स्वस्थ वयस्क स्वयंसेवकों में किए गए एक पिछले अध्ययन में ग्लूकोज़ के खराब बुककल अवशोषण को दिखाया गया था,¹⁷⁷ मलेरिया से गंभीर रूप से बीमार बच्चों में रक्त ग्लूकोज़ को बढ़ाने के लिए सबलिंगुअल ग्लूकोज़ का तरीका बच्चे के लिए अनुकूल पाया गया था।¹⁷⁸ जहाँ ऐसी स्थितियों का खतरा है और अंतःशिरा पहुंच अनुपलब्ध है, वहाँ नेज़ोगैस्ट्रिक ट्यूबों से आंत्रतर ग्लूकोज़ सॉल्यूशन दिया जा सकता है।¹⁷⁹

मिनिडोज़ ग्लूकागोन

रक्त ग्लूकोज़ ≤ 4.4 mmol/L सहित गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल बीमारी और/या मौखिक कार्बोहाइड्रेट का बुरी तरह से करने सेवन वाले बच्चे को हुए हाइपोग्लाइसीमिया और अस्पताल में भर्ती होने से बचने के लिए उनके देखभालकर्ताओं की तरफ से इंजेक्ट किए गए मिनी-डोज़ ग्लूकागोन से लाभ पा सकते हैं।^{162,180} पुनर्गठित ग्लूकागोन की खुराक को 100 U इंसुलिन सीरिज (1

यूनिट ~ 10 µg ग्लूकागोन) का उपयोग करके चमड़े के नीचे दिया जाता है और यह आयु के हिसाब से दिया जाता है: बच्चों के लिए 2 यूनिट (20 µg) ≤ 2 साल और बच्चों के लिए 1 यूनिट/वर्ष ≥ 3-15 साल (150 µg या 15 यूनिट की अधिकतम खुराक सहित)। यदि रक्त ग्लूकोज़ को बढ़ाना पहले 30 मिनट में असफल हो जाता है, तो शुरुआती खुराक को दो बार दोहराकर इंजेक्शन देना चाहिए। मिनी-डोज़ ग्लूकागोन कार्यक्रम के दिए जाने के परिणामस्वरूप 30 मिनट के अंदर 4.7 mmol/L की औसत वृद्धि के साथ 3.3-5 mmol/L ग्लूकोज़ (60-90 mg/dL) की बढ़त हुई।¹⁶²

10. हाइपोग्लाइसीमिया को कम करने में टेक्नोलॉजी की भूमिका

डायबिटीज़ प्रबंधन में तेजी से प्रौद्योगिकी-परक प्रगति ने स्टैंड-अलोन CGM सिस्टम या एकीकृत CGM और इंसुलिन पंप के उपयोग के साथ T1D से ग्रसित व्यक्तियों को हाइपोग्लाइसीमिया के बार-बार होने को और कम करने के लिए सशक्त बनाया है। हाइपोग्लाइसीमिया को कम करने के लिए कई टेक्नोलॉजिकल डिवाइस उपलब्ध हैं, हालांकि डिवाइस का चयन स्वास्थ्य देखभाल पेशेवर और डायबिटीज़ वाले व्यक्ति के बीच बातचीत के बाद किया जाना चाहिए। पंप और CGM के लिए अधिक विस्तृत सिफारिशें और दिशानिर्देश क्रमशः ISPAD पंप और CGM अध्यायों में शामिल हैं (डायबिटीज़ टेक्नोलॉजीज: ग्लूकोज़ मॉनिटरिंग पर ISPAD 2022 आम सहमति दिशानिर्देश अध्याय 16 और डायबिटीज़ टेक्नोलॉजीज: इंसुलिन डिलीवरी पर अध्याय 17 देखें)।

सतत उपचर्म इंसुलिन आसव (CSII)

CSII का उपयोग हाइपोग्लाइसीमिया को कम कर सकता है। मेटा-विश्लेषण

से पता चला है कि बच्चों में पंप थेरेपी गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की घटनाओं को कम करने में इंजेक्शन से बेहतर हो सकती है।¹⁸¹ इंजेक्शन थेरेपी के मुकाबले, T1D एक्सचेंज,¹⁸² DPV रजिस्ट्री¹⁸³ और इंटरनेशनल पीडियाट्रिक SWEET रजिस्ट्री में CSII सहित गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया का जोखिम कम था।¹⁸⁴

ग्लूकोज़ की निरंतर निगरानी: स्टैड-अलोन सिस्टम

अध्ययनों ने बच्चों और वयस्कों दोनों में CGM के उपयोग के साथ HbA1c में सहवर्ती कमी सहित हाइपोग्लाइसीमिया के साथ व्यतीत समय में कमी दर्शायी है।¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ CGM की शुरुआत के साथ DPV और T1D एक्सचेंज रजिस्ट्री में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया में कमी का रुझान पाया गया।^{8,182} पूर्वानुमानित अलर्ट वाले सेंसर हाइपोग्लाइसीमिया को और कम कर सकते हैं।¹⁸⁸ असल समय में की जाने वाली ग्लूकोज़ मॉनिटरिंग सहित ये अलर्ट माता-पिता के FOH को कम करने में भी उत्तरदायी हो सकते हैं।⁸⁰ बीच-बीच में स्कैन किए गए CGM (isCGM) (बिना अलर्ट के) में भी हाइपोग्लाइसीमिया को कम करने की क्षमता होती है,¹⁸⁹ हालांकि हाइपोग्लाइसीमिया में कमी रीयल-टाइम CGM के साथ रुक-रुककर स्कैन किए गए CGM की तुलना में अधिक होती है¹⁹⁰ और संभावित रूप से हाइपोग्लाइसीमिया के उच्च जोखिम वाले व्यक्तियों के लिए एक बेहतर प्रबंधन उपकरण है।

निम्न ग्लूकोज़ और प्रिडिक्टिव लो ग्लूकोज़ सस्पेंशन के साथ सेंसर-संवर्धित पंप थेरेपी

सेंसर-संवर्धित पंप थेरेपी में एल्गोरिदम का समावेश हाइपोग्लाइसीमिया (कम ग्लूकोज़ सस्पेंशन) के साथ बेसल इंसुलिन डिलीवरी के निलंबन और हाइपोग्लाइसीमिया के अनुमान के कारण हाइपोग्लाइसीमिया में लगने वाले समय को^{118,191} और कम कर देता है।^{4,192} प्रिडिक्टिव लो ग्लूकोज़ मैनेजमेंट (PLGM) सिस्टम में मेडट्रॉनिक PLGM सिस्टम और टैंडम बेसल IQ शामिल हैं। मेडट्रॉनिक PLGM सिस्टम बेसल इंसुलिन को निलंबित कर देता है जब सेंसर ग्लूकोज़ (SG) 3.9 mmol/L (70 mg/dL) के भीतर या रोगी-निर्धारित कम सीमा से ऊपर होता है और 30 मिनट में इस निम्न सीमा से ऊपर 1.1 mmol/L (20 mg/dL) होने का अनुमान है। यदि ऑटो-पुनर्स्थापना मापदंडों को पूरा किया जाता है, तो पंप सस्पेंशन के बाद और उपयोगकर्ता के हस्तक्षेप की अनुपस्थिति में, इंसुलिन इम्प्रूजन दो घंटे या उससे पहले की अधिकतम निलंबन अवधि के बाद फिर से शुरू हो जाता है। संभावित और पूर्वव्यापी अध्ययनों से पता चला है कि PLGM हाइपोग्लाइसीमिया को कम करता है।^{4-6,193,194} हाइपोग्लाइसीमिया < 3.5 mmol/L में बिताया गया समय 6 महीने के अध्ययन के दौरान बेसलाइन पर 2.8% से घटाकर 1.5% कर दिया गया, जबकि SAP के साथ 3% से 2.6% की कमी हुई, जो हाइपोग्लाइसीमिया में लगभग 50% की कमी का प्रतिनिधित्व करता है।⁴

Dexcom G6[®] CGM और टैंडम बेसल X2 पंप के साथ उपलब्ध टैंडम बेसल IQ रेखीय प्रतिगमन एल्गोरिदम का उपयोग करता है जो 30 मिनट में SG स्तर का अनुमान लगाने के लिए अंतिम चार SG मानों पर निर्भर करता है। यह बेसल इंसुलिन को निलंबित कर देता है, जब कि SG के 30 मिनट में 4.4 mmol/L (80 mg/dL) होने का अनुमान लगाया जाता है या वर्तमान SG < 3.9 mmol/L (70 mg/dL) है। सेंसर-संवर्धित पंप थेरेपी के साथ 3.2% की तुलना में 3-सप्ताह की PLGM अवधि के दौरान हाइपोग्लाइसीमिया < 3.9 mmol/L में बिताया गया समय बेसलाइन पर 3.6% से घटकर 2.6% हो गया, जो हाइपोग्लाइसीमिया में 31% सापेक्ष कमी का प्रतिनिधित्व करता है।¹⁹² इंसुलिन की बहाली अधिक आक्रामक है और इसलिए दो समूहों में या हाइपरग्लाइसीमिया में बिताए गए समय में औसत SG स्तरों में कोई अंतर नहीं था।¹⁹²

हाइब्रिड क्लोज्ड-लूप सिस्टम

स्वचालित इंसुलिन वितरण पारंपरिक चिकित्सा से जुड़े महत्वपूर्ण ग्लाइसीमिक भ्रमण को कम करने की क्षमता प्रदान करता है। ये प्रणालियां एक नियंत्रण एल्गोरिदम का उपयोग करती हैं, जो वास्तविक समय सेंसर ग्लूकोज़ स्तरों के आधार पर स्वचालित रूप से और लगातार इंसुलिन की चमड़े के नीचे की डिलीवरी को बढ़ाता और घटाता है। कई प्रणालियाँ उपलब्ध हैं, लेकिन सभी के पास राष्ट्रीय नियामक स्वीकृति नहीं हो सकती: उन्नत एल्गोरिदम के साथ

मेडट्रॉनिक 670G/770G^{195,196} और मेडट्रॉनिक 780G¹⁹⁷ को 7 साल और उससे अधिक उम्र के बच्चों, और 6 वर्ष और उससे अधिक के लिए कंट्रोल IQ (टैंडम इंक, सैन डिएगो, कैलिफोर्निया)^{198,199} और 1 वर्ष और उससे अधिक के लिए CamAPS FX इंटरऑपरेबल ऐप^{119,200-202} (कैमडीब, कैम्ब्रिज, UK) को उपयोग के लिए स्वीकृत किया गया है। इन हाइब्रिड क्लोज्ड-लूप सिस्टम को भोजन ± सुधार के लिए इंसुलिन बोलस के उपयोगकर्ता इनपुट की आवश्यकता होती है। क्लिनिकल परीक्षण और अवलोकन अध्ययन दोनों में, इन प्रणालियों ने लक्ष्य ग्लूकोज़ रेंज में समय में सुधार करते हुए हाइपोग्लाइसीमिया में बिताए समय में लगातार कमी दिखाई है।^{195,196,198,203,204} बेहतर ग्लाइसीमिक परिवर्तनशीलता, विशेष रूप से रातोंरात, कम हाइपोग्लाइसीमिया के साथ बच्चों और उनके माता-पिता में नींद और जीवन की गुणवत्ता में सुधार करने की क्षमता है।²⁰⁵ IAH वाले व्यक्तियों में भी इन प्रणालियों के साथ अपनी हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता में सुधार करने की क्षमता होती है।¹¹⁹ IAH वाले व्यक्तियों में बंद लूप सिस्टम का उपयोग नियंत्रित हाइपोग्लाइसीमिया के दौरान, उच्च स्व-रिपोर्ट किए गए हाइपोग्लाइसीमिया स्कोर के साथ हाइपोग्लाइसीमिया में कमी दिखाता है। हालांकि, यह काउंटर नियामक हार्मोनल प्रत्युत्तरों में सुधार से जुड़ा नहीं था। यह सिस्टम के अपेक्षाकृत कम अवधि (आठ सप्ताह) के उपयोग के कारण हो सकता है।¹¹⁹ पूरी तरह से स्वचालित बंद लूप प्रणाली की खोज भी इस क्षेत्र में चल रही है, जिससे ग्लाइसीमिक परिणाम और बढ़ा सकता है और T1D वाले लोगों में बीमारी का बोझ कम हो सकता है।

11. सारांश

डायबिटीज़ प्रबंधन को जीवन की गुणवत्ता पर सकारात्मक प्रभाव डालने के लिए न्यूनतम हाइपोग्लाइसीमिया के साथ ग्लाइसीमिया का अनुकूलन करना चाहिए। T1D वाले बच्चों की देखभाल में हाइपोग्लाइसीमिया शिक्षा और प्रबंधन आधारभूत है। यह दिशानिर्देश हाइपोग्लाइसीमिया प्रबंधन के लिए साक्ष्य-आधारित दृष्टिकोण प्रदान करता है।

सन्दर्भ

1. Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(6):750-756.
2. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(9):1126-1131.
3. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(8):1583-1591.
4. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2018;41(2):303-310.
5. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*. 2017;40(6):764-770.
6. Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):173-182.
7. Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et al. Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes care*. 2019;42(9):1630-1636.
8. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes care*. 2020;43(3):e40-e42.
9. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes care*. 2019;42(11):2050-2056.
10. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021.
11. Saiyed M, Hasnani D, Alonso GT, et al. Worldwide differences in childhood type 1 diabetes: The SWEET experience. *Pediatric diabetes*. 2021;22(2):207-214.
12. Group IHS. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(1):155-157.
13. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes care*. 2019;42(8):1593-1603.
14. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):362-372.
15. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *The American journal of physiology*. 1991;260(1 Pt 1):E67-74.
16. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(3):777-781.
17. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes care*. 2013;36(5):1384-1395.
18. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(3):641-654.
19. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care*. 2005;28(5):1245-1249.
20. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271-286.
21. Bulsara MK, Holman CD, Davis EA, Jones TW. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(10):2293-2298.
22. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(19):2511-2518.
23. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes care*. 1997;20(1):22-25.
24. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes care*. 1997;20(5):714-720.
25. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(1):51-58.
26. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS medicine*. 2014;11(10):e1001742.
27. Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, et al. Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta diabetologica*. 2015;52(3):591-599.
28. O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes care*. 2011;34(11):2379-2380.
29. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatric diabetes*. 2017;18(7):643-650.
30. Gomes MB, Negreto CA, Cobas R, et al. Determinants of intensive insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:67.
31. Sudhanshu S, Nair VV, Godbole T, et al. Glycemic Control and Long-term Complications in Pediatric Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A Single-center Experience from Northern India. *Indian pediatrics*. 2019;56(3):191-195.
32. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015.
33. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*. 2014;57(8):1578-1585.
34. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A 1c and treatment modality. *BMJ open diabetes research & care*. 2017;5(1):e000377.
35. Cooper MN, O'Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(10):2164-2170.
36. Johansen A, Kanijo B, Fredheim S, et al. Prevalence and predictors of severe hypoglycemia in Danish children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015;16(5):354-360.
37. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos C, Muller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*. 2005;48(10):1965-1970.
38. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007;50(12):2439-2442.
39. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes care*. 2008;31(5):922-926.
40. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1

- diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. 2006;49(2):298-305.
41. Wasag DR, Gregory JW, Dayan C, Harvey JN. Excess all-cause mortality before age 30 in childhood onset type 1 diabetes: data from the Brecon Group Cohort in Wales. *Archives of disease in childhood*. 2018;103(1):44-48.
 42. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, et al. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(1):56-63.
 43. Zaccardi F, Dhalwani NN, Webb DR, Davies MJ, Khunti K. Global burden of hypoglycaemia-related mortality in 109 countries, from 2000 to 2014: an analysis of death certificates. *Diabetologia*. 2018;61(7):1592-1602.
 44. Tu E, Twigg SM, Dufflow J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations. *The Medical Journal of Australia*. 2008;188(12):699-702.
 45. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997;14(8):648-654.
 46. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(8):626-631.
 47. Lo SS, Sutton MS, Leslie RD. Information on type 1 diabetes mellitus and QT interval from identical twins. *The American journal of cardiology*. 1993;72(3):305-309.
 48. Kacheva S, Karges B, Göller K, Marx N, Mischke K, Karges W. QT prolongation caused by insulin-induced hypoglycaemia - An interventional study in 119 individuals. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;123:165-172.
 49. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the 'dead in bed' syndrome. *International journal of cardiology*. 2010;138(1):91-93.
 50. <https://danii.org.au/>.
 51. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric diabetes*. 2006;7(5):289-297.
 52. Aye T, Reiss AL, Kesler S, et al. The feasibility of detecting neuropsychological and neuroanatomic effects of type 1 diabetes in young children. *Diabetes care*. 2011;34(7):1458-1462.
 53. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(10):2372-2377.
 54. Lin A, Northam EA, Rankins D, Werther GA, Cameron FJ. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatric diabetes*. 2010;11(4):235-243.
 55. Cameron FJ. The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62(4):911-927.
 56. Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):427-436.
 57. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(3):305-312.
 58. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The New England journal of medicine*. 2007;356(18):1842-1852.
 59. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 2008;31(10):1933-1938.
 60. Jacobson AM, Ryan CM, Braffett BH, et al. Cognitive performance declines in older adults with type 1 diabetes: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(7):436-445.
 61. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clinical neuropathology*. 1989;8(2):63-68.
 62. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2008;153(3):385-390.
 63. Hershey T, Perantie DC, Wu J, Weaver PM, Black KJ, White NH. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(1):236-241.
 64. Mauras N, Buckingham B, White NH, et al. Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes care*. 2021;44(4):983-992.
 65. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, et al. Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2015;64(5):1770-1779.
 66. Harris SB, Khunti K, Landin-Olsson M, et al. Descriptions of health states associated with increasing severity and frequency of hypoglycemia: a patient-level perspective. *Patient preference and adherence*. 2013;7:925-936.
 67. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, Patton SR. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Current diabetes reports*. 2016;16(8):77.
 68. Barnard KD, Wysocki T, Allen JM, et al. Closing the loop overnight at home setting: psychosocial impact for adolescents with type 1 diabetes and their parents. *BMJ open diabetes research & care*. 2014;2(1):e000025.
 69. Majidi S, Driscoll KA, Raymond JK. Anxiety in children and adolescents with type 1 diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15(8):619.
 70. Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(1):167-177.
 71. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Sovik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(1):72-78.
 72. Hawkes CP, McDarby V, Cody D. Fear of hypoglycemia in parents of children with type 1 diabetes. *Journal of paediatrics and child health*. 2014;50(8):639-642.
 73. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatric diabetes*. 2007;8(6):362-368.
 74. Pacaud D, Hermann JM, Karges B, et al. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV initiative. *Pediatric diabetes*. 2018;19(3):493-500.
 75. Clarke WL, Gonder-Frederick A, Snyder AL, Cox DJ. Maternal fear of hypoglycemia in their children with insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1998;11 Suppl 1:189-194.
 76. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Fear of hypoglycemia in parents of young children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008;15(3):252-259.
 77. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Journal of pediatric psychology*. 1990;15(5):633-641.
 78. Kamps JL, Roberts MC, Varela RE. Development of a new fear of hypoglycemia scale: preliminary results. *Journal of pediatric psychology*. 2005;30(3):287-291.
 79. S P. Intervening on hypoglycemia fear in parents of young children using direct-to-home video-based telehealth. Advanced Technologies and Treatments for Diabetes Conference 2-5 June 2021; Virtual.
 80. Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes care*. 2018;41(12):2641-2643.
 81. Abraham MB, Nicholas JA, Crone M, Ly TT, Davis EA, Jones TW. The Importance of the Hawthorne Effect on Psychological Outcomes Unveiled in a Randomized Controlled Trial of Diabetes Technology. *Journal of diabetes science and technology*. 2018;12(3):735-736.
 82. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(3):495-500, v-vi.
 83. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WW. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes*. 1991;40(3):358-363.
 84. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *The New England journal of medicine*. 1988;318(23):1487-1492.

85. Hepburn DA, Patrick AW, Brash HM, Thomson I, Frier BM. Hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes: a lower plasma glucose is required to stimulate sympatho-adrenal activation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1991;8(10):934-945.
86. Jones TW, Borg WP, Borg MA, et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(6):1713-1718.
87. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. 1988;37(7):901-907.
88. McCrimmon RJ, Gold AE, Deary IJ, Kelnar CJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes care*. 1995;18(6):858-861.
89. Tupola S, Rajantie J. Documented symptomatic hypoglycaemia in children and adolescents using multiple daily insulin injection therapy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(6):492-496.
90. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet*. 1997;350(9090):1505-1510.
91. 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. *N Engl J Med*. 1986;315(4):215-219.
92. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, et al. Variations in Brain Volume and Growth in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):476-485.
93. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes & metabolism*. 2010;36 Suppl 3:S64-74.
94. Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*. 1994;17(12):1397-1403.
95. Arbelaez AM, Xing D, Cryer PE, et al. Blunted glucagon but not epinephrine responses to hypoglycemia occurs in youth with less than 1 yr duration of type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2014;15(2):127-134.
96. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(10):1802-1806.
97. Abraham MB, Gallego PH, Brownlee WM, Smith GJ, Davis EA, Jones TW. Reduced prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in a population-based clinic sample of youth with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(8):729-733.
98. Korytkowski MT, Mokan M, Veneman TF, Mitrakou A, Cryer PE, Gerich JE. Reduced beta-adrenergic sensitivity in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *Diabetes care*. 1998;21(11):1939-1943.
99. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes care*. 2008;31(11):2110-2112.
100. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes care*. 1994;17(7):697-703.
101. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes care*. 1995;18(4):517-522.
102. Hatle H, Bjørgaas MR, Skriverhaug T, et al. Assessing awareness of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: Evaluation of established questionnaires. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):300-309.
103. Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15(3):206-213.
104. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1987;316(22):1376-1383.
105. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991;40(2):223-226.
106. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;290(6):E1331-1338.
107. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1657-1662.
108. Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR, et al. Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes care*. 1991;14(2):109-118.
109. Amiel SA, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive function. *Diabetes care*. 1993;16 Suppl 3:48-55.
110. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Handbook of clinical neurology*. 2013;117:295-307.
111. McCrimmon RJ. RD Lawrence Lecture 2015 Old habits are hard to break: lessons from the study of hypoglycaemia. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(2):148-155.
112. Thompson RF, Spencer WA. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological review*. 1966;73(1):16-43.
113. McNeilly AD, Gallagher JR, Huang JT, Ashford ML, McCrimmon RJ. High Intensity Exercise as a Dishabituating Stimulus Restores Counterregulatory Responses in Recurrently Hypoglycemic Rodents. *Diabetes*. 2017.
114. Farrell CM, McNeilly AD, Fournier P, et al. A randomised controlled study of high intensity exercise as a dishabituating stimulus to improve hypoglycaemia awareness in people with type 1 diabetes: a proof-of-concept study. *Diabetologia*. 2020.
115. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344(8918):283-287.
116. Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPaSS trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4063-4070.
117. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016.
118. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(12):1240-1247.
119. Burckhardt MA, Abraham MB, Dart J, et al. Impact of hybrid closed loop therapy on hypoglycemia awareness in individuals with type 1 diabetes and impaired hypoglycemia awareness. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021.
120. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19(1):70-73.
121. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(1):37-40.
122. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2000;76(894):230-232.
123. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1998;132(5):882-884.
124. Boileau P, Aboumrad B, Bougneres P. Recurrent comas due to secret self-administration of insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(2):430-431.
125. Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, et al. Factitious hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19(4):823-831.
126. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15 Suppl 20:203-223.
127. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):963-968.
128. Tamborlane WV. Triple jeopardy: nocturnal hypoglycemia after exercise in

- the young with diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):815-816.
129. Arky RA, Freinkel N. Alcohol hypoglycemia. V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation, with special reference to obesity. *The New England journal of medicine*. 1966;274(8):426-433.
 130. Kolaczynski JW, Ylikahri R, Harkonen M, Koivisto VA. The acute effect of ethanol on counterregulatory response and recovery from insulin-induced hypoglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(2):384-388.
 131. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(11):1888-1893.
 132. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF, Mukamal KJ, Beulens JW. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes care*. 2015;38(4):723-732.
 133. Prolonged Nocturnal Hypoglycemia Is Common During 12 Months of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1004-1008.
 134. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr*. 1997;131:27-33.
 135. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1997;130(3):366-372.
 136. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 1999;22(7):1144-1150.
 137. Fredheim S, Foli-Andersen P, Laerkholm G, et al. Adrenaline and cortisol levels are lower during nighttime than daytime hypoglycaemia in children with type 1 diabetes. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018;107(10):1759-1765.
 138. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(2):165-174.
 139. Wilson DM, Calhoun PM, Maahs DM, et al. Factors Associated with Nocturnal Hypoglycemia in At-Risk Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015.
 140. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(5):625-630.
 141. Mitsuishi S, Nishimura R, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin? *PloS one*. 2015;10(12):e0144041.
 142. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Archives of disease in childhood*. 1999;81(2):138-142.
 143. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes care*. 2003;26(1):9-15.
 144. Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatric drugs*. 2008;10(3):163-176.
 145. Barton AL, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Is bedtime supper necessary for older children with diabetes using glargine insulin in multiple daily injection regimens? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(2):238-241.
 146. 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. *Endocrine journal*. 2017;64(2):133-140.
 147. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):224-232.
 148. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1984;252(24):3378-3381.
 149. Georgakopoulos K, Katsilambros N, Fragaki M, et al. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem*. 1990;8(5):267-272.
 150. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1993;16(8):1131-1136.
 151. McTavish L, Wiltshire E. Effective treatment of hypoglycemia in children with type 1 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Pediatric diabetes*. 2011;12(4 Pt 2):381-387.
 152. McTavish L, Corley B, Weatherall M, Wiltshire E, Krebs JD. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017.
 153. Pinski JE, Barte A, Katz M, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Necessitates Less Carbohydrate Supplementation to Rescue Hypoglycemia: Need to Revisit Current Hypoglycemia Treatment Guidelines. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021;23(7):512-516.
 154. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(8):462-469.
 155. Carlson JN, Schunder-Tatzber S, Neilson CJ, Hood N. Dietary sugars versus glucose tablets for first-aid treatment of symptomatic hypoglycaemia in awake patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2017;34(2):100-106.
 156. <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>. In.
 157. Husband AC, Crawford S, McCoy LA, Pacaud D. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2010;11(3):154-158.
 158. Erbas IM, Abaci A, Anik A, et al. Comparison of the effectiveness of simple carbohydrates on hypoglycemic episodes in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A randomized study in a diabetes camp. *Pediatric diabetes*. 2020;21(7):1249-1255.
 159. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Archives of internal medicine*. 1990;150(3):589-593.
 160. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(5):1006-1015.
 161. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2200-2204.
 162. Chung ST, Haymond MW. Minimizing morbidity of hypoglycemia in diabetes: a review of mini-dose glucagon. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(1):44-51.
 163. Pearson T. Glucagon as a treatment of severe hypoglycemia: safe and efficacious but underutilized. *The Diabetes educator*. 2008;34(1):128-134.
 164. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39(4):555-562.
 165. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes care*. 2016;39(2):264-270.
 166. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: A phase 3 randomized crossover study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(7):1167-1175.
 167. Pontiroli AE, Tagliabue E. Intranasal versus injectable glucagon for hypoglycemia in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2020;57(6):743-749.
 168. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school

- setting. *Pediatric diabetes*. 2018;19(5):1007-1013.
169. Yale JF, Dulude H, Egeth M, et al. Faster Use and Fewer Failures with Needle-Free Nasal Glucagon Versus Injectable Glucagon in Severe Hypoglycemia Rescue: A Simulation Study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(7):423-432.
 170. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214231s000lbl.pdf.
 171. Battelino T, Tehranchi R, Bailey T, et al. Dasiglucagon, a next-generation ready-to-use glucagon analog, for treatment of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: results of a phase 3, randomized controlled trial. *Pediatric diabetes*. 2021.
 172. Pieber TR, Aronson R, Hövelmann U, et al. Dasiglucagon: A Next-Generation Glucagon Analog for Rapid and Effective Treatment of Severe Hypoglycemia Results of Phase 3 Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes care*. 2021.
 173. <https://gvokeglucagon.com/pdf/gvoke-prescribing-information.pdf>.
 174. Christiansen MP, Cummins M, Prestrelski S, Close NC, Nguyen A, Junaidi K. Comparison of a ready-to-use liquid glucagon injection administered by autoinjector to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia: two randomized crossover non-inferiority studies. *BMJ open diabetes research & care*. 2021;9(1).
 175. Wood SP. Is D50 too much of a good thing? A reappraisal of the safety of 50% dextrose administration in patients with hypoglycemia. *JEMS : a journal of emergency medical services*. 2007;32(3):103-106, 108, 110.
 176. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005;22(7):512-515.
 177. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1978;240(15):1611-1612.
 178. Graz B, Dicko M, Willcox ML, et al. Sublingual sugar for hypoglycaemia in children with severe malaria: a pilot clinical study. *Malaria journal*. 2008;7:242.
 179. Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children. Geneva: World Health Organization 2003.
 180. Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(4):643-645.
 181. Living Evidence for Diabetes Consortium. Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes 2020. Melbourne, Australia.
 182. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(2):66-72.
 183. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;318(14):1358-1366.
 184. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes care*. 2021;44(5):1176-1184.
 185. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(4):795-800.
 186. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155-3162.
 187. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(4):311-320.
 188. Pühr S, Derdzinski M, Welsh JB, Parker AS, Walker T, Price DA. Real-World Hypoglycemia Avoidance with a Continuous Glucose Monitoring System's Predictive Low Glucose Alert. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(4):155-158.
 189. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-550.
 190. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2275-2283.
 191. Choudhary P. Insulin pump therapy with automated insulin suspension: toward freedom from nocturnal hypoglycemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(12):1235-1236.
 192. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes care*. 2018;41(10):2155-2161.
 193. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(5):288-291.
 194. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink data download in a real-world setting. *Acta diabetologica*. 2017;54(3):317-319.
 195. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(1):11-19.
 196. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):155-163.
 197. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397(10270):208-219.
 198. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2020;383(9):836-845.
 199. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019.
 200. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Suboptimally Controlled Adolescents With Type 1 Diabetes: A 3-Week, Free-Living, Randomized Crossover Trial. *Diabetes care*. 2016;39(11):2019-2025.
 201. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Adolescents With Type 1 Diabetes: A Free-Living, Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*. 2016;39(7):1168-1174.
 202. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-1329.
 203. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, et al. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes care*. 2020.
 204. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):310-318.
 205. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes technology & therapeutics*. 2020;22(11):794-800.

परिशिष्ट:

परिशिष्ट 1. क्लार्क की हाइपोग्लाइकेमिया जागरूकता प्रश्नावली।
(प्रत्येक प्रश्न के लिए केवल एक ही उत्तर पर निशान लगाएं)

1. **उस श्रेणी पर टिक करें जो आपका सबसे अच्छा वर्णन करती है।**
 - जब मेरा ब्लड शुगर कम होता है, तो मुझमें हमेशा लक्षण होते हैं (A)
 - मुझे कभी-कभी लक्षण दिखाई देते हैं, जब मेरा ब्लड शुगर कम होता है (R)
 - जब मेरा ब्लड शुगर कम होता है, तो मुझमें अब लक्षण नहीं होते (R)
2. **क्या आपके कुछ लक्षणों में कमी आई है, जो आपके ब्लड शुगर के कम होने पर होते थे?**
 - हाँ (R)
 - नहीं (A)
3. **पिछले छह महीनों में आपको कितनी बार मध्यम हाइपोग्लाइसीमिया हुआ है, जहां आप भ्रमित, भटकाव या सुस्त महसूस कर सकते हैं, और आपको खुद का इलाज करने के लिए मदद की जरूरत थी?**
 - कभी नहीं (A)
 - एक या दो बार (R)
 - हर दूसरे महीने (R)
 - महीने में एक बार (R)
 - महीने में एक से अधिक बार (R)
4. **पिछले एक साल में, आपको कितनी बार गंभीर हाइपोग्लाइसीमिक हुआ है, जहां आप बेहोश थे या दौरा पड़ा था और ग्लूकागोन या अंतःशिरा ग्लूकोज़ की आवश्यकता थी?**
 - कभी नहीं (A)
 - 1 से 3 बार (R)
 - 4 से 7 बार (R)
 - 8 से 11 बार (R)
 - 12 बार या अधिक (R)
5. **पिछले महीने में आपने लक्षणों के साथ कितनी बार $< 70 \text{ mg/dL}$ ($< 3.9 \text{ mmol/L}$) रीडिंग ली है?**
 - कभी नहीं
 - महीने में 1 से 3 बार
 - एक सप्ताह में एक बार
 - सप्ताह में 2 से 3 बार
 - सप्ताह में 4 से 5 बार
 - लगभग हर दिन
6. **पिछले महीने में आपने बिना लक्षणों के कितनी बार $< 70 \text{ mg/dL}$ ($< 3.9 \text{ mmol/L}$) रीडिंग ली है?**
 - कभी नहीं
 - महीने में 1 से 3 बार
 - एक सप्ताह में एक बार
 - सप्ताह में 2 से 3 बार
 - सप्ताह में 4 से 5 बार
 - लगभग हर दिन

Q5 और Q6 स्कोरिंग:
R = Q5 का उत्तर Q6 के उत्तर से कम है
A = Q5 का उत्तर Q6 के उत्तर से बड़ा या बराबर है
7. **लक्षण महसूस होने से पहले, आपका ब्लड शुगर कतिना कम हो जाता है?**
 - 60-69 mg/dL या 3.3-3.8 mmol/L (A)
 - 50-59 mg/dL या 2.8-3.3 mmol/L (A)
 - 40-49 mg/dL या 2.2-2.7 mmol/L (R)
 - $< 40 \text{ mg/dL}$ या $< 2.2 \text{ mmol/L}$ (R)

8. आप अपने लक्षणों से किस हद तक बता सकते हैं कि आपकी ब्लड शुगर कम है?

- कभी नहीं (R)
- कभी-कभार (R)
- कभी-कभी (R)
- अक्सर (A)
- हमेशा (A)

स्कोरिंग

A = जागरूक, R = कम जागरूकता, U = अनजान
 चार या अधिक R प्रत्युत्तर = कम जागरूकता

इस पर आधारित है: क्लार्क डब्ल्यू, कॉक्स डीजे, गॉडर-फ्रेडरिक एलए, जूलियन डी, श्लुंड्ट डी, पोलोन्स्की डब्ल्यू। IDDM वाले वयस्कों में हाइपोग्लाइकेमिया के बारे में जागरूकता कम हो गई। डायबिटीज़ की देखभाल। 1995; 18(4): 517-522.

परिशिष्ट 2. संशोधित क्लार्क हाइपोग्लाइसीमिया जागरूकता से जुड़ी प्रश्नावली।
 (प्रत्येक प्रश्न के लिए केवल एक ही उत्तर पर निशान लगाएं)

	<p>1. पिछले महीने में, कितनी बार आपका रक्त ग्लूकोज़ स्तर (BGL) 3.5 mmol/L (63 mg/dL) से कम रहा है?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> कोई नहीं <input type="checkbox"/> पिछले महीने में एक से तीन बार <input type="checkbox"/> एक सप्ताह में एक बार <input type="checkbox"/> सप्ताह में दो से तीन <input type="checkbox"/> सप्ताह में 3 बार से अधिक
<p>A = 0 PU = 1 U = 2</p>	<p>2. पिछले महीने में, आपने कितनी बार जांच कराया और बिना यह जाने कि आपका BGL कम था, 3.5 mmol/L (63 mg/dL) से कम BGL पाया है?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> कोई नहीं <input type="checkbox"/> 1 से 4 बार <input type="checkbox"/> 4 गुना से अधिक
<p>A = 0 PU = 1 U = 2</p>	<p>3. आपके बारे में सबसे अच्छी तरह से बताने वाले बॉक्स पर टिक करें मैं...</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> हमेशा <input type="checkbox"/> कभी-कभी <input type="checkbox"/> कभी नहीं <p>BGL कम होने पर का संकेत होता है।</p>
<p>U = 2 PU = 1 A = 0 A = 0</p>	<p>4. कोई संकेत देखने से पहले आपका BGL कितना नीचे गिर जाता है?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 2.5 mmol/L से कम (45 mg/dL) <input type="checkbox"/> 2.5-3.0 mmol/L (45-54 mg/dL) <input type="checkbox"/> 3.0-3.5 mmol/L (54-63 mg/dL) <input type="checkbox"/> 3.5 mmol/L से अधिक (63 mg/dL)
<p>U = 2 U = 2 PU = 1 PU = 1 A = 0</p>	<p>5. क्या आप कुछ संकेतों या व्यवहार से बता सकते हैं कि आपका BGL कम है?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> कभी नहीं <input type="checkbox"/> कभी-कभार <input type="checkbox"/> कभी-कभी <input type="checkbox"/> आम तौर पर <input type="checkbox"/> हमेशा
<p>U = 2 A = 0</p>	<p>6. क्या आपने कुछ संकेतों और लक्षणों को खो दिया है, जिनसे पता चलता है कि आपका BGL कम था?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> हाँ <input type="checkbox"/> नहीं

प्रश्न 2 से 6 को A स्कोर किया जाता है: जागरूक, PU: आंशिक रूप से अनजान, U: अनजान

≥ 4 स्कोर का मतलब हाइपोग्लाइसीमिया के बारे में जागरूकता की कमी है

क्लार्क डब्ल्यू, कॉक्स डीजे, गॉडर-फ्रेडरिक एलए, जूलियन डी, श्लुंड्ट डी, पोलोन्स्की डब्ल्यू से अनुकूलित। IDDM वाले वयस्कों में हाइपोग्लाइकेमिया के बारे में जागरूकता कम हुई। डायबिटीज़ की देखभाल। 1995; 18(4): 517-522.

परिशिष्ट 3. गोल्ड स्कोर।

क्या आप जानते हैं कि आपके हाइपो कब शुरू हो रहे हैं? (केवल एक पर सर्किल बनाएं)

हमेशा जागरूक रहते हैं						कभी जागरूक नहीं रहते हैं
1	2	3	4	5	6	7

≥ 4 स्कोर का मतलब हाइपोग्लाइसीमिया के बारे में जागरूकता की कमी है

गोल्ड AE, मैकलियोड KM, फ्रायर BM पर आधारित है। हाइपोग्लाइसीमिया के बारे में जागरूकता में कमी के साथ टाइप 1 डायबिटीज़ वाले रोगियों में गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया की आवृत्ति। डायबिटीज़ की देखभाल। 1994;17(7):697-703.