Allgemeines

1. **Persönliches Vorwort** [8] Die Zahlen in Klammern verweisen auf die Buchseite.
2. **Was ist Typ-1-Diabetes?** [13]
   Heilung? [22]
3. **Acht Blickwinkel** [28]
4. **Therapiestile** [31]
5. **Sinn und Ziele der Therapie** [34]
6. **Protokollführung** [42]
   - 6.1. Unser Protokoll [46]
   - 6.2. Datenmanagementprogramme [50]
7. **Therapiewerkzeuge** [56]
   - 7.1. Fortschritte in der Diabetestherapie [57]
   - 7.2 Insuline [58]
   - 7.3. Sinnvolle Hausapotheke für Diabetiker [60]
   - 7.4. Blutzuckermessgeräte und kontinuierliche Glukosemessung (CGMS) [62]
   - 7.5. Heutige Pumpen [86]
   - 7.6. Katheter und Zubehör, Katheter legen, Katheter- und Hautprobleme [120]
8. **Was sind Entgleisungen?** [152]
9. **Was sind Resistenzen?** [155]

Alles auf einen Blick

Die Kapitel sind nach aufbauendem Verständnis geordnet.

Regelwerke

10. **Therapieeinschätzung** [160]
    Einschätzbogen [163]
11. **Basalraten- und Bolusgesetze** [167]
12. **Therapieentwicklung** [188]
    - 12.1. Initialisierung, Running phase, Korrektur [189]
    - 12.2. Tests [206]
13. **Hypoglykämien und Unterzuckerungen** [218]
14. **Schema C** [322]
15. **I.-v.-Korrektur-Schema** [336]
16. **Biorhythmen** [348]
    - 16.1. Die innere Uhr [349]
    - 16.2. Hinlegen, Einschlafen, Zeitverschiebungen [355]
    - 16.3. Sex [375]
    - 16.4. Menstruation [375]
    - 16.5. Schwangerschaft, Geburt, Stillen [379]
    - 16.6. Älter werden [388]
17. **Insulinrezeptor-down- und -up-Regulationen** [416]
18. **Schema B** [434]
19. **Krankheitseinflüsse** [454]
    - 19.1. Fieber [456]
    - 19.2. Virale Infekte [457]
    - 19.3. Erbrechen und Durchfall [458]
    - 19.4. Narkose, Operation, Dialyse [461]
    - 19.5. Diabetes-assoziierte Krankheiten [462]
    - 19.6. Diabetische Folgeerkrankungen [464]
20. **Infekt-Schema B** [473]
21. **Hormon-Resistenz-Korrekturschema** [476]
22. **Kortison-Schema** [480]
23. **Schema A** [486]

Entgleisungen, Resistenzen

Regelwerke

24. Essensinsulinierung [502]
- 24.1. Energiebedarf [505]
- 24.2. Standard [518]
- 24.3. Regelwerke [519]
- 24.4. Diätbegriffe [522]
- 24.5. Berechnungsformeln [530]

25. Bewegungsanpassung [533]
- 25.1. Standard [537]
- 25.2. Bolus-Anpassungsfaktoren [538]
- 25.3. Bewegung im langen Drück-Ess-Abstand [542]
- 25.4. Bewegung allein auf dem Insulinspiegel der Basalrate [544]
- 25.5. Maximale Belastungen [545]
- 25.6. Bewegung bei Hypoglykämie [546]

26. Therapieunterbrechung (Pumpe ab…) [550]

27. Technikprobleme, Fehler- und Kurvenanalysen [588]

28. Analysenablaufplan, Protokollbeispiele, Quiz [607]

Empfehlungen

29. Was tun bei Notfällen und Komplikationen? [632]
- 29.1. Was ist ein Notfall? [633]
- 29.2. Reiseempfehlungen [634]
- 29.3. Konkrete Notfälle [635]
- 29.4. Mehrsprachiger Pumpenausweis [647]

30. Therapieüberwachung
- 30.1. Laborwerte: HbA1c… [650]
- 30.2. Ambulante Kontakte [651]

Folgeschäden

31. DCCT-Studie und diabetische Folgeerkrankungen [660]

32. Fußbuch Diapedes [690]

Psyche

33. Psycho-soziale Zusammenhänge [744]

Informatives

34. Pumpentherapie-Ergebnisse (Analysen) [780]
- 34.1. Erwachsene: 2006 [781]
- 34.2. Kinder: 2011 [791]

35. Aussichten [798]

36. Advice-device [802]

37. Literaturliste [806]

38. Abkürzungsliste [840]

39. Regelwerksliste [856]

40. Stichwortverzeichnis [862]

41. Beilagen (Protokollformular, CD) [888]

Kapitel 17
Die Insulinrezeptor-up- und down-Regulation

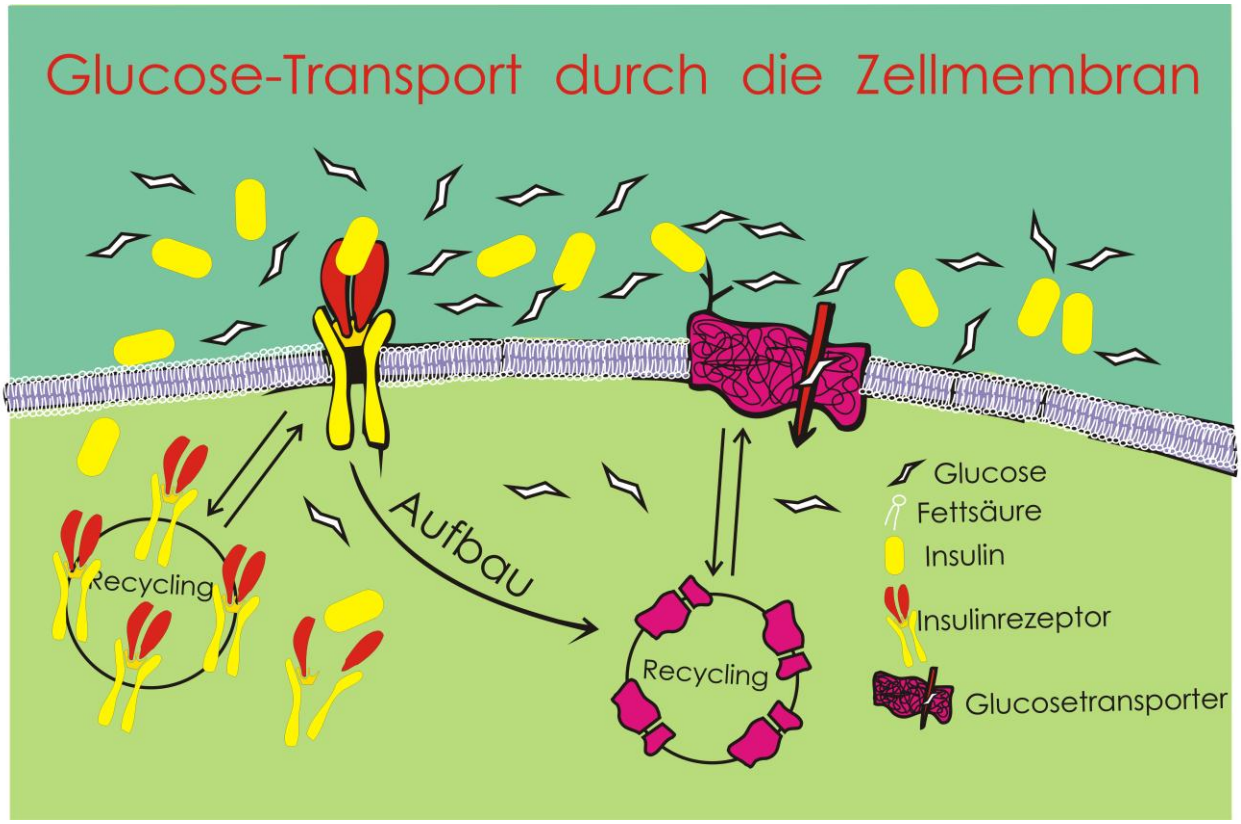
Allgemeiner Teil

- Insulinrezeptoren
- Wie wirken sich Insulindosisänderungen aus?
- Ab wieviel Insulindosisänderung wirkt sich diese auf die Therapieergebnisse aus?
- Wie lange müssen diese Therapieänderungen einwirken?
- Wie kommen diese Insulindosisveränderungen zustande?
- Kann man unbemerkt Opfer der up- und down-Regulation werden?
- Kann man diesen Änderungen berechenbar folgen?
- Kann man mit gezielten Insulindosisänderungen erwünschte Therapieeffekte erzwingen?
- Labiles Stoffwechselgleichgewicht
- Gibt es erstrebenswerte Rezeptorzahlen?
- Kann man die Rezeptorzahl stabilisieren, um zu stabilen Therapiegrößen zu kommen?
- Unterschiedliche Vorgehensweisen bei bestimmten Ursachen von up- und down-Regulationen
- 3 verschiedene Phasen der up- und down Regulation

Spezieller Teil

- Regelwerk
    - Einstiegsbedingungen
    - Durchführungsregeln
    - Abbruchkriterien

Die Insulinrezeptor-up- und down-Regulation



Allgemeiner Teil

Auf die Blutzuckerstoffwechsellage des Typ-1-Diabetes gibt es wichtige und weniger wichtige Einflüsse. Die Summe von vielen Einflüssen, die einzeln jeweils weniger wichtig sind, kann aber auch groß sein, weshalb diese nicht vernachlässigbar sind. Jedenfalls wirkt sich die Insulinrezeptor-up- und down-Regulation schon für sich alleine betrachtet längerfristig und stark aus, indem **die Insulinmenge, die man sich gibt, in weiten Grenzen die Insulinmenge manipuliert, die man Tage später braucht.**

Gleich gute Therapieergebnisse können durch Insulinmengen erzeugt werden, die von einem Minimum bis zu dessen Vierfachen maximal gesteigert werden können. Diese Verschiebungen der Insulinmengen können durch Alltagseinflüsse über wenige Tage unbemerkt passieren. Wenn Ihre Therapie also nicht auf Fließsand gebaut sein soll, müssen Sie sich dieses zentrale Kapitel gründlich erarbeiten, um es umsetzen zu können.

Das zugehörige strategische Regelwerk beschreibt, wie man dieses Prinzip gezielt zu verschiedenen Therapieabsichten einsetzen kann. Es gehört zu den wichtigsten in der Diabetologie.

Zunächst erläutere ich, was Insulin-Rezeptoren sind und wie sich deren Zahl auf Ihre Blutzuckertherapie auswirkt. Dann gehen wir der Frage nach, ob es sinnvoll ist, eine bestimmte Rezeptorzahl anzustreben und welche Arten der Insulinrezeptor-up- und down-Regulationen es gibt.

Danach erfahren Sie die konkreten Umsetzungsregeln entsprechend unserer Regelwerksphilosophie: Wie erkenne ich, wann dieser Vorgang einsetzt, und wann schreite ich ein? Wie sehen die dann nötigen Therapieveränderungsschritte genau aus? Wann kann ich mit diesen Regeln wieder aufhören?

Die Insulinrezeptoren

Alle Hormone (Botenstoffe) werden von Hormondrüsen (wie z. B. das Insulin von den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse) ins Blut abgegeben und breiten sich dann in der wässrigen Flüssigkeit zwischen den Zellen (Zwischenzellwasser) aus. Sie wirken in die Zellen hinein, indem sie sich zuerst einmal von der Zellaußenseite an die zugehörigen Hormonrezeptoren binden. Von dort geht dann eine Kette biochemischer Veränderungen im Zellinnern aus. Meistens werden die Hormone sogar in die Zelle aufgenommen und wirken dort auch als solche weiter. Nur wenn ein Hormon zu seinem Hormonrezeptor (wie z. B. Insulin zum Insulinrezeptor) räumlich passt, entfaltet dieser dann seine Wirkung. Dies hat zum Bild des Schlüssels (Hormon) und seinem Schlüsselloch (Hormonrezeptor) geführt. Man weiß aber schon seit mehreren Jahrzehnten, dass es auch möglich ist, den Schlüssel zu verändern. Damit kommt dann immer noch Wirkung, oft eine veränderte, zustande (z. B. Analoginsuline); und es kommt auch zu Wirkungen an anderen Rezeptoren (z. B. IGF1-Rezeptor reagiert auch auf Insulin). Mittlerweile beschäftigt man sich mehr mit genetischen Fragen der Rezeptoren und seinen Krankheiten.

Das Hormon Insulin ist ein kurzes Eiweiß. Sein Insulinrezeptor ist ca. 10-mal größer (bezogen auf sein Molekulargewicht) und besteht aus 2 verschiedenen paarig verkoppelten Eiweißketten, die die Zellwand durchdringen. Die Zellwände bestehen aus einer sich gegenüberstehenden Schicht von Fettsäuren, so entsteht eine Doppelschicht. Diese ist für wässrig umhüllte (= gelöste) Stoffe wie z. B. Glukose undurchdringbar. Die Glukosetransporter wirken aber durch ihren fadenförmig verschlungenen Aufbau wie ein (Molekular-)Sieb. Durch ihre wässrigen Kanälchen kann die Glukose vom Zwischenzellwasser ins Zellwasser schwimmen.

Die ca. 6 Billiarden Körperzellen des Menschen haben gewebsspezifisch verschieden viele Rezeptoren: Weiße Blutzellen (Leukozyten) haben mit ca. 20 000 bis 40 000 relativ wenige Rezeptoren je Zelle, der Rezeptorbesatz der speichernden Fettzellen ist mit ca. 400 000 bis 800 000 je Zelle ca. 20-fach höher. Hat Insulin durch Andocken den Insulinrezeptor aktiviert, werden davon ausgehend im Zellinnern vorgeformte Glukosetransporter so verändert, dass sie aus dem Zellwasser aufsteigen und sich in die Zellwand einfügen. Dabei sinkt der Insulinrezeptor mitsamt seinem Insulinteilchen ins Zellinnere, wird dort wieder in Insulin und Insulinrezeptorbestandteile aufgetrennt, der Insulinrezeptor wird dann erneut zusammengefügt und erscheint von neuem empfangsbereit in der Zellwand.

Auch die Glukosetransporter unterliegen ähnlich den Insulinrezeptoren einem Recyclingprozess: Kaum in der Zellwand eingebaut, werden sie vom Zellinneren aus so verändert, dass sie zurück ins Zellwasser sinken und die Fettsäuren-Doppelwand verschließt sich erneut über ihnen. Auf diese Weise sinkt die Transportkapazität für Glukose ca. im 20-Minuten-Takt auf jeweils die Hälfte ab, so dass nach ca. 6 Halbwertszeiten von je 20 Minuten der Glukosetransport praktisch zum Erliegen kommt.

Die Abbildung auf der Seite 417 zeigt den Zellwandaufbau mit seinen variablen Bestandteilen Insulinrezeptor und Glukosetransporter und die diesbezüglichen Vorgänge im Zellinnern. Die Größenverhältnisse sind stark verzerrt, um alle beteiligten Teilchen, nämlich Glukose (180), Fettsäuren (ca. 250), Insulin (ca. 5·800), Insulinrezeptor (ca. 50·000) und Glukosetransporter (ca. 500·000) auf ein Bild zu bringen. In Klammern stehen die jeweiligen Molekulargewichte zum Größenvergleich.

Wenn die durch Insulin aktivierten Insulinrezeptoren in das Zellinnere versinken, reduziert sich zunächst also durch jede Insulingabe die Zahl der empfangsbereiten Insulinrezeptoren in der Zellwand. Unmittelbar nachfolgendes Insulin trifft deshalb auf eine geringere Rezeptorendichte. Die Wahrscheinlichkeit, dass Insulin einen Rezeptor trifft, sinkt. Da Insulin aber selbst im knapp 5- bis 10-Minuten-Takt zerstört wird, gilt: Wenn es in dieser Zeit keinen Rezeptor trifft, also keine Wirkung auslöst, bevor es zerstört wird, wird es, weil nicht mehr existent, keine Wirkung mehr auslösen können. Da andererseits aber ein Recyclingprozess wieder Insulinrezeptoren in die Zellwand aufschwimmen lässt, stellt sich „bald“ ein Gleichgewicht ein: Zu jeder Insulinmenge, die man sich dauerhaft gibt, stellt sich in der Zellwand eine bestimmte Zahl empfangsbereiter Insulinrezeptoren ein.

Die Abbildung auf der nächsten Seite zeigt, dass (nach einigen Tagen) zu jeder Insulingesamtmenge eine bestimmte Rezeptorkonzentration gehört, die sich von einem Minimum zu einem Maximum verdoppelt, während sich dabei die dann nötigen Insulinmengen vervierfachen. Wenn die sich ändernde Rezeptorzahl aber zu Insulindosisveränderungen führen muss, um nicht zu entgleisen, stellen sich etliche praktische Fragen:

1) Wie wirken sich Insulindosisänderungen aus?
Wer sich einige Zeit lang mehr Insulin gibt, reduziert seine Insulinrezeptorzahlen, deshalb wirkt nachfolgendes Insulin schlechter, der Blutzucker steigt an, man braucht dann noch mehr Insulin.

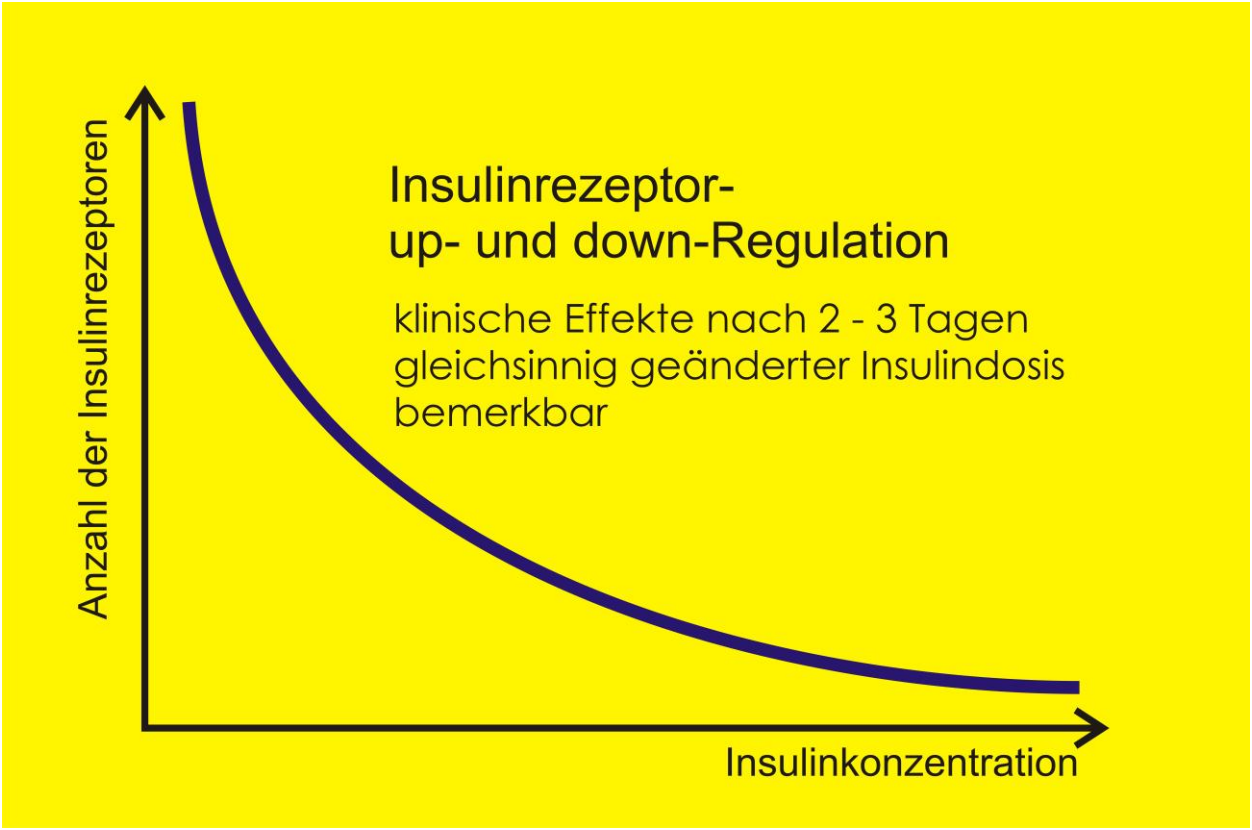
Dieser Vorgang heißt Insulinrezeptor-down-Regulation, weil die Rezeptorzahl „down“ (= englisch: runter) geht, dabei geht der Blutzucker hoch und der Insulinbedarf steigt. „Down“ bezieht sich also auf die Rezeptorzahl, nicht auf den Blutzucker und nicht auf den Insulinbedarf (die gehen ja hoch).

Wer sich einige Zeit lang weniger Insulin gibt, vermehrt seine Insulinrezeptorzahlen, deshalb wirkt nachfolgendes Insulin stärker, der Blutzucker sinkt, der Insulinbedarf sinkt.

Dieser Vorgang heißt Insulinrezeptor-up-Regulation, weil die Rezeptorzahl „up“ (= englisch: hinauf) geht, dabei geht der Blutzucker runter und der Insulinbedarf sinkt. „Up“ bezieht sich also auf die Rezeptorzahl, nicht auf den Blutzucker und nicht auf den Insulinbedarf (die gehen ja runter).

2) Ab wieviel Insulindosisänderung wirkt sich diese auf die Therapieergebnisse aus?
Selbst sehr kleine Insulinmengenveränderungen wirken sich aus. Je weiter sich die Rezeptorzahlen in eine Richtung schon verändert haben, desto weniger können sie sich noch in diese Richtung weiter verändern, desto mehr aber in die andere.

3) Wie lange müssen diese Therapieänderungen einwirken?
Wenn keine extremen Insulinmengen bewegt wurden und keine extremen Rezeptor-Ausgangszahlen vorliegen, vergehen typischerweise 2 - 3 Tage, bis man die up- oder down-Regulation an den gemessenen Blutzuckerwerten bemerkt. Große Dosis-änderungen, immer bezogen auf die bisherige Gesamtinsulinmenge (z. B. 40 IE mehr, bei sonst 100 E) wirken schon in 24 h, kleinere (z. B. 0,5 IE) brauchen einige Tage bis Wochen.



4) Wie kommen diese Insulindosisveränderungen zustande?
Dafür gibt es viele Gründe. Die Insulinmenge variiert schon alleine deshalb, weil wir, freizügig, wie wir sein wollen, nicht jeden Tag dasselbe und die gleichen Mengen essen; auch ein banaler Infekt löst eine Resistenz aus und kann durch die dann oft nötigen Korrekturinsulinmengen über Tage eine down-Regulation hervorrufen. Mehr Bewegung hat Einfluss auf die benötigte Insulinmenge (Umzug, Hausrenovierung...), auch der Übergang von der warmen in die kalte Jahreszeit und zurück. Bestimmte Lebens-umstände, z. B. die Wachstums-Pubertät, die Tage vor und die ersten 2 Tage während der Menstruation und die Schwangerschaft, bestimmte Medikamente verändern den Insulinbedarf über Tage oder Wochen und damit dann auch die Insulinrezeptorendichte. Auch die beiden häufigsten Therapiestile bei Typ-1-Diabetes wirken down-regularisierend: Wer jeden noch so geringfügig überhöhten Blutzuckerwert auch dann korrigiert, wenn die Abstandsgesetze der Korrekturregeln noch nicht erfüllt sind, Insulin trotz ständiger Hypoglykämien nur zögerlich entfernt, im Zweifelsfall der „guten“ Blutzuckerwerte wegen lieber erhöht, regularisiert genauso stark down wie der, der sich lieber bei etwas höheren Werten aufhält, dann wegen ständiger Leberzucker-freisetzungsphasen und kleineren Resistenzen dem Blutzuckergeschehen korrigierend hinterherläuft. Da es im Alltag noch mehr Ursachen zum Starten von down-

Regulations-Teufelskreisen gibt, verstricken sich die meisten Typ-1-Diabetiker in diese Dosissteigerungsspiralen bzw. geben bei weiterhin unbefriedigender Blutzucker-stoffwechsellage auf.

5) Kann man unbemerkt Opfer dieses Vorgangs werden?
Wenn man seine täglich eingesetzte Insulingesamtmenge nicht täglich zahlenmäßig verfolgt, dann kann man über up-Regulationsphasen unerwartet in lang anhaltende Unterzuckerungsphasen oder durch down-Regulationsphasen auch in anhaltende Entgleisungsphasen rutschen. Da die neueren Insulinpumpen die Tages-Insulingesamt-mengen über Wochen speichern, genügt ein tägliches Nachschauen in diesem Speicher - eventuell muss aber noch zugesetztes Insulin über den Pen hinzugezählt werden. Intravenös verabreichtes Insulin wirkt kaum bzw. erheblich kürzer down-regularisierend.

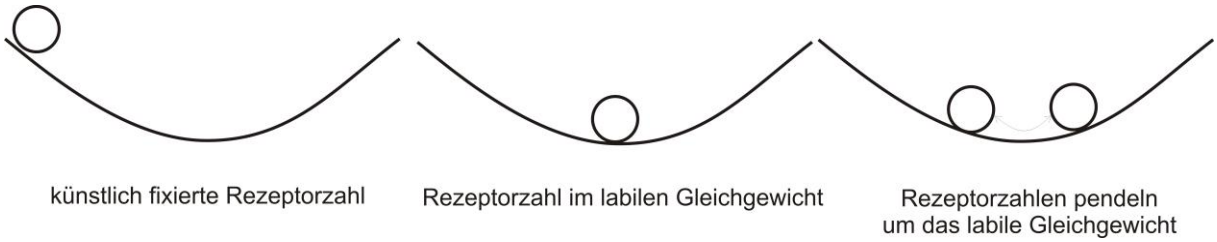
6) Kann man diesen Änderungen berechenbar folgen?
Ja, im zweiten Teil des Beitrags wird es um ganz konkrete Regeln gehen, die exakt festlegen, wann man von einer up- oder down- Regulation ausgehen muss (= Einstiegsbedingungen), wie man sie in den Griff bekommt (Durchführungsregeln) und wann das Ganze wieder beendet ist (Abbruchkriterien).

7) Kann man mit gezielten Insulindosisänderungen erwünschte Therapieeffekte erzwingen?
Das kann man. Ob und wann das Sinn macht, hängt von selbst festgelegten Therapiezielen ab. Dies wird später besprochen.

8) Gibt es erstrebenswerte Rezeptorzahlen?
Während *hohe Insulinrezeptorzahlen* (= geringer Insulingesamtbedarf) bei weiterem Insulinentzug (weniger essen) sich nicht mehr stark oder gar nicht mehr erhöhen lassen, reagieren sie stärker auf höhere Insulinmengen (mehr essen). Umgekehrt verzeiht eine sehr *niedrige Rezeptorzahl* eher noch höhere Insulingaben, weil sich die Rezeptor-zahlen kaum noch erniedrigen lassen, solche Menschen neigen dann aber bei Insulin-entzug zu kräftigen up-Regulationen. *Mittlere Insulinrezeptorzahlen* sind für Insulin-dosisänderungen in beiden Richtungen gleich empfindlich. So hat jede Rezeptorzahl ihre Vor- und Nachteile - so dass man von diesem Aspekt keine Rezeptorzahl als eindeutig vorteilhaft ansehen kann - man wird sich eher auf die dadurch jeweils typischen Therapieerleichterungen und -erschwernisse einzustellen haben.
Strebt man neben den stabil-niedrigen Blutzuckerwerten auch zu stabilen Therapie-größen, so dass man nicht ständig mit unterschiedlichen Basalraten, Essens- und Korrekturfaktoren arbeiten muss, dann müsste man die Rezeptorzahlen stabilisieren.

9) Kann man überhaupt die Rezeptorzahl stabilisieren, um zu stabilen Therapiegrößen zu kommen?
Dazu muss man der Frage nachgehen, wie eigentlich Insulinbedarf zustande kommt, weil ja dieser dann die Insulinrezeptorzahl prägt. Oberflächlicher betrachtet sind hierfür verantwortlich: Gewicht, Körpergröße, Bewegungsmaß, Essensmenge, natürliche Hormon- und Krankheitseinflüsse und Therapiefehler. Genauer betrachtet sind es insulinabhängige Stoffwechselleistungen, die sowohl durch deren Menge als auch durch die daran beteiligten Enzyme charakterisiert werden können, die letzteren sind aber genetisch festgelegt. Noch genauer betrachtet erweist sich, dass Ess- und Bewegungsverhalten, Gewicht, Körpergröße und die am Stoffwechsel beteiligten Enzyme mehr (oder weniger) ausschließlich der Genetik folgen. So steht mehr oder minder der Fixgröße Genetik den dauerhaft variablen Krankheitseinflüssen und

Therapieformulierungsfehler gegenüber. Wer also Therapieformulierungs- und Durchführungsfehler vermeidet, wird sich automatisch in ein Insulinrezeptor-Insulin-Gleichgewicht begeben, und nur die labilisierenden Faktoren (Krankheitseinflüsse, genetische Spielbreite wie z. B. mehrere Tage mehr oder weniger essen zu können) lenken in die eine oder andere Richtung aus (= labiles Gleichgewicht). Mit dem Bild eines Tischtennisballs in einer flachen Schüssel kann man sich dieses labile Gleichgewicht gut vorstellen: Unter Ruhe pendelt sich dieser Tischtennisball schnell auf den Boden der Schüssel ein, wenn man diesen am Schüsselrand loslässt.



Festgehaltener Tischtennisball *an der inneren Glaswand = künstlich fixierte Rezeptorzahl*
Wegen Therapiefehlern kommt es zu Leberzuckerfreisetzungsphasen und Resistenzen, diese benötigen mehr Insulin, diese erhöhen über eine zusätzliche down-Regulation den Insulinbedarf.

Einpendeln des Tischtennisballs *= Therapiekorrektur nach dem Prinzip: Vermeide Therapieformulierungs- oder Durchführungsfehler und im freien Spiel der Kräfte (Genetik) kommt dieser Ball auf dem Schüsselboden zur Ruhe (labiles Gleichgewicht)*

Vorkommende anhaltende Dosisänderungen
Mit Regelwerken zu begleitende Rezeptorzahlverschiebungen meist geringeren Ausmaßes.

Es stellt sich auf diese Art eine zu jeder Genetik passende Insulinrezeptorzahl ein, wenn man Therapiefehler vermeidet. Aus diesem labilen Gleichgewicht heraus verschieben sich gelegentlich die Rezeptorzahlen. So lässt sich der Insulinbedarf um eine labile Gleichgewichtslage herum stabilisieren. Deshalb kann im strengen Sinne die up- und down-Regulation nie ganz zum Stillstand kommen, man kann diese Bewegungen aber klein halten, wenn man das dazugehörige Werkzeug beherrscht.

Übrigens hatten die früher durchgeführten, starr fixierten konventionellen Insulintherapien den Vorzug, dass sie durch die nicht veränderten Insulinmengen die Rezeptorzahlen fixierten. Die heutigen intensivierten Insulintherapien, insbesondere die Pumpentherapie, versprechen Freiheiten, die aber nur dann auch zu besseren Therapieergebnissen führen, wenn man die Spielregeln der Freiheit beherrscht - wobei die Beherrschung der up- und down-Regulation nur eine von mehreren dieser Kunstfertigkeiten darstellt. Man sieht: Freiheit hat ihren Preis.

Unterschiedliche Vorgehensweisen bei bestimmten Ursachen von up- und down-Regulationen

Wir unterscheiden 3 verschiedene Vorgehensweisen bzw. Arten von up- / down-Regulationen. Je nachdem, von welcher Ausgangsrezeptorzahl (Insulinmenge) man

kommt, wohin die Reise geht und wie schnell man Insulinmengen bewegt, fallen die Phänomene mehr oder weniger heftig, kurz- oder langfristiger aus.

Wenn Sie sich am **Anfang einer neuen Therapie** befinden und die bisherige Therapie gespickt mit Therapiefehlern war, verändern sich meist in kurzer Zeit größere Insulinmengen und damit Rezeptorzahlen. Dieser erste Typ ist also gekennzeichnet durch einen stürmischen Verlauf. **Vor allem am Anfang einer Pumpentherapie kommt es in den meisten Fällen zu drastischen Insulinkürzungen** über kurze Zeit als Folge einer up-Regulation. Die über z. T. erst nach Wochen beendeten up-Regulationen können im Ausnahmefall 75 % Insulinkürzung ausmachen, typischerweise liegen die eingesparten Insulinbeträge bei ca. 25 %. In den ersten Tagen sinken die Insulinmengen so stürmisch, dass zögerliche Insulinkürzungen zu schweren Unterzuckerungen führen können. Wenn die Therapie einmal steht, wird es Verläufe dieser Art aber später nicht wieder geben. Dafür sind die im 2. Teil erläuterten Regeln auch nicht anwendbar.

Eine weitere Art ist nicht so dramatisch und daher gut beherrschbar. Es geht um Prozesse, die über Jahre, ja sogar Jahrzehnte hinweg ablaufen:

Unser ganzes Leben folgt einer langsamen up- / down- / up-Regulation der Insulinrezeptoren. Im Verlaufe unseres Lebens ändert sich nach einem festgelegten Programm die Insulinempfindlichkeit. In den ersten 10 Lebensjahren bleibt sie einigermaßen konstant, in der Pubertät kommt es über eine Wachstumshormon-Resistenz zu einer aufgepfropften down-Regulation, die mit dem 13. bis 16. Lebensjahr ihren Höhepunkt erreicht. Danach steigt die Insulinempfindlichkeit wieder bis ca. zum 18. Lebensjahr schnell an. Ab dann nimmt sie langsamer, aber stetig bis ins hohe Alter zu. Drückt man den Insulinbedarf in I.E. pro kg Körpergewicht aus, dann steigt dieser Wert entlang der genetisch verschieden festgelegten Ausgangszahl auf ca. das Doppelte an und sinkt im hohen Alter auf ca. die Hälfte des Ursprünglichen wieder ab. Bei pubertierenden Kindern führt dies dann wegen zunehmender Insulinresistenz und zunehmendem Gewicht zur Vermehrfachung des Insulinbedarfs. Oft getrauen sich die Jugendlichen (oder deren Eltern) nicht, diese großen Insulinmengen abzugeben. So erlebe ich, dass die schlechten HbA1c-Werte vieler Jugendlicher weniger mit ihrer pubertären Renitenz als vielmehr mit ihrer pubertären Resistenz zu tun haben. Nach dem 16. Lebensjahr fallen dann viele Jugendliche wieder durch schwere Unterzuckerungen auf, weil die vorher zu niedrigen Insulinmengen bald wieder zuviel werden. Es handelt sich hier also um Prozesse, die langsam, für viele unbemerkt, im Hintergrund ablaufen. Dieser Typ von up- / down-Regulation ist nur im Verlauf von Wochen oder Monaten mengenmäßig daran erkennbar, dass stetig kleine Insulinmengen aus der Gesamtmenge gekürzt oder dazugegeben wurden.

Der dritte Typ ist nun der, der Sie meistens beschäftigen wird: die situations-bedingten down- und up-Regulationen aus einer funktionierenden Insulintherapie heraus. Genau dafür wird das im 2. Teil beschriebene Regelwerk verwendet.

Die Gleichgewichtslage wurde durch äußere Einflüsse (gewollt oder ungewollt) verschoben. Schon ein Infekt kann zu einer down-Regulation führen. Da es häufigere Gründe für eine down-Regulation als für eine up-Regulation gibt (mehr Essen, weniger Bewegung, anhaltende Entgleisungen, Resistenzen durch Krankheiten, sowohl der überstrenge als auch der Laissez-faire-Therapiestil) neigt man im Alltag zunächst mehr zur down-Regulation.

Wichtig ist aber zu wissen, dass diese Gründe nicht als solche, sondern nur deshalb und auch nur dann wirken, wenn dabei die Insulinmenge über Tage gesteigert wird. Das „movens agens“ (= die bewegende Kraft) ist nur der gestiegene Insulineinsatz!

Sobald diese Gründe aber wegfallen, würde sich dieser Trend wieder umkehren, wenn man ihn zuließe bzw. durch überproportional gesteigerte Insulinmengen (siehe Dosisregeln zur down-Regulation) sogar aktiv fördern würde - was meist nur zögerlich gemacht wird. Durch zögerliches Verhalten türmen sich immer größere Insulinmengen auf.

Ein Mehr an Bewegung oder weniger Essen mit tatsächlicher Insulinreduktion der Gesamtinsulinmenge (und sei es nur durch geringeren Korrekturbedarf) führt zur up-Regulation. Diese fällt dann auch noch stärker aus, wenn man sich zuvor mit mehr als nötigem Insulin down-regularisiert hatte. In diesen Phasen drohen schwere Unterzuckerungen mit Hilf- und Bewusstlosigkeiten und Krampfanfällen, weil die sich erhöhende Insulinrezeptorendichte jetzt von Stunde zu Stunde zunehmend die Insulinempfindlichkeit für alles, was Insulin braucht, steigert.

Um wieder zurück zu seiner genetisch vorbestimmten Rezeptorzahl und damit zu einer stabileren Therapie zu gelangen, muss man jetzt reagieren. Diese Art der up- oder down- Regulation wird null- bis mehrmals im Jahr auftreten. Sie ist aber mit den im folgenden Teil des Beitrags erläuterten Regeln gut zu erkennen und zu beheben.

Spezieller Teil

Dieser spezielle Teil beschäftigt sich jetzt mit den konkreten Regelwerken **für die situationsbedingten down- und up-Regulationen aus einer funktionierenden Insulintherapie heraus** und hält sich an diese begriffliche Systematik.

Rezeptor-up-Regulation, woran erkennt man sie? Einstiegsbedingungen

In der bildlichen Darstellung der Blutzuckerwerte zeigen sich typische up-Regulationskurven:
Über mehrere Tage zeigen diese im Trend nach unten, **insbesondere sinken die 3-Uhr- und Nüchternwerte zwar nur mäßig, aber stetig, und die Frühstücks-pp-Werte bei gleichen BE-Zahlen noch deutlicher. Durch die Verbindung dieser ausgesuchten Punkte kann man zwei verschiedene nach unten geneigte Geraden zeichnen**.

Dabei nimmt die Schwankungsbreite der BZ-Werte immer mehr ab. Die Blutzuckerwerte lassen sich dann mit hoher Genauigkeit über die nächsten Tage entlang dieser nach unten geneigten Gerade voraussagen. Je zeitgerechter man hingegen Insulin entzieht, desto flacher fällt diese Kurve ab - im Idealfall bleibt sie stabil im Normbereich. Dann erkennt man die up-Regulation **an der ständig sinkenden Insulin-Tagesgesamtdosis.**
Würde diese allerdings um die gleiche Insulinmenge sinken, wie man sich für weniger Essen weniger Insulin gibt oder sich um diesen Betrag mehr als sonst bewegt, dann wäre das keine up-Regulation (könnte aber eine werden). So strafft die up-Regulation

den Blutzucker wie von Geisterhand alleine: Die Blutzuckerwerte werden niedriger, die Schwankungsbreite nimmt ab - eine erfreuliche Entwicklung. Schade, wenn sie durch kontraproduktive Insulinmengensteigerungen vorzeitig beendet wird. Wenn die Blutzucker**basis**werte dann **unter 70 mg/dl** sinken, muss man aber eingreifen.

Ein Basiswert ist ein Blutzuckerwert, der weder durch Essensinsulin noch durch Essen, Alkohol, noch durch Bewegung beeinflusst sein kann (z. B. ist das oft der Nüchternblutzuckerwert – es sei denn, dieser Wert ist durch einen der folgenden Faktoren beeinflusst:
- fett- / eiweißreiches Essen bis zu 9 h vorher
- Alkoholkonsum bis zu 16 h vorher).

Basiswerte unter 70 mg/dl sind aber auch aus einem anderen wichtigen Grund unerwünscht: Häufige BZ-Werte unter diesem Schwellenwert veranlassen das Nebennierenmark auf lange Sicht, die Abgabe von Adrenalin auf noch niedrigere BZ-Werte zu verschieben.
Damit treten die adrenergen Hyposymptome (Schwitzen, Zittern, Herzklopfen) später und schwächer auf oder bleiben schließlich ganz aus. Für diejenigen, bei denen auch die Glukagon-Gegenregulation schwächer geworden ist, droht nach 2 bis 3 Tagen fortgesetzter up-Regulation dann die schwere Unterzuckerung mit Hilf- oder Bewusstlosigkeit - Lernstoff aus unserem Hypoglykämie-Kapitel.

Einstiegsbedingungen in das Regelwerk
Insulinrezeptor-up-Regulation

Wenn über mehrere Tage
bei gleicher oder
abnehmender Insulindosis
die Blutzuckerwerte stetig absinken
und wenn dies ohne weniger Essen
und / oder ohne mehr Bewegung
geschieht,

oder:

Wenn über mehrere Tage
bei normalem Blutzucker
die Insulin-Tagesgesamtdosis sinkt
und wenn dies ohne weniger Essen
und / oder ohne mehr Bewegung
geschieht,

dann greife man ein, wenn
Basiswerte unter 70 mg/dl absinken!

In unserem Advice-device-Programm ziehen wir auch die kleiner werdenden Flächen unter den Blutzuckerkurven als Einstiegsbedingungen heran.

Rezeptor-down-Regulation, woran erkennt man sie? Einstiegsbedingungen

In der bildlichen Darstellung der Blutzuckerwerte zeigen sich meistens nicht so typische down-Regulationskurven, wie man sie von den up-Regulationskurven kennt: Schon nach 2 - 5 Tagen führt die down-Regulation nämlich zu einem ausgeprägten (relativen) Insulinmangel in den Zellen, so dass es dann schnell zu Leberzucker- und Fettsäuren-freisetzungen kommt, letztere machen dann auch noch insulinresistent (Schema B). So zeigen diese Kurven nur wenige Tage im Trend nach oben, besonders

die 3-Uhr- und Nüchternwerte steigen mäßig, aber stetig, und die Frühstücks-pp-Werte bei gleichen BE-Zahlen noch deutlicher an.

Einstiegsbedingungen in das Regelwerk
Insulinrezeptor-down-Regulation

Wenn über mehrere Tage bei
gleicher oder zunehmender Insulindosis
die Blutzuckerwerte stetig ansteigen,
ohne dass eine Resistenz vorliegt,
und wenn dies ohne mehr Essen
und / oder ohne weniger Bewegung
geschieht

oder:

Wenn über mehrere Tage
bei normalem Blutzucker die
Insulingesamtdosis ohne Resistenz steigt
und wenn dies ohne mehr Essen
und / oder ohne weniger Bewegung
geschieht

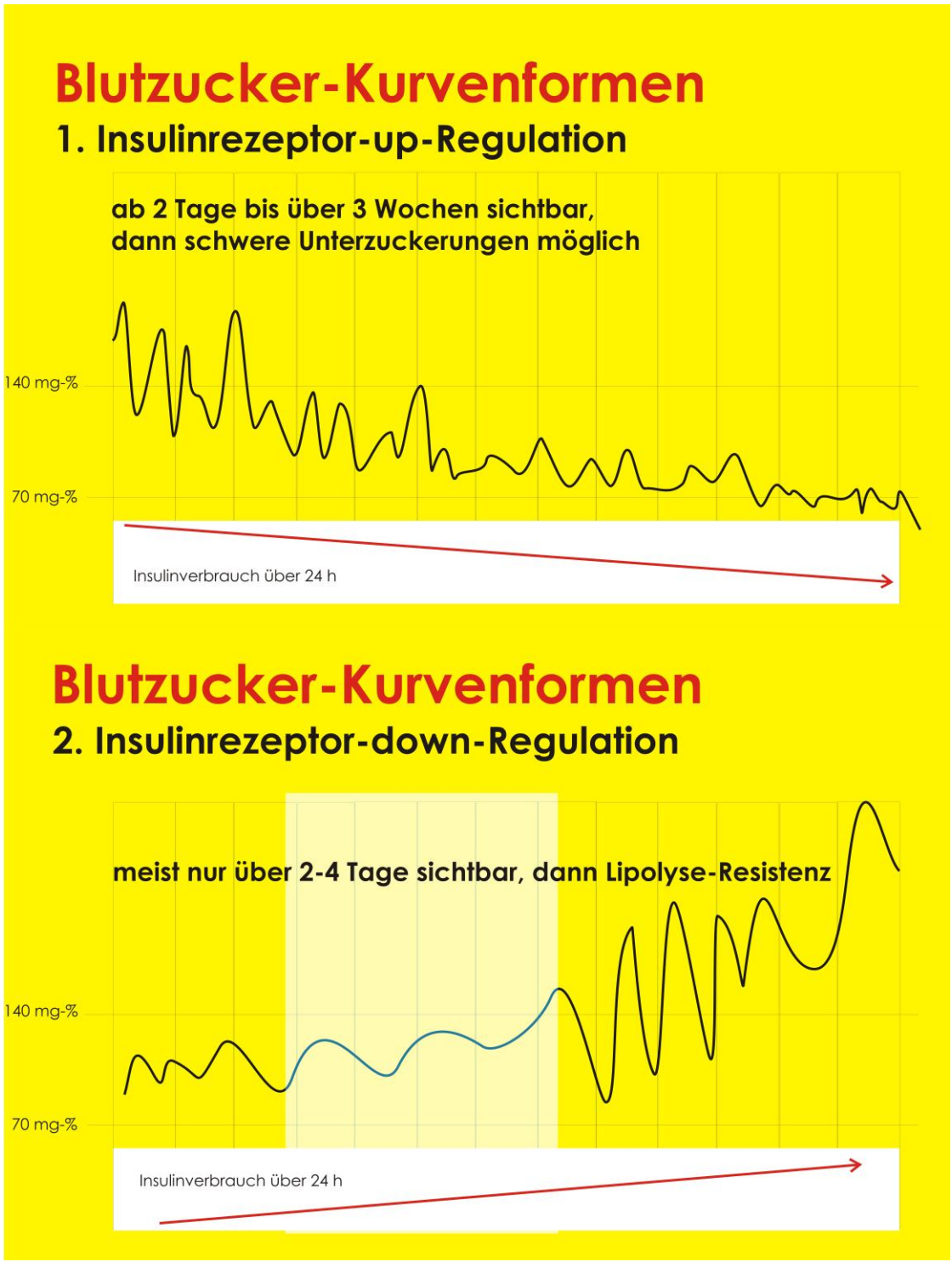
oder:

Wenn 3 und mehr Tage
mehr Insulin gegeben wurde
und die Basiswerte höher als 140 mg/dl sind, ist eine
Rezeptor-down-Regulation immer zumindest mit dabei.

Wegen der insulinmangelbedingten Folgen kommt es dann schnell zu deutlicheren Schwankungen der BZ-Werte (Leberzucker) und dann zur Fettsäuren-Insulinresistenz. Durch zeitgerechtes Höherdosieren von Insulin fängt man diese Entwicklung ab - im Idealfall bleiben die Blutzuckerwerte dann stabil im Normbereich. Dann erkennt man die down-Regulation an der ständig steigenden Insulin-Tagesgesamtdosis. Würde diese allerdings um die gleiche Insulinmenge steigen, wie man sich für mehr Essen mehr Insulin gibt oder sich um diesen Betrag weniger als sonst bewegt, dann wäre das keine down-Regulation (könnte aber eine werden). So labilisiert die down-Regulation den Blutzucker.

Die ersten beiden Einstiegsbedingungen in die down-Regulation setzen voraus, dass man Resistenzen abgrenzen könnte - was nach Kenntnis weiterer Regelwerke auch gelingt. Die 3. Einstiegsbedingung ist zwar abstrakter, aber in der Handhabung sogar einfacher: Falls im Infospeicher der Insulinpumpe **die Tagesinsulingesamtmengen der letzten 3 Tage über den Tagesinsulingesamtmengen der davor liegenden Tage liegen** (wurde noch Insulin zusätzlich über den Pen oder die Spritze zugefügt?), beginne man mit diesem Regelwerk, **wenn der Basiswert über 140 mg/dl liegt.**

Bei der Besprechung der Abbruchkriterien des Schemas B ist aber auf diesen Basiswert kein Verlass mehr.



Durchführungsregeln

Bei einer Insulinrezeptor-down-Regulation geben wir schneller und mehr Insulin („Klotzen"), als wir es bei der Insulinrezeptor-up-Regulation wieder entziehen („Kleckern").
Bei einer down-Regulation sind nämlich die Insulinrezeptoren in den Zellwänden schon vermindert, dadurch entsteht ein relativer Insulinmangel und eine neue funktionierende Insulintherapie muss spätestens innerhalb von 3 Tagen gefunden werden.

Die erhöhten Therapiegrößen dürfen in der Summe aus Basalrate + Bolus + Korrekturinsulin nicht mehr Insulin ergeben, als bei der entgleisten Therapie vorher eingesetzt wurde - sonst dreht sich die down-Regulationsspirale weiter.

Da korrigierte Therapien weniger Korrekturinsulin für Leberzuckerfreisetzung und Resistenzerscheinungen benötigen, sollte sogar trotz höher formulierten Insulinmengen für die Basalrate und für den Essensbolus die Gesamtinsulinmenge sinken und dadurch automatisch eine up-Regulation zum ursprünglichen Insulinbedarf einleiten.

Wenn nicht, kann man sie durch Insulinentzug erzwingen (weniger Essen, mehr Bewegung, auf Schema-C-Korrekturen für 2 bis 3 Tage verzichten) oder man behält bei fortbestehendem Insulinmehrbedarf diese Therapie bei.

Bei der Insulinrezeptor-up-Regulation sind gerade mal etwas zu viele Rezeptoren in der Zellwand, so dass ein relativer Insulinüberschuss besteht, deshalb die gerade beginnenden Unterzuckerungen. Der jetzt erforderliche Insulinentzug führt dann zunächst zum erwünschten Blutzuckeranstieg. Wird aber zuviel Insulin entzogen, entwickelt sich eine Lipolyse-Resistenz, deshalb entferne man Insulin „kleckernd". Weniger Insulin führt dann über Tage wieder zu mehr Insulinrezeptoren in der Zellwand - und der Blutzucker sinkt wieder. So können die vorher zügig aufgestockten Insulinmengen wieder langsam entzogen werden.
Dabei vermindern wir die Insulinmengen um ca. 1/4 der pro Erhöhungsschritt angehobenen Insulinmengen, **dies aber nur, wenn der letzte Basiswert unter 100 mg/dl lag**. Das bedeutet, dass einem down-Regulationserhöhungsschritt mindestens 4 up-Regulations-Erniedrigungsschritte folgen, das sind dann mindestens 4 Tage. Nach 2 bzw. 3 Erhöhungsschritten kommt man also frühestens nach 8 bzw. 12 Tagen auf seine „alte" Insulinmenge zurück - gelegentlich verläuft die up-Regulation auch etwas langsamer, so dass Pausentage eingelegt werden müssen.
Theoretisch müsste man dabei alle Therapieformulierungen verändern - da sich diese Korrektureingriffe jedoch meist nur über einige Tage erstrecken, reicht es zunächst aus, nur die Basalrate und die Essensbolusfaktoren zu verändern. Bei dauerhaft höher bleibenden Insulinmengen müssten dann allerdings auch alle anderen Therapiegrößen (Insulin für alle anderen Regelwerke wie z. B. für Korrekturen) mitverändert werden.

Damit die Insulinerhöhungs- bzw. Erniedrigungsschritte auch sicher zum gewünschten Ergebnis führen, ist es wichtig, Mengen- und Zeit-Spielregeln zu kennen und diese auch zu kontrollieren, so wie wir das in ca. 25 Jahren entwickelt haben. Dabei handelt es sich um gröbere Therapieeingriffe, die schnell down-Regulationsspiralen stoppen und in nachfolgenden up-Regulationsphasen schwere Unterzuckerungen verhindern und möglichst zügig wieder in stabile Therapieverhältnisse zurückführen sollen. Die beiden nachfolgenden Tafeln zeigen die genauen Regeln.

Beachten Sie,

- dass sich die Dosisschritte je nach Ihrem bisherigen üblichen Insulinbedarf im **nicht**-entgleisten Zustand unterscheiden.

- dass bei der down-Regulation **sowohl** die Basalrate **als auch** der Hauptmahlzeitenbolus gleichzeitig aufgestockt werden, während bei der up-Regulation **entweder** die Basalrate **oder** der Essenbolus vermindert werden - also nicht beide Therapiegrößen gleichzeitig verändern. Dies schützt vor schweren nächtlichen Unterzuckerungen sowie vor nächtlichen insulinmangel-bedingten Entgleisungen.

- dass Erhöhungen und Erniedrigungen pauschal um Festbeträge am gesamten Essensbolus vorgenommen werden und **nicht pro BE!**

Durchführungsregeln für die Pumpentherapie

Bei einer **Insulinrezeptor-down-Regulation**

erhöhe man die Basalrate **um je 0,1 E Insulin**

jede 3. Stunde	(falls unter 15 IE Insulingesamtbedarf, oder: jede h um 0,03 E)
jede 2. Stunde	(falls 15 bis 30 IE Insulingesamtbedarf, oder: jede h um 0,05 E)
jede Stunde	(falls über 30 IE Insulingesamtbedarf)

und erhöhe jeden Hauptmahlzeitenbolus insgesamt (**nicht** pro BE) um

0,3 Einheiten	(falls unter 15 IE Insulingesamtbedarf)
0,5 Einheiten	(falls 15 bis 30 IE Insulingesamtbedarf)
1 Einheit	(falls über 30 IE Insulingesamtbedarf).

Danach warte man 24 Stunden und die Auswirkung des letzten Bolus ab. Falls der dann folgende Basiswert noch über 100 mg/dl liegt, folgt **gleich** der 2. Erhöhungsschritt.

Diese Schritte benötigt man höchsten an drei hintereinander folgenden Tagen. Damit sich die Insulintagessummen dabei nicht erhöhen, ermittele man vor dem letzten Hauptmahlzeitenbolus anhand der bis dahin eingelaufenen Insulinsumme, wie viel Essensinsulin jetzt noch „erlaubt“ ist, damit man unter der Insulintagessumme der Vortage bleibt. Insulineinsparungen durch weniger Essen, mehr Bewegung, weniger Korrekturen sind meistens nicht erforderlich, aber förderlich. Hat man in sehr seltenen Fällen nach 3 Erhöhungsschritten keine stabile Therapie erzeugt, hat man höchstwahrscheinlich Resistenzen anderer Art übersehen (z. B. Schilddrüsen-überfunktionen, Leberentzündungen u.a.). Dann müsste man u.a. die Therapie mit unserem „Therapiegrößenrechner“ noch einmal neu berechnen lassen.

Durchführungsregeln <u>für die Spritzentherapie</u>

Bei einer **Insulinrezeptor-down-Regulation**
erhöhe man die gesamte Insulinmenge um 15 % und verteile sie gleichmäßig und anteilig sowohl auf Verzögerungsinsulin als auch auf Normalinsulin.

Danach warte man 24 Stunden. Falls der dann folgende Basiswert noch über 100 mg/dl liegt, folgt **gleich** der 2. Erhöhungsschritt. Diese Schritte benötigt man höchstens an drei hintereinander folgenden Tagen... (siehe oben).

Durchführungsregeln <u>für die Pumpentherapie</u>

Bei einer **Rezeptor-up-Regulation** erniedrige man
entweder als erstes die Basalrate, wenn der BZ vor dem Schlafengehen oder nachts oder nüchtern

<u>unter</u> 80 mg/dl verlief, **um jeweils 0,1 IE / h**

jede 6. h	(falls unter 15 IE Insulingesamtbedarf)
	oder jede 3. h um 0,05 IE oder jede h um 0,02 E
jede 4. h	(falls 15 bis 30 IE Insulingesamtbedarf)
	oder jede 2. h um 0,05 IE oder jede h um 0,03 E
jede 2. h	(falls über 30 IE Insulingesamtbedarf)
	oder jede h um 0,05 E

oder als erstes den Hauptmahlzeitenbolus, wenn der BZ vor dem Schlafengehen oder nachts oder nüchtern <u>über</u> 80 mg/dl verlief,

je 0,2 IE / Hauptmahlzeit, nicht pro BE (falls unter 15 IE Insulingesamtbedarf)
je 0,3 IE / Hauptmahlzeit, nicht pro BE (falls 15 bis 30 IE Insulingesamtbedarf)
je 0,5 IE / Hauptmahlzeit, nicht pro BE (falls über 30 IE Insulingesamtbedarf)

Danach wartet man 24 Stunden. Falls der dann folgende Basiswert unter 100 mg/dl liegt, folgt der nächste Erniedrigungsschritt.

Durchführungsregeln <u>für die Spritzentherapie</u>

Bei einer **Rezeptor-up-Regulatio**n erniedrige man
entweder als erstes das Verzögerungsinsulin um die Hälfte seiner Erhöhung,
wenn der BZ nachts <u>unter</u> 80 mg/dl verlief

oder man erniedrige als erstes das Hauptmahlzeiteninsulin jeweils um die Hälfte seiner Erhöhung,
wenn der BZ nachts <u>über</u> 80 mg/dl verlief.

Danach wartet man 24 Stunden.

Falls der dann folgende Basiswert unter 100 mg/dl liegt, folgt der nächste Erniedrigungsschritt.

Die Abbruchkriterien der Rezeptor-up- und down-Regulation sind für alle Arten und für alle Therapieformen gleich und einfach:

Rezeptor-up-Regulation:

Wenn die Basiswerte durch Insulinentzug nicht mehr unter 100 mg/dl sinken, ist weiterer Insulinentzug nicht mehr sinnvoll, weil die Gefahren resistenter Entgleisungen und das Folgeschäden-Risiko wieder zunehmen. Dann muss man wieder etwas mehr Insulin zufügen (1 bis 2 Schritte des Insulinentzugs rückgängig machen).

Rezeptor-down-Regulation:

Wenn die Basiswerte durch Insulinerhöhung unter 100 mg/dl (bei Schwangeren unter 80 mg/dl) sinken, steigert kurzfristig mehr Insulin das Unterzuckerungsrisiko, mittelfristig begibt man sich schon wieder in die down-Regulationsspirale.

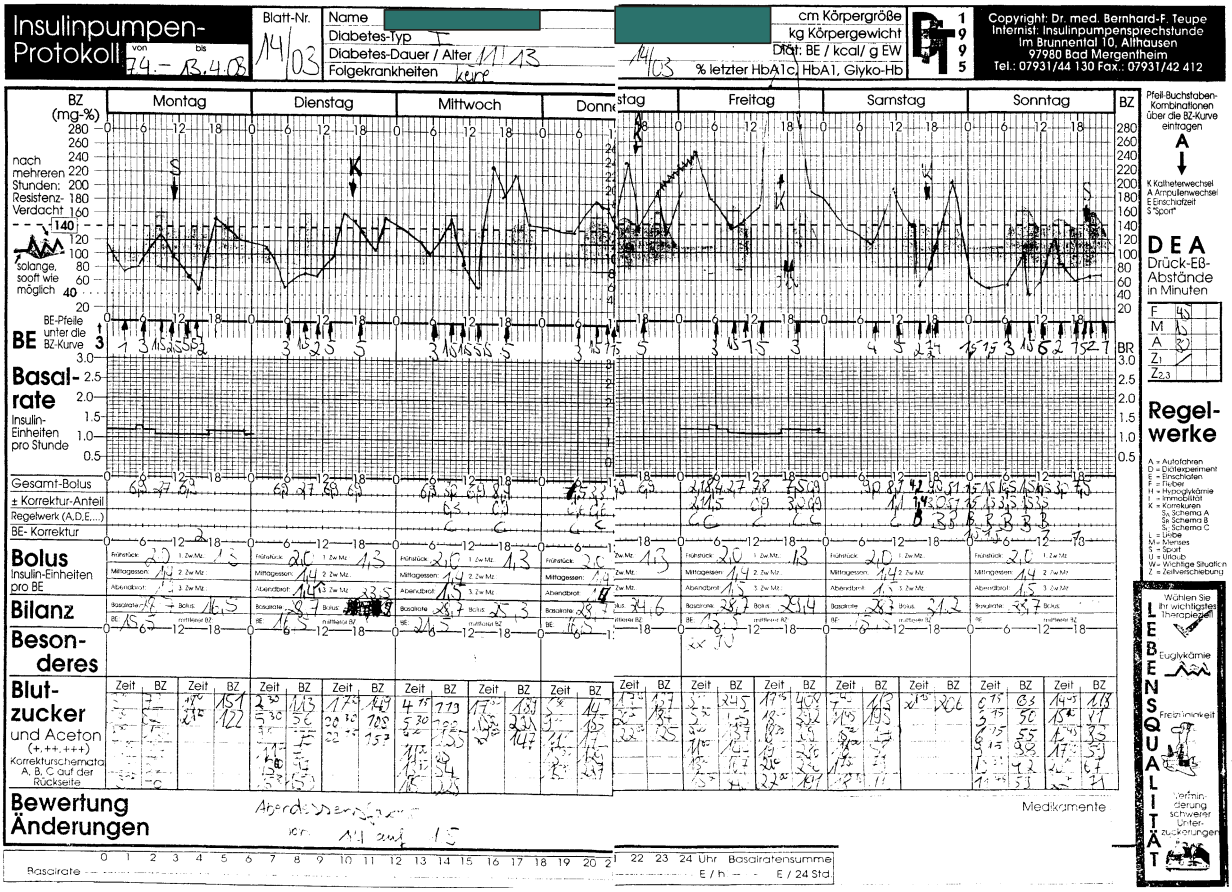
Up- und down-Regulationsvorgänge kommen nicht so oft vor, als dass man den Umgang mit ihnen häufig üben könnte. Down-Regulationen werden deshalb oft lange übersehen, vor sich her geschoben, „vielleicht wird es ja morgen wieder besser“. Dabei rutscht man tiefer in das Problem hinein.

Up-Regulationsvorgänge, die man nicht durch Insulinentzug entschärft, sind bei denjenigen Diabetikern, die zu schweren Unterzuckerungen neigen, ein häufiger Grund für Bewusstlosigkeiten und Krampfanfällen.
Das Ausbalancieren der Rezeptorzahlen auf das eigene genetisch bestimmte Maß führt zu sehr stabilen, unterzuckerungsarmen Blutzuckertherapien.

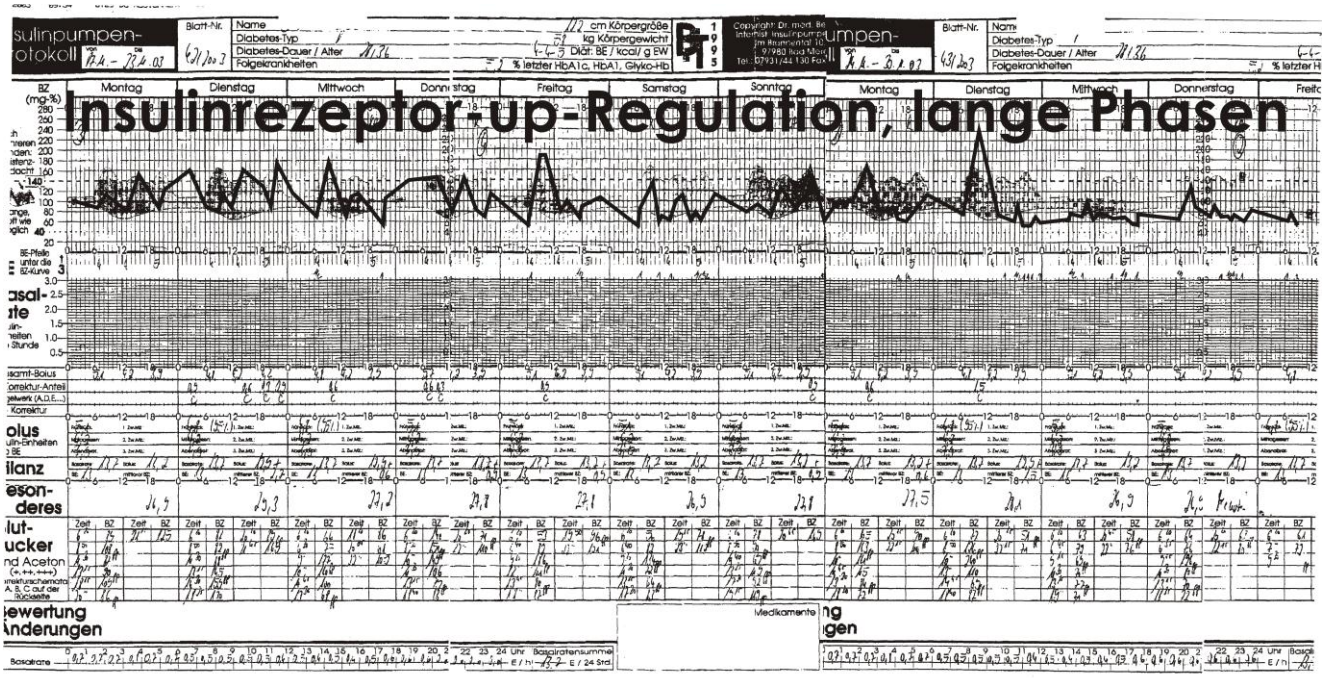
Sie sehen, es lohnt sich, zukünftig die pro Tag eingesetzten Insulinsummen mehr als eigentlichen Motor des Geschehens zu beachten, während die gemessenen Blutzucker-werte „nur“ die „Erfolgsparameter“ darstellen, die zeigen, ob die ergriffenen Maßnahmen funktionieren. Und die verwendeten Insulinsummen werden von den Pumpen sogar vollautomatisch registriert.

Viel Erfolg mit diesem Regelwerk! Schauen Sie deshalb öfter im Pumpenspeicher nach und verfolgen Sie die Insulin-Tagessummen.

Protokoll 1: Wie eine Insulinrezeptor-down-Regulation in eine FFS-Resistenz übergeht…



Protokoll 2: bei ca. 63 E TDD beginnend auf knapp unter 20 E kommend, Zwischenstadium bei ca. 27 E.



Jetzt folgt eine Übersicht über alle 135 Regelwerke:

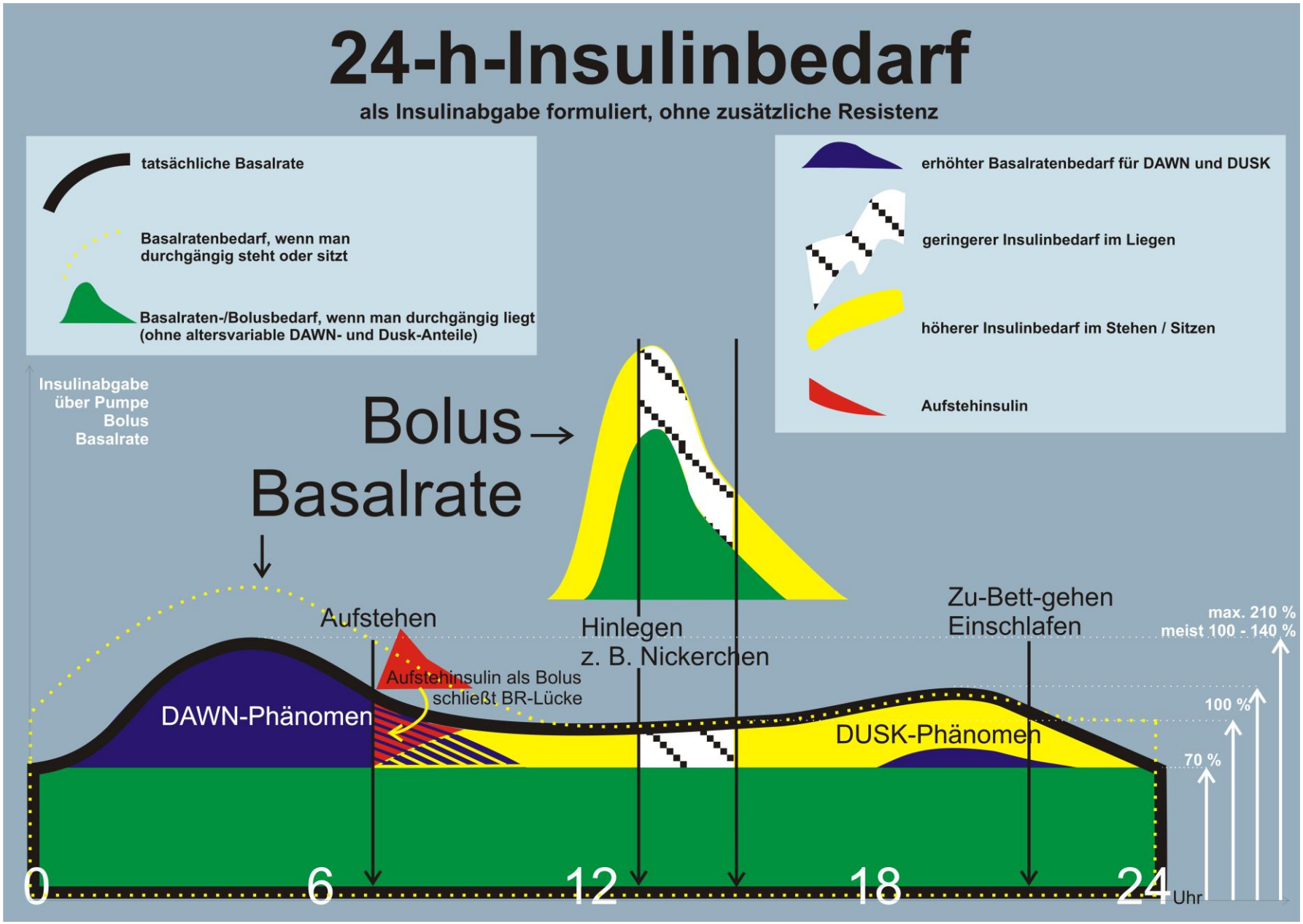
Abk.	Systematik	Nr.	Protokoll	Regelwerk
TE				*Therapieeinschätzung*
	TEB	R_1		Einschätzbogen
	TGR	R_2		Therapiegrößenrechner
	A_I	R_3	Ap	Aufstehinsulin
	E_I	R_4		Einschlafinsulin
	Sc-Faktoren	R_5	C	Schema C-Sinkfaktoren
	BR-Faktoren	R_6		BR-Intervall-Faktoren
	Essensfaktoren	R_7		Essensfaktoren
	Energiebedarf	R_8		Kalorienbedarf
	DEA	R_9	[X]	Drück-Ess-Abstand
BR	BR_{1-7}	R_{10}		*Basalratengesetze*
Bo	Bo	R_{11}	s. a. BR_6	*Bolusgesetze*
H	H_{P0-25} u. a.		H	*Hypoglykämien: 26 Powerfaktoren*
	H_{P0}	R_{12}	G	Hypoglykämie-Grundtabelle
	H_{P1}	R_{13}		Insulin-Fehldosis
	H_{P2}	R_{14}		Insulinspiegel bei körperlicher Aktivität
	H_{P3}	R_{15}		Insulinempfindlichkeitseinflüsse
	H_{P4}	R_{16}	Q	geänderte Insulinresorptionszeit
	H_{P5}	R_{17}		sich ändernde Insulinempfindlichkeit
	H_{P6}	R_{18}		Insulinrezeptor-up-Regulationsphasen
	H_{P7}	R_{19}		Erfahrung mit schweren Unterzuckerungen
	H_{P8}	R_{20}		verschobener Biorhythmus
	H_{P9}	R_{21}	W	wichtige Situationen
	H_{P10}	R_{22}	G	potentiell sehr gefährliche Situationen
	H_{P11}	R_{23}		Abhängigkeit vom HbA_{1c}-Wert
	H_{P12}	R_{24}		mit bestimmten Insulin-Therapien
	H_{P13}	R_{25}		mit bestimmten Insulinen
	H_{P14}	R_{26}		Spritz- bzw. Drück-Ess-Abstand
	H_{P15}	R_{27}		Korrekturmaßnahmen
	H_{P16}	R_{28}		während und nach körperlicher Aktivität
	H_{P17}	R_{29}		Erbrechen nach Essensinsulinierung
	H_{P18}	R_{30}	Al	nach Alkoholgenuss
	H_{P19}	R_{31}	M	am 1. (und 2.) Menstruationstag
	H_{P20}	R_{32}		5. - 14. Schwangerschaftswoche, Geburt
	H_{P21}	R_{33}	ST	beim Stillen
	H_{P22}	R_{34}		mit bestimmten Medikamenten
	H_{P23}	R_{35}		mit bestimmten Krankheiten
	H_{P24}	R_{36}		in Stress-Situationen

	H_{P25}	R_{37}		im Zusammenhang mit der Technik
	$H_{Vorg.}$	R_{38}		allgemeines Vorgehen S_1-S_6
	$H_{allg.}$	R_{39}	H	allgemeine Hyporegel
	Gk	R_{40}		Glukagon
	H_{phIR}	R_{41}		posthypoglykämische Insulinresistenz
	H_{EH}	R_{42}	s. a. GK	erste Hilfe beim Hypo
	H_{nachts}	R_{43}		nächtliche Hypos
	H_{DEA}	R_{44}		DEA-Hypos
	$H_{Öff.}$	R_{45}	s. a. P9	in der Öffentlichkeit
	H_{CGMS}	R_{46}		Fehler durch CGMS
	H_{selten}	R_{47}		Tumore, Antikörper, Manipulationen
S_c	S_c	R_{48}	C	*Schema C*
iv	iv	R_{49}	iv	*I. v. - Korrektur-Schema*
R_u	R_u	R_{50}	U/D	*Insulinrezeptor down- Regulation*
R_d	R_d	R_{51}	U/D	*Insulinrezeptor up-Regulation*
S_B	S_B	R_{52}	B	*Schema B*
BE_{abs}	BE_{abs}	R_{53}		*Abstütz-BEs beim Schema B*
Bio	$Bio_{Z\ 0\text{-}14}$ u. a.			*Biorhythmen*
	$Z_{0\text{-}14}$		E/U	Einschlafen und Zeitverschiebungen
	Z_0	R_{54}		Lagepositionswechsel
	Z_1	R_{55}	A_i	Aufstehinsulin
	Z_2	R_{56}	L	Liegen > 1h
	Z_3	R_{57}	Z	einmalig verschobener Einschlafzeitpunkt
	Z_4	R_{58}		kurze Schlafunterbrechung
	Z_5	R_{59}		sehr frühes Aufstehen und Aufbleiben
	Z_6	R_{60}	N/U	Nickerchen
	Z_7	R_{61}	Z	Zeitzonenwechsel
	Z_8	R_{62}	Z	zeitlich unsteter Lebensrhythmus
	Z_9	R_{63}	Z	Nachtschichtarbeit
	Z_{10}	R_{64}		Schlafstörungen
	Z_{11}	R_{65}	Z	gesplittetes Schlafen
	Z_{12}	R_{66}		Schlafmedikamente
	Z_{13}	R_{67}		Narkose
	Z_{14}	R_{68}		ungewöhnliche Biorhythmen
	Pu	R_{69}		Pubertät
	M	R_{70}	s. a. P_{19}	Menstruation
	X	R_{71}	X	Sex
	SS	R_{72}	s. a. P_{20}	Schwangerschaft
	Geb	R_{73}	s. a. P_{20}	Geburt
	St	R_{74}	s. a. P_{21}	Stillen
	Ä	R_{75}		Älter werden

K	K_{1-x}		**K**	***Krankheitseinflüsse***
	Fi	R_{76}	**F**	Fieber
	V	R_{77}	**J**	virale Infekte
	Er	R_{78}	s. a. P_{17}	Erbrechen
	Du	R_{79}		Durchfall
	Hor	R_{80}		Hormonerkrankungen
	Kr	R_{81}		andere Krankheiten
	Na	R_{82}		Narkose
	O	R_{83}	**O**	Operation
	Y	R_{84}		Dialyse(n)
	Ak	R_{85}		Antikörper
HR	HR	R_{86}		***Hormon-Resistenz-Korrekturschema***
S_{IB}	S_{IB}	R_{87}	**B**	***Infekt-Schema B***
CS	CS	R_{88}		***Cortison-Schema***
S_A	S_A	R_{89}	**A**	***Schema A***
D	D_{1-8}			***Essensinsulinierung (Diät)***
	D_1	R_{90}	D^-	Kohlenhydrate pur
	D_2	R_{91}	GI +/-	Starke Abweichung vom mittleren GI
	D_3	R_{92}	D^+	Fett und Eiweiß pur
	D_4	R_{93}	D^+	Exzesskaloriengerichte
	D_5	R_{94}	D	Änderung des Zeitablaufs
	D_6	R_{95}	D	Änderung der Zusammensetzung
Al	D_7	R_{96}	s. a. P_{18} **Al**	Alkohol
	D_8	R_{97}	D	Besondere Mahlzeiten und Umstände
B	B_{1-4} u. a.			***Bewegungsanpassung***
	B_1	R_{98}		Standard
	B_2	R_{99}	S	im DEA
	B_3	R_{100}	S	auf der BR
	B_4	R_{101}	S	im Hypo
	Rb	R_{102}	R	Ruhebolus
	S+G	R_{103}		Stop-and-Go
	NS	R_{104}		Non-Stop
	LA	R_{105}		long-acting
	B_{pe}	R_{106}		post exercise
	B_{LS}	R_{107}		Leistungssport
	B_{Sw}	R_{108}		Schwimmen
V	V	R_{109}	**V**	***Verkehrsteilnahme***

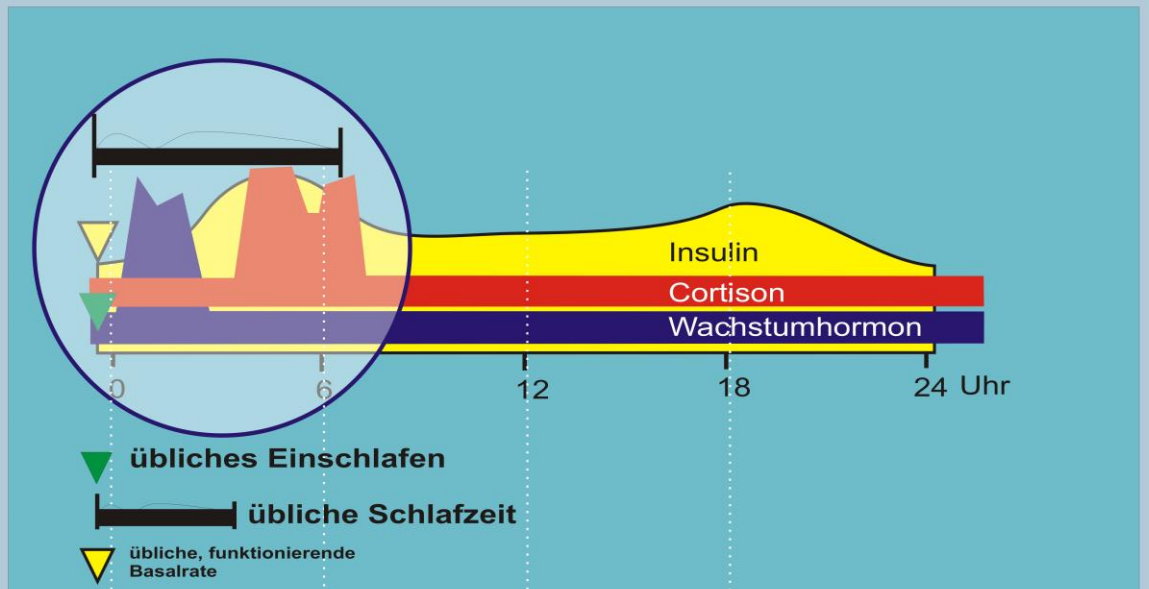
T_{1-x}	T_{1-x}			***Therapieentwicklung***
	T_{Sta}	R_{110}		Start
	T_{Ini}	R_{111}		Initialisierungsphase
	T_{Run}	R_{112}		„Running phase“
	T_{Korr}	R_{113}		Korrekturphase
U	U_{1-x}		P- / +	***Unterbrechung der Pumpentherapie***
		R_{114}	P- / +	Katheterwechsel
		R_{115}	P- / +	Duschen
		R_{116}	P- / +	Baden
		R_{117}	P- / +	Sex
		R_{118}	P- / +	Schwimmen
		R_{119}	P- / +	Sauna
		R_{120}	P- / +	Sport
		R_{121}	P- / +	gröberer Körpereinsatz (pe?. Nadel?)
		R_{122}	P- / +	Urlaub - halbtags
		R_{123}	P- / +	Urlaub - ganztags
		R_{124}	P- / +	Narkose
		R_{125}	P- / +	Operation
		R_{126}	P- / +	Pumpenausfall
		R_{127}	P- / +	Rückumstellung auf ICT
		R_{128}	P- / +	patienteneigene Situationen
Fe	Fe_{1-352}			***Fehler- und Kurvenanalysen***
Ana	Ana			***Analysenablaufplan***
Not	Not_{1-6}			***Notfälle und Komplikationen***
	UZ	R_{129}		schwere Unterzuckerungen
	DKA	R_{130}		diabetische Ketoazidosen
	TA	R_{131}		Technikausfall
	CS	R_{132}		Cortisongaben
	KI	R_{133}		Kathetereinstich-Infektion
	Fu	R_{134}		Fußproblem
TÜ	TÜ			***Therapieüberwachung***
	Lab	R_{135}		Laborwerte: HbA_{1c},…
	DAE			Diabetes assoziierte Erkrankungen
	Amb			Ambulante Kontakte
Y	Y_{eigene}	R_x	Y_x	***Eigene Regelwerke***

Hier folgen beispielhafte Abbildungen aus anderen Kapiteln:


24-h-Insulinbedarf
als Insulinabgabe formuliert, ohne zusätzliche Resistenz
tatsächliche Basalrate
Basalratenbedarf, wenn man durchgängig steht oder sitzt
Basalraten-/Bolusbedarf, wenn man durchgängig liegt (ohne altersvariable DAWN- und Dusk-Anteile)
erhöhter Basalratenbedarf für DAWN und DUSK
geringerer Insulinbedarf im Liegen
höherer Insulinbedarf im Stehen / Sitzen
Aufstehinsulin
Insulinabgabe über Pumpe
Bolus
Basalrate
Bolus →
Basalrate
Aufstehen
Hinlegen z. B. Nickerchen
Zu-Bett-gehen Einschlafen
Aufstehinsulin als Bolus schließt BR-Lücke
DAWN-Phänomen
DUSK-Phänomen
max. 210 %
meist 100 - 140 %
100 %
70 %
0
6
12
18
24
Uhr

Einschlafen...

üblicher Einschlafzeitpunkt:
Insulin + Cortison + Wachstumhormon aufeinander abgestimmt:
Blutzucker verläuft normal, auch Hinlegen mit der Basalrate synchronisiert
(=richtige = abgestimmte Therapie)

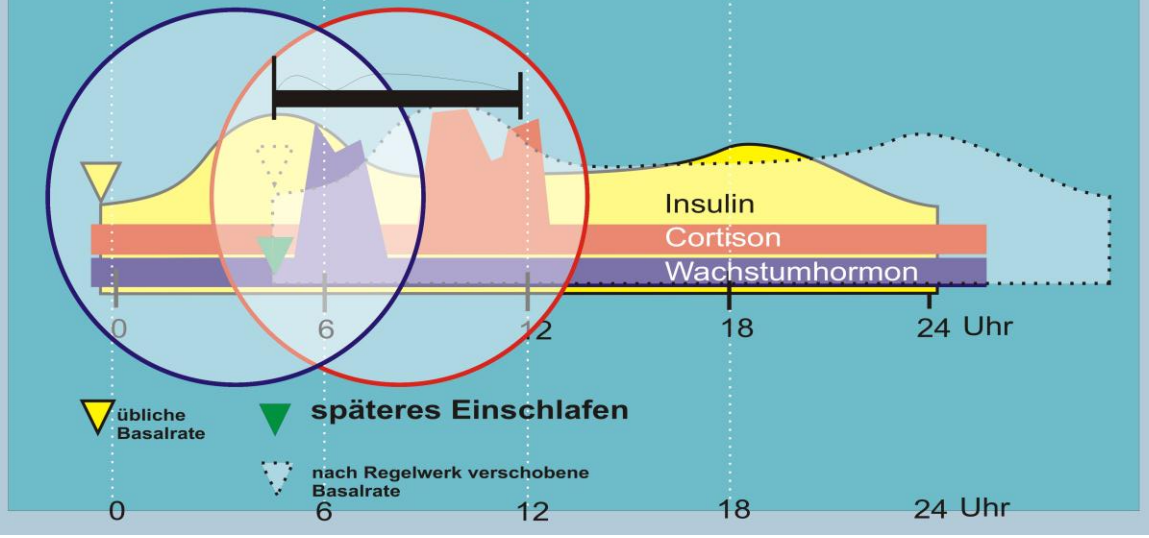


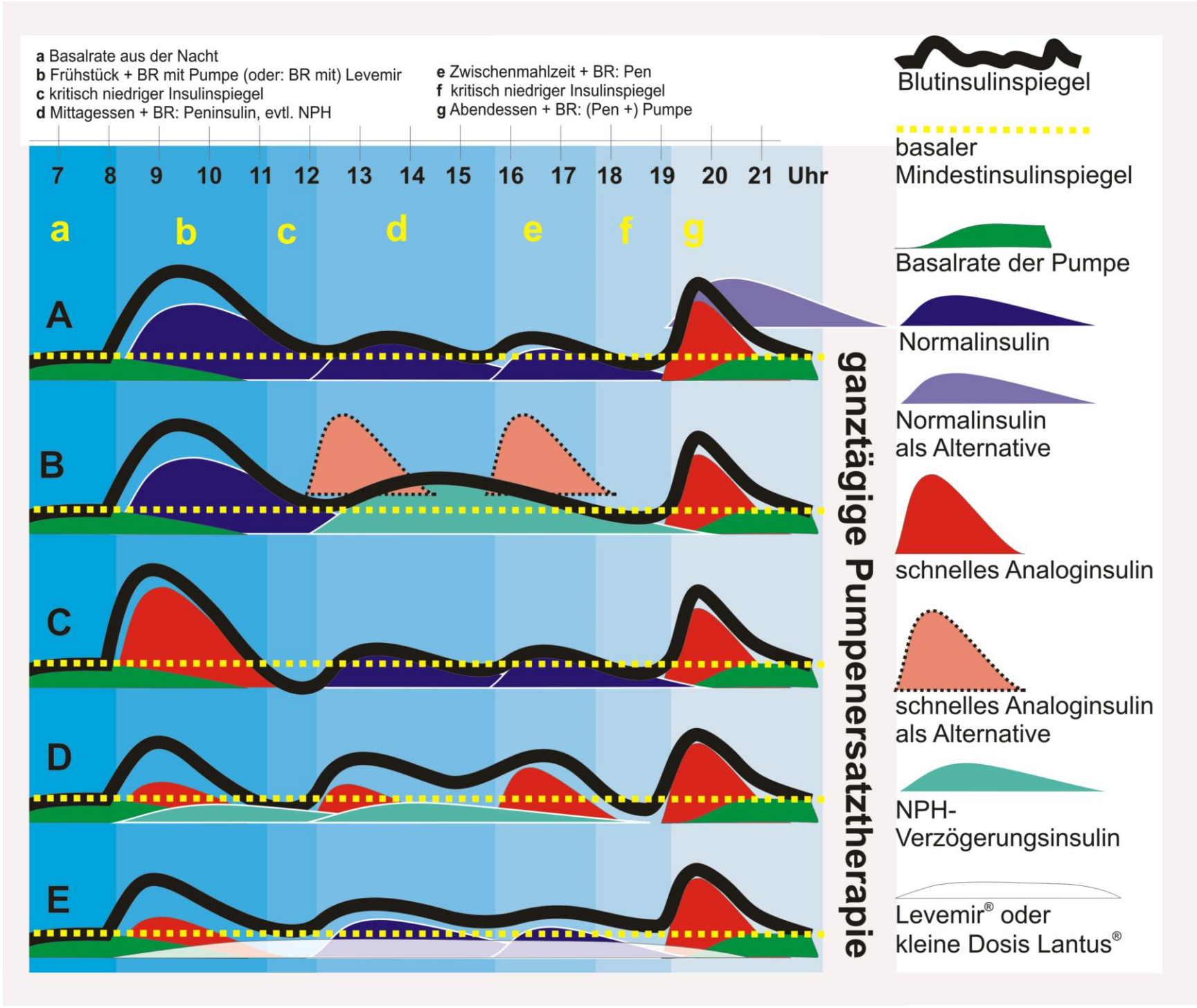
späterer Einschlafzeitpunkt:
Insulin + Cortison + Wachstumhormon nicht mehr synchron:
anfängliche Unterzuckerungs-, danach Überzuckerungstendenz
Hinlegezeitpunkt und wahrscheinlich Liegezeit nicht mit Basalraten-Absenkung abgestimmt
(= falsche Therapie)

mit verschobener Basalrate:
übliche Liegezeit, jetzt anfangs noch Stehzeit: nicht abgestimmt
jetzige Liegezeit: abgestimmt
(= fast richtige Therapie)

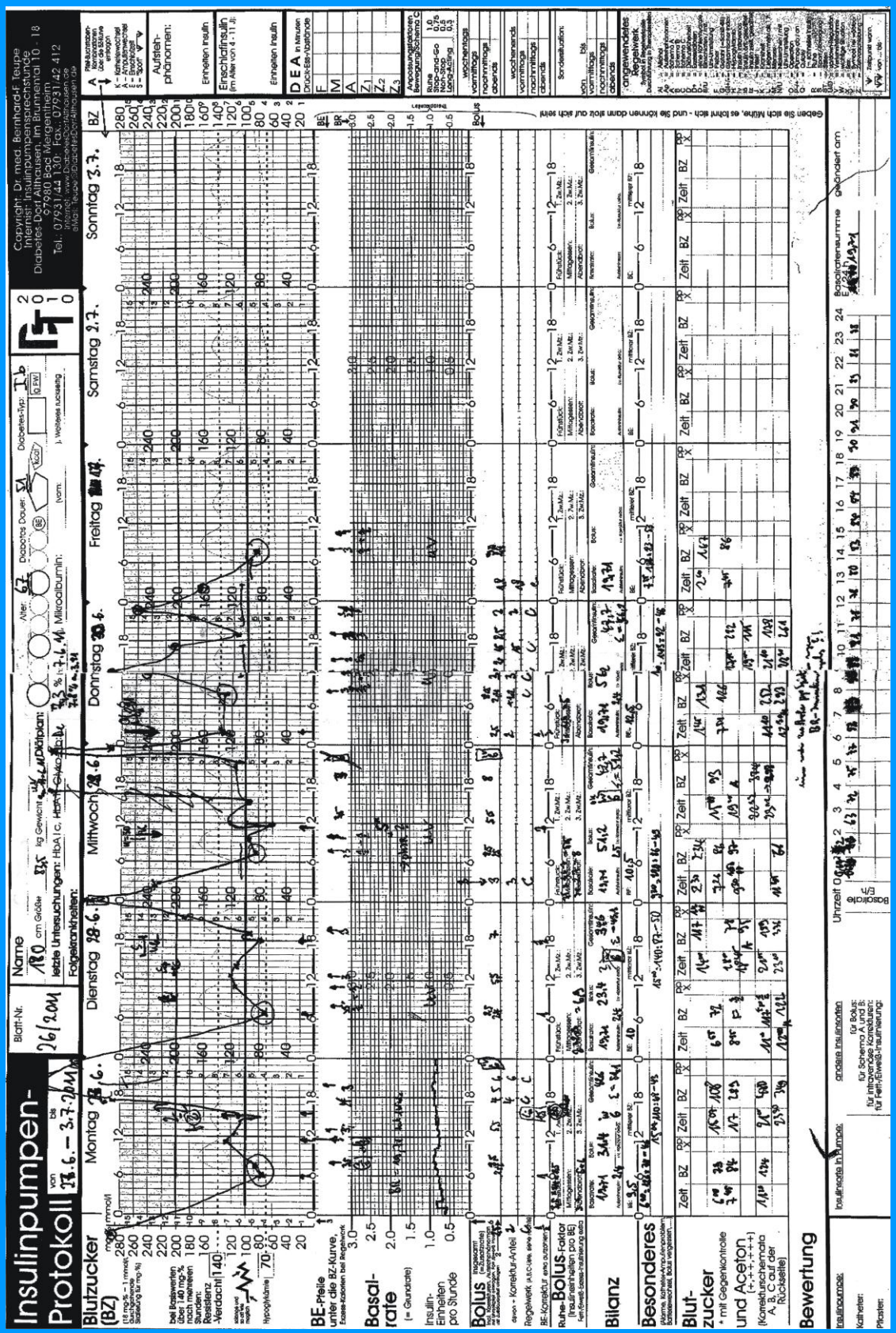
früherer Einschlafzeitpunkt:
mit verschobener Basalrate:
(= ganz richtige Therapie)

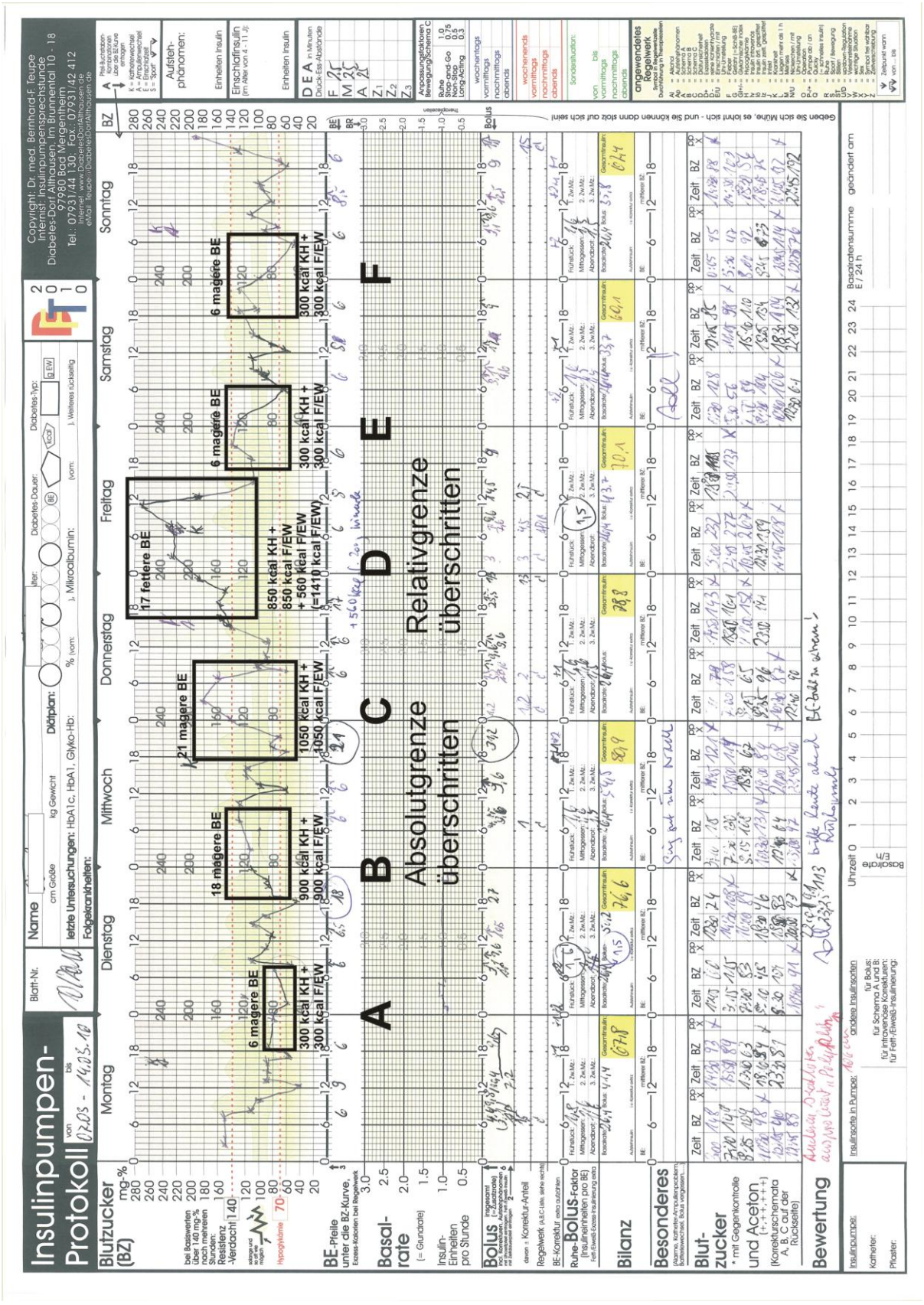
später als sonst




a Basalrate aus der Nacht
b Frühstück + BR mit Pumpe (oder: BR mit) Levemir
c kritisch niedriger Insulinspiegel
d Mittagessen + BR: Peninsulin, evtl. NPH
e Zwischenmahlzeit + BR: Pen
f kritisch niedriger Insulinspiegel
g Abendessen + BR: (Pen +) Pumpe
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 Uhr
a b c d e f g
A
B
C
D
E
ganztägige Pumpenersatztherapie
Blutinsulinspiegel
basaler Mindestinsulinspiegel
Basalrate der Pumpe
Normalinsulin
Normalinsulin als Alternative
schnelles Analoginsulin
schnelles Analoginsulin als Alternative
NPH-Verzögerungsinsulin
Levemir® oder kleine Dosis Lantus®

Typ-1-Diabetiker, wiegt 83,5 kg, ist 180 cm groß, 67 Jahre alt, seit 51 Jahren Typ-1-Diabetes, war schon häufiger bewusstlos. TDD schwankt zwischen ca. 35 - 50 E Normalinsulin. Welche 3 Probleme scheinen hinter dem zu stecken? Um es Ihnen nicht zu leicht zu machen, habe ich keine Auflösung abgedruckt.





Protokoll zur Veranschaulichung des Einflusses von Fett und Eiweiß auf den Blutzucker

Druck vom Schuh

- (hoher) Absatz
- hartes Fußbett (auch aus verdichtetem Kork)
- Schuhe zu schmal
- Vorderkappe zu niedrig
- Innenauskleidung geknüllt
- Innennähte
- Riemen
- Maßschuhe passen noch nicht

- Sicherheitsschuhe
- falsche Einlagen
- Einlagen im engen Schuh
- Socken mit Wülsten
- Pflaster
- Gummistrümpfe
- Verbände
- Zehenspreizer
- Nagelspangen

Druck vom Fuß

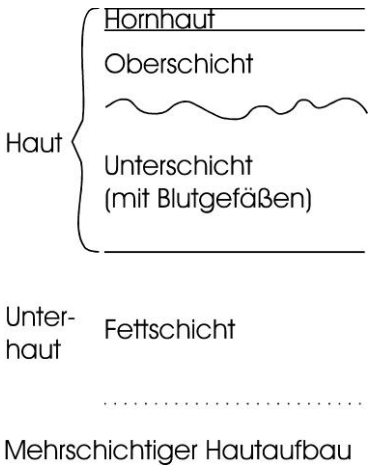
verformtes Gewölbe
- Hohlfuß (Seitkante)
- Plattfuß (Großzehenballen)
- Quergewölbe

Krallenzehen
- Reibung am Obermaterial
- Druckspitze vom Zehenendknöchelchen
- Druck von der Nachbarzehe, vom Nachbarfußnagel

Gangbild
- Beckenschiefstand
- Beinverkürzung
- Arthrosen

Barfuß-Laufen

Oberflächliche Hautveränderungen



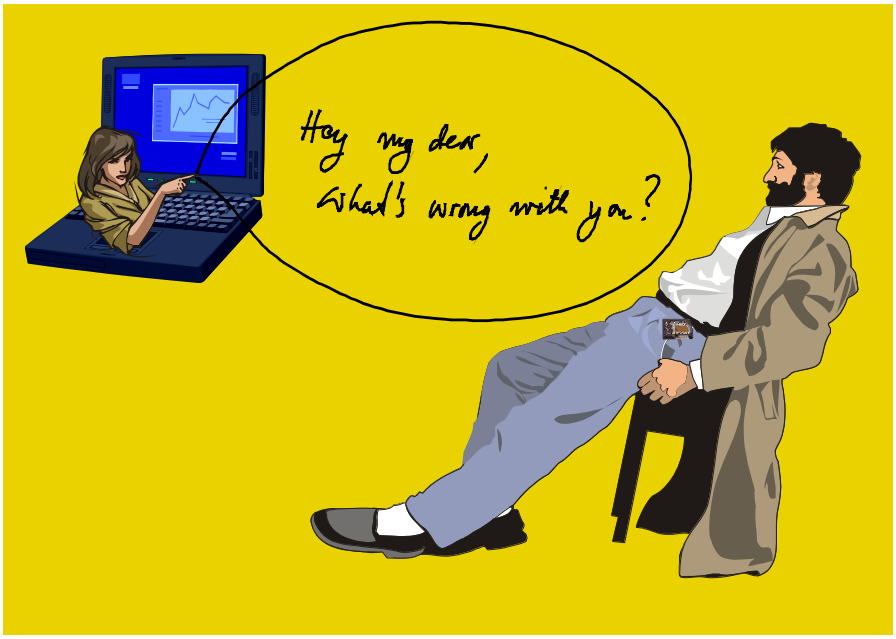
Mehrschichtiger Hautaufbau

Schwielen (Hornhaut)
sind abgestorbene Hautzellen. Sie entstehen durch relativ geringe, aber ständige Druck- und Reibeeinwirkungen auf die Haut. Bei stärkerer und oft nur kurzer Einwirkung bilden sich Blasen bzw. Verletzungen.
Eine dünne Schwiele unter 2 mm schützt das darunter liegende Gewebe vor weiterem Absterben.
Wenn die Hornhaut dicker wird, kann sie selber drücken, was sich insbesondere beim Gehen auswirkt. Dabei

Kapitel 36
Advice-device

Nachdem mir im Verlaufe meiner Diabetologentätigkeit die o. g. (und andere) Therapiemisserfolgs-Ursachen immer schmerzlicher bewusst wurden, habe ich zunächst mit der präziseren Erprobung und Beschreibung aller BZ-Therapieeinflüsse begonnen (schließlich 135 Regelwerke), dann diese persönlich in 18-tägigen Schulungsintensivkursen (bisher 308, je Kurs über 140 Stunden) vermittelt – was alles zu Verbesserungen geführt hat, aber die grundsätzlichen oben in 5 Punkten aufgeführten Probleme nicht gelöst hat. Und wenn man dann in verträumte Augen schaut, erahnt man ein Stück von dem bevorstehenden langen, beschwerlichen Weg.

Diese 5 aufgeworfenen Probleme sind theoretisch lösbar:
In einer Pumpe oder ihrem Steuergerät befindet sich ein sehr komplexes Programm, welches sämtliche einmal eingegebenen Informationen, alle BZ-Werte und alle Pumpenereignisse verwendet, um zu analysieren, ergänzende Fragen zu stellen, daran zu lernen und dann konkret berät. Es verhält sich solange passiv, so lange nichts Unerwünschtes passiert, bzw. kein „risk of going wrong“ erkennbar wird oder der Patient es nicht direkt um Auskunft nachfragt. Es geht ununterbrochen sorgfältig vor, stösst an, etwas zu tun, berücksichtigt sämtliche Regelwerke, analysiert, berät und protokolliert. Es verhält sich dabei wie ein „Navi“: es bleibt immer freundlich, auch wenn man seinen Rat ignoriert – dann bestimmt es den neuen Therapieweg. Es ist sogar in der Lage eine Pumpentherapie zu starten und in seinen Therapieformulierungen zu verändern, kann auch laufende Therapie verbessern. Dass dies prinzipiell geht, zeigt unser funktionierender Prototyp, der auch auf jedem Laptop, selbst Handy läuft:



Bolusrechner sind in keiner Weise vergleichbar mit unserem Advice-device.

Kapitel 40
Stichwortverzeichnis (Auszug)

Bevor Sie im Stichwortverzeichnis nachsuchen, schauen Sie nach, ob Sie Ihren Begriff nicht schon im Inhaltsverzeichnis bzw. deren Untergliederungen (vor den Hauptkapiteln) finden.

Das Stichwortverzeichnis wurde automatisch erstellt und bei jeder Textkorrektur auf dem laufenden gehalten. So kann man sich auf die richtige Zuordnung von Begriffen zu den Seiten verlassen, findet aber manchmal den gleichen Begriff in der Ein- und in der Mehrzahl, oder in ähnlichem Wortlaut. Dies immer wieder per Hand zu korrigieren verschlingt zu viel Zeit, die ich lieber in die Inhalte und deren präzisen Formulierung gesteckt habe.

10

10 second maximal sprint
(10 Sekunden- Maximal-Sprint)· 475, 535, 545, 623

A und α

α-Zellen · 168, 251, 252, 282, 283, 300
Abbruchkriterien · 36, 37, 154, 156, 285, 286, 287, 323, 324, 345, 365, 369, 421, 427, 443, 446, 448, 449, 476, 500, 546, 547, 596, 623
abkoppelbare Katheter · 156, 594
Abort · 639
Abriebmuster auf den Schuhsohlen · 734
Abrisse · 594
Absatz · 48, 697, 702, 712, 739
Absatzhöhe · 712, 734
Absterbeprozesse · 698, 717, 733
Absterbeprozessen · 704, 731
Absturzgefahren · 547
Abstütz-BEs · 266, 445, 446, 447, 519
Abstützregeln · 445, 446, 447
Abszess · 137, 141, 143, 144, 565, 583, 599, 731
Abszesse · 133, 140, 144, 392, 582, 583, 584, 731
Abszesshöhle · 731
Accu-Chek® Combo · 86
ACE-Hemmer · 467, 840
ACE-Hemmern · 466
Acetacetat · 489
Aceton · 156, 436, 489, 490, 491, 498
Aceton +++ · 635
Aceton-Teststreifen · 498
Acetonvergiftung · 490
Acetylsalicylsäure · 456, 473
Achillessehne · 712, 713
Achillessehnenansatz · 713
Adapter · 230, 277, 278, 594, 621
Adapterproblem · 598
Adapterring · 244, 291, 560, 598, 600
Adiponektin · 397
Adipsin · 397
Adrenalin · 220, 221, 222, 224, 263, 282, 306, 404, 425, 490
Adrenalinsymptomen · 492
adrenerge Symptome · 222, 410
Advice-device · 11, 425, 798, 802
Affenschaukel · 136, 561
Affinitätschromatografie · 382, 824
ägyptischer Fußform · 711
Aktivitätsfaktor · 507, 541
akute Entzündungsdosis · 481
Akute Psychose · 642
Akzeptanz · 391, 408, 604, 744, 745, 746, 757
Alarmtöne · 99, 560
Albuminausscheidung · 680, 682, 685, 686, 688
Albuminurie · 680, 685, 688
Algorhythmen · 57, 799

Alkohol · 22, 36, 37, 168, 171, 192, 241, 252, 263, 268, 269, 278, 279, 285, 289, 293, 304, 320, 367, 368, 372, 373, 409, 410, 412, 425, 446, 447, 456, 458, 468, 469, 473, 497, 502, 504, 518, 519, 520, 521, 589, 590, 597, 601, 624, 642, 644, 655, 737, 752, 769, 841
Alkoholkalorien · 508
Alkoholrausch · 487, 496
Allergien · 58, 128, 146, 462, 481, 557, 700
allergisch · 146, 599
Allgöwer · 716, 741
Alltagsbolus · 545
Alopecia areata · 462
alte Menschen · 456
älter werden · 388
Ampulle · 97, 110, 277, 290, 291, 294, 320, 334, 375, 499, 551, 554, 560, 564, 582, 599, 600, 622
Ampulle defekt · 551
Ampullendefekt · 199
Ampullenprobleme · 285, 597
Ampullenwechsel · 49, 197, 277, 461, 552, 555, 558, 560, 563, 565, 635
Amputation · 695, 696, 704, 728, 732, 733, 825
Amputationshäufigkeit · 695
Amylase · 497
Analoginsulin · 150, 177, 243, 247, 258, 261, 262, 266, 286, 304, 332, 359, 401, 408, 438, 445, 482, 509, 510, 516, 518, 519, 520, 527, 543, 547, 554, 555, 557, 569, 570, 571, 573, 575, 577, 596, 629, 630
Analoginsuline · 29, 56, 57, 58, 182, 230, 257, 283, 337, 401, 404, 410, 418, 509, 585, 596
Analysenablaufplan · 11, 590, 606
Anforderungen · 51, 62, 63, 130, 171, 296, 297, 561, 569, 687, 715, 718, 739, 744, 746, 747, 748, 754, 756
Angehörigenprobleme · 642
Angiografie · 734
Angst · 30, 33, 35, 83, 177, 179, 219, 220, 225, 231, 268, 292, 301, 305, 306, 312, 338, 339, 340, 344, 345, 379, 385, 388, 392, 393, 399, 401, 402, 405, 410, 438, 439, 481, 490, 493, 496, 562, 578, 579, 583, 604, 749, 750, 751, 753, 767, 769, 771, 773, 774, 775, 778
Ängste · 18, 30, 31, 43, 200, 219, 220, 301, 380, 386, 393, 401, 405, 578, 744, 745, 746, 749, 750, 751, 763, 770, 771, 773, 778
Angstkrankheit · 220, 601
Angststörungen · 768, 770, 771, 773, 775, 778
Angstverhalten · 597, 624
Ankoppeln · 109, 553, 560
Anorexia nervosa · 18, 402, 504, 772
Anorexie nervosa · 601
Anteilsfaktoren vom Ruhebolus · 537, 538, 547
Antibiotika · 141, 144, 268, 456, 457, 459, 474, 634, 636, 638, 701, 718, 727, 731
antibiotische Therapie · 720, 724
Antikörper · 14, 22, 200, 218, 230, 275, 276, 288, 300, 389, 463, 475, 492, 799, 841, 845, 847, 849, 852, 853
Antikörpertiter · 603
Anti-Pilz-Cremes · 723
Antipyretika · 456
Antipyretikum · 456
Apidra · 100, 101, 509
Apparate-Diagnostik · 641
Appetitlosigkeit · 491, 772
Arbeitsbolus-Definitionen · 538
arithmetischen Mittelwert · 589
Armut · 602, 753
Arnold Kadish · 59, 799
Arteriosklerose · 693, 695
Arthrosen · 697
Arzneimittelunverträglichkeiten · 274, 459

Die vorherigen Seiten sind Originalseiten aus dem Buch: Die Logik meines Diabetes. In diesem Stil ist das gesamte Buch gestaltet. Auchdiese Leseprobe ist urheberrechtlich geschützt.

Dr. Bernhard Teupe