

Aus den Medizinischen Einrichtungen
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum

**Klinisch-experimentelle Untersuchungen
zur renalen Glukoseausscheidung
und -rückresorption als Funktionen
der Blutglukosekonzentration bei
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2:
Eine Kritik am Konzept der
„Nierenschwelle“**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Stefan Wolf

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Lutz Heinemann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump

Meinen Eltern

Im Text der vorliegenden Arbeit sind Personen und Personengruppen zum Zwecke einer besseren Lesbarkeit lediglich mit ihrer männlichen Form bezeichnet. Stets gilt dort die weibliche Form als impliziert, falls nicht ausdrücklich das Gegenteil angegeben ist.

Die Orthographie des Textes beruht auf dem zu Beginn seiner Entstehung geltenden amtlichen Regelwerk von 1996 gemäß der 21. Auflage des „Duden, Rechtschreibung der deutschen Sprache“ (1996).

Querverweise sind wie folgt: (► *Kapitel / Verweisziel__Seitenzahl*), Zitate als Verweise auf das Literaturverzeichnis in eckigen Klammern formatiert: [X].

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur renalen Glukoseausscheidung und -rückresorption als Funktionen der Blutglukosekonzentration bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Eine Kritik am Konzept der „Nierenschwelle“

I EINLEITUNG	1
1.1 Überblick zu Hintergründen, Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit	1
1.2 Details zu Hintergründen, Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit.....	3
1.2.1 Details zur allgemein akzeptierten Physiologie der renalen Glukosekonservierung mit ihrem Konzept der so genannten Nierenschwelle für Glukose	3
1.2.2 Details zu und Kritik an der Methodik der Grundlagenforschung zur renalen Glukosekonservierung	6
1.2.3 Details zum Phänomen der basalen Glukosurie	8
1.2.4 Details zur Datenlage bezüglich der „Nierenschwelle“ für Glukose	10
1.2.5 Detaillierte Kritik an den für „Nierenschwellen“-Bestimmungen benutzten Methoden.....	12
1.2.6 Details zum experimentellen Ansatz der vorliegenden Arbeit	14
2 METHODIK	17
2.1 Überblick zur Methodik	17
2.2 Studienablauf	17
2.2.1 Rechtliche Voraussetzungen für die Studiendurchführung	17
2.2.2 Ablauf der Voruntersuchung.....	18
2.2.3 Ablauf der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung	19
2.2.4 Ablauf der zweiten Glukose-Clamp-Untersuchung	20
2.2.5 Ablauf der Abschlussuntersuchung	20
2.3 Probandenauswahl	20
2.3.1 Daten der eingeschlossenen Probanden.....	20
2.3.2 Kriterien zum Einschluss von Probanden	21
2.3.3 Kriterien zum Ausschluss von Probanden	22
2.4 Angewandte Methoden.....	24
2.4.1 Methodik der Glukose-Clamp-Untersuchung	24
2.4.1.1 Prinzip einer Glukose-Clamp-Untersuchung	24
2.4.1.2 Durchführung der Glukose-Clamp-Untersuchung mittels Biostators.....	25
2.4.2 Methodik zur Untersuchung der renalen Glukosekonservierung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration.....	28
2.4.3 Methodik zur Bestimmung der Glukosekonzentration in Blut und Urin	30
2.4.3.1 Probengewinnung für die Bestimmung der Glukosekonzentration.....	30
2.4.3.2 Messung der Glukosekonzentration in Blut und Urin.....	31
2.4.3.3 Kontinuierliche Messung der Blutglukosekonzentration durch den Biostator	33
2.4.4 Methoden zur Gewährleistung der Probandensicherheit.....	33
2.4.5 Methoden der Datenberechnung und -auswertung	34
2.4.5.1 Datenauswertungsmethodik zur renalen Glukoseausscheidung	35
2.4.5.2 Datenauswertungsmethodik zur tubulären Glukoserückresorption	35
2.4.5.3 Datenauswertungsmethodik zur Simulation einer Glukose-„Nierenschwelle“	36
2.4.5.4 Datenauswertungsmethodik zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung.....	37
2.4.5.5 Methodik zur Erfassung unerwünschter Ereignisse.....	38
3 ERGEBNISSE	39
3.1 Ergebnisse zur renalen Glukoseausscheidung.....	39
3.1.1 Deskriptiv-statistische Ergebnisse bezüglich der Glukoseausscheidungsraten	39
3.1.2 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der renalen Glukoseausscheidung..	41
3.1.2.1 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der renalen Glukoseausscheidungsraten....	41
3.1.2.2 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der Uringlukosekonzentrationen.....	44

3.1.3 Ergebnisse der Korrelation von renaler Glukoseausscheidung und Blutglukosekonzentration.....	46
3.1.3.1 Ergebnisse der Korrelation von renaler Glukoseausscheidungsrate zur Blutglukosekonzentration.....	46
3.1.3.2 Ergebnisse der Korrelation von Uringlukosekonzentration zur Blutglukosekonzentration	47
3.1.4 Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration.....	49
3.1.4.1 Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration bei allen Probanden	49
3.1.4.2 Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration, differenziert nach Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“.....	50
3.1.4.3 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration	55
3.2 Ergebnisse zur tubulären Glukoserückresorption	57
3.2.1 Deskriptiv-statistische Ergebnisse bezüglich aller erhobenen tubulären Glukoserückresorptionsraten	57
3.2.2 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der tubulären Glukoserückresorption	58
3.2.3 Ergebnisse der Korrelation von tubulärer Glukoserückresorption und Blutglukosekonzentration	61
3.2.4 Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration.....	62
3.2.4.1 Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration bei allen Probanden	62
3.2.4.2 Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration, differenziert nach Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“.....	64
3.2.4.3 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration	69
3.2.4.4 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorp- tion und der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration	71
3.3 Ergebnisse zur simulierten Glukose-„Nierenschwelle“	72
3.3.1 Ergebnisse bezüglich Blut- und Uringlukosekonzentration	72
3.3.2 Ergebnisse der Simulation einer Glukose-„Nierenschwelle“	73
3.4 Ergebnisse zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung.....	75
3.4.1 Ergebnisse zur Qualität der Glukose-Clamp-Untersuchungen.....	75
3.4.1.1 Ergebnisse zur Quantifizierung der Variabilität der Blutglukosekonzentration innerhalb der Glukose-Clamp-Stufen.....	75
3.4.1.2 Ergebnisse zur Quantifizierung der Variabilität der Blutglukosekonzentration zwischen den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen eines Probanden	76
3.4.2 Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion	78
3.4.3 Ergebnisse bezüglich des Urinzeitvolumens	80
3.4.3.1 Deskriptiv-statistische Ergebnisse bezüglich der erhobenen Urinzeitvolumina	80
3.4.3.2 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität des Urinzeitvolumens	81
3.5 Ergebnisse bezüglich unerwünschter Ereignisse.....	84
4 DISKUSSION	85
4.1 Diskussion der Ergebnisse zur renalen Glukoseausscheidung	85
4.1.1 Diskussion der deskriptiv-statistischen Ergebnisse bezüglich der Glukoseausscheidungsraten	85
4.1.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der renalen Glukoseausscheidung	86
4.1.3 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation von renaler Glukoseausscheidung und Blutglukosekonzentration	90

4.1.3.1 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation von renaler Glukoseausscheidungsrate zur Blutglukosekonzentration	90
4.1.3.2 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation von Uringlukosekonzentration zur Blutglukosekonzentration	91
4.1.4 Diskussion der Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration	91
4.2 Diskussion der Ergebnisse zur tubulären Glukoserückresorption	95
4.2.1 Diskussion der deskriptiv-statistischen Ergebnisse bezüglich aller erhobenen tubulären Glukoserückresorptionsraten	95
4.2.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der tubulären Glukoserückresorption	97
4.2.3 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation von tubulärer Glukoserückresorption und Blutglukosekonzentration	98
4.2.4 Diskussion der Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung und der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration	98
4.2.4.1 Diskussion der Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration	98
4.2.4.2 Zusammenfassende Diskussion der relevanten Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption und der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration	100
4.3 Diskussion der Ergebnisse zur simulierten Glukose-„Nierenschwelle“	101
4.4 Diskussion der Ergebnisse zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung	103
4.4.1 Diskussion der Ergebnisse zur Qualität der Glukose-Clamp-Untersuchungen	103
4.4.1.1 Diskussion der Ergebnisse zur Quantifizierung der Variabilität der Blutglukosekonzentration innerhalb der Glukose-Clamp-Stufen	103
4.4.1.2 Diskussion der Ergebnisse zur Quantifizierung der Variabilität der Blutglukosekonzentration zwischen den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen eines Probanden	104
4.4.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion	104
4.4.3 Diskussion der Ergebnisse bezüglich des Urinzeitvolumens	105
4.4.3.1 Diskussion der deskriptiv-statistischen Ergebnisse bezüglich der erhobenen Urinzeitvolumina ...	105
4.4.3.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität des Urinzeitvolumens	107
4.5 Diskussion der Ergebnisse bezüglich unerwünschter Ereignisse	107
5 ZUSAMMENFASSUNG	109
6 LITERATUR	111
7 ANHANG: ERHOBENE DATEN	115
LEBENSLAUF	131
DANKSAGUNG	132
ZUSAMMENFASSUNG DES REFERENTEN	133

a	Jahr (<i>lat. annum</i>)
AE	(<i>Engl.</i>) adverse event – Begriff aus der Nomenklatur der GCP-Leitlinien für ein unerwünschtes Ereignis als mögliche Komplikation einer Studie
BGK	Blutglukosekonzentration
BMI	(<i>Engl.</i>) body mass index = (Körpermasse in kg) / (Körperlänge in m) ²
C	Clearance = zur vollständigen renalen Extraktion einer Substanz nötige Volumenflussrate der Nierendurchblutung
EKG	Elektrokardiogramm
G	Glukose
GCP	(<i>Engl.</i>) good clinical practice (► 2.2.1__17)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIR	Glukose-Infusionsrate
GLUT	(<i>Engl.</i>) glucose transporter (► 1.2.1__3)
h	Stunde (<i>lat. hora</i>)
HBs	Hepatitis-B-surface
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
I.E.	Internationale Einheit – Synonym: U
max.	maximal
Krea	Kreatinin
mg/dl	Milligramm pro Deziliter – Umrechnung für Glukose in Millimol pro Liter (mmol/l) mittels Division durch 18,018
min	Minute
MW	Mittelwert (arithmetisch)
p	Irrtumswahrscheinlichkeit eines Hypothesentests
Q _{1/3}	Q ₁ erstes, Q ₃ drittes Quartil (25. bzw. 75. Perzentil)
R ²	Bestimmtheitsmaß
rGA(R)	Renale Glukoseausscheidung(srate)
S	Serumkonzentration
SD	(<i>Engl.</i>) standard deviation = Standardabweichung
SGLT	(<i>Engl.</i>) sodium glucose co-transporter (► 1.2.1__3)
sGNS	Simulierte Glukose-„Nierenschwelle“
T _{(m)G}	(Maximale) tubuläre Transportrate für Glukose bzw. Glukoserückresorptionsrate
U	(<i>Engl.</i>) unit – Synonym: Internationale Einheit (I.E.)
UGK	Uringlukosekonzentration
UZV	Urinzeitvolumen

I Einleitung

I.1 Überblick zu Hintergründen, Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

Gängige Ansichten zur Physiologie der renalen Glukosekonservierung beim Menschen fußen auf der so genannten T_{mG} -Hypothese (T_{mG} : tubuläres Transportmaximum für Glukose) mit ihrem bekannten Modell der „Nierenschwelle“ für Glukose (♣ 1.2.1__3). Das „Nierenschwellen“-Konzept entstand in den dreißiger und vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts (♣ 1.2.2__6) und ist seither Generationen von Medizinern bekannt. Spätere Publikationen bestätigten die zugrunde liegende T_{mG} -Hypothese, nutzten sie und ergänzten sie mittels Entdeckung und Erforschung der Glukose-Transportmechanismen auf Zellebene (♣ 1.2.1__3). Dem gesichteten repräsentativen Teil der – aufgrund ihrer Fülle schwierig zu überblickenden – Literatur zufolge ist die ursprüngliche T_{mG} -Hypothese im Laufe der Jahrzehnte bis heute im Großen und Ganzen kaum modifiziert worden, obwohl sie auch des Öfteren zur Kritik stand (♣ 1.2.2__6).

Ihr zentrales Modell der „Nierenschwelle“ für Glukose basiert auf der Voraussetzung, dass bei „unterschwellig“ Blutglukosekonzentrationen produzierter Urin glukosefrei sei, weil die tubulären Transportmechanismen dann (wegen Unterschreitung ihrer Maximalkapazität, dem T_{mG}) für eine vollständige Rückresorption von Glukose aus dem Primärharn sorgten (♣ 1.2.1__3). Die älteste ermittelte Literaturstelle jedoch, in der das heute noch allgemein nur wenig bekannte Phänomen der basalen Glukosurie (Glukose im Harn des gesunden Menschen bei Euglykämie) beschrieben ist, stammt aus dem Jahre 1904. Seitdem wurde dieser zum „Nierenschwellen“-Modell diametrale Befund häufig bestätigt (♣ 1.2.3__8). Es ist zu vermuten, dass bestimmte, früher gebräuchliche Nachweismethoden, die die experimentelle Basis für die Erforschung der renalen Glukosekonservierung darstellten und denen Uringlukose in geringen Konzentrationen entging, zur fälschlichen „Detektion“ einer „Nierenschwelle“ für die Glukoseausscheidung geführt haben. Vor diesem Hintergrund stünde diese lediglich für eine Blutglukosekonzentration, bei der die Uringlukosekonzentration die untere Nachweisgrenze der verwendeten Methode überschritt (♣ 1.2.5__12).

Weitere Kritik an einem Teil der Literatur besteht darin, dass sie für die „Nierenschwelle“ für Glukose (und damit für die menschliche renale Glukosekonservierung) eine geringe interindividuelle Variabilität beschreibt, obwohl die Mehrzahl aktuellerer Originalarbeiten mit „Nierenschwellen“-Bestimmungen einen großen Schwankungsbereich angibt (► 1.2.4__10). – Darüber hinaus ist zu bemerken, dass diese Originalarbeiten (zusätzlich zur Unvereinbarkeit von „Nierenschwellen“-Modell und basaler Glukosurie) häufig noch weitere methodologische Schwächen aufwiesen: überwiegend keine präzise quantitative Uringlukosebestimmung, nicht standardisierte Algorithmen zum Ermitteln der „Nierenschwelle“, kein im wünschenswerten Sinne echter „steady state“ bezüglich der Blutglukosekonzentration (► 1.2.5__12).

Forschungen auf dem Gebiet der renalen Glukosekonservierung sind, aus weitergehenden Überlegungen folgernd, nicht unproblematisch: Lediglich auf Messwerten der Uringlukosekonzentration statt auf Glukoseausscheidungsraten basierende Studienergebnisse sind prinzipiell aufgrund ihrer Abhängigkeit vom Diureseausmaß nur beschränkt verwertbar. Der unter experimentellen Bedingungen meist notwendige Zustand der artifiziellen Wasserdurese (um regelmäßig in kurzen Zeitabständen ausreichende Urinmengen zur Analyse zu erhalten) ist bei der Erforschung der Beziehungen zwischen Blut- und Uringlukose aber häufig etabliert worden (► 1.2.4__10). Dieses Vorgehen hat vermutlich oft zu einer unkalkulierbar variablen Verdünnung der im Urin gelösten Glukose geführt (► 4.1.2__86, ► 4.1.4__91). – Auch wenn dagegen bei der Auswertung mit Ausscheidungsraten gearbeitet wird, ist eine Beeinflussung der renalen Glukosekonservierung durch Steigerung der Diurese mit Änderung des Hydratationszustandes des Organismus unumgänglich, da das tubuläre Transportmaximum für Glukose unter anderem von der Größe des Extrazellulärvolumens abhängig ist (► 1.2.2__6).

Die vorliegende Arbeit betrachtet die renale Glukoseausscheidung und tubuläre Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration bei Typ-2-Diabetikern – mit optimierter Methodik in Bezug auf die meisten der obigen Kritikpunkte – im Rahmen einer pharmakologischen Studie mit Hilfe von Daten, die ohne Einfluss einer Prüfsubstanz erhoben wurden: In mittels automatisierter Glukose-Clamp-Untersuchungen geschaffenen Blutglukose-„steady states“ erfolgte dabei die Bestimmung der Uringlukose quantitativ mit einem sensitiven Nachweisverfahren, welche die Berechnung der renalen Glukoseausschei-

dung und der tubulären Glukoserückresorption über Stoffmengen pro Zeiteinheit erlaubte. Mit Hilfe dieser Daten sollten Glukoseausscheidung und -rückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration charakterisiert werden (► 1.2.6__14). Wiederholungsuntersuchungen im Abstand von ein bis zwei Wochen ermöglichten dabei auch Aussagen über die intraindividuelle Variabilität dieser Parameter.

Trotz theoretisch geforderter Abkehr vom Modell der „Nierenschwelle“ für Glukose wurde mit Hilfe der Studienergebnisse zusätzlich eine virtuelle „Nierenschwelle“ simuliert. Hauptgrund für dieses Vorgehen war die sich im Prozess der Datenanalyse herausstellende Notwendigkeit, die Probanden anhand der Effektivität ihrer renalen Glukosekonservierungsmechanismen zu klassifizieren. Diese Klassifikation ermöglichte differenziertere mathematische, gruppenweise Beschreibungen des Verhältnisses zwischen Blutglukose einerseits und renaler Glukoseausscheidung sowie -reabsorption andererseits. Nebenprodukt dieser Bemühungen war es, die historischen und aktuelleren Ergebnisse zur Höhe der „Nierenschwelle“ für Glukose mit optimierter Methodik evaluieren zu können.

I.2 Details zu Hintergründen, Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

I.2.1 Details zur allgemein akzeptierten Physiologie der renalen Glukosekonservierung mit ihrem Konzept der so genannten Nierenschwelle für Glukose

Das aktuellen Auflagen namhafter Handbücher und Sammelwerke der Physiologie, Diabetologie, Inneren Medizin und Klinischen Chemie zu entnehmende Erklärungsmodell für den renalen Glukoseverlust bei Hyperglykämie ist bekannt als Konzept der so genannten Nierenschwelle für Glukose:

Das Epithel der proximalen Tubuli resorbiere die glomerulär unbehindert filtrierte Glukosemoleküle aus dem Ultrafiltrat zurück: Tubulusseits (d.h. apikal) geschehe dies im Kotrans-

port mit Natrium mittels einer SGLT¹ genannten Klasse von Symportern. Der Natriumtransport von tubulär nach intraepithelial erfolge entlang eines Gradienten, der von basolateral lokalisierten Natrium-Kalium-Austauschpumpen aufrechterhalten werde. Die apikal rückresorbierten Glukosemoleküle verließen die Epithelzellen nach intravasal mit Hilfe von in die basolaterale Membran integrierten Uniportern (GLUT² der Typen 1 und 2) [11, 12, 19, 31, 46].

Bei physiologischen Blutglukosekonzentrationen (BGK) werde Glukose aus dem glomerulären Ultrafiltrat vollständig resorbiert [11, 12, 19, 31, 37, 62]. Der Urin des Gesunden sei daher frei von Glukose [2, 3, 7, 19, 20, 30, 31, 37, 49, 65], woraus sich formal eine physiologische Glukose-Clearance ($C_G = \text{UZV} \cdot \text{UGK} / \text{BGK}$) von null ergebe [31] (UZV Urinzeitvolumen, UGK Uringlukosekonzentration).

Werde eine bestimmte Glukosekonzentration im Blut und damit auch im Ultrafiltrat – die sogenannte Nierenschwelle – überschritten, könne Glukose im Urin nachgewiesen werden [2, 3, 11, 12, 20, 31, 37, 65]. Dieses Phänomen sei Folge einer Kapazitätsüberschreitung der tubulären Glukoserückresorption, sobald unter weiter steigender Glukosekonzentration bei nach distal fortschreitender Rekrutierung letztlich alle SGLT des proximalen Tubulus mit maximaler Rate förderten [11, 12, 31].

Ein in physiologischen Publikationen häufiger reproduziertes Diagramm [11, 19, 31] soll das hypothetische Zusammenspiel von renaler Glukosefiltration, -resorption und -ausscheidung verdeutlichen (► *Abbildung 1__5*): Erstere und Letztere ließen sich experimentell bestimmen. Die tubuläre Glukoserückresorptionsrate (synonym: tubuläre Transportrate für Glukose, T_G) ergebe sich rechnerisch als Differenz der Glukosefiltrationsrate („Glukoselast“, Produkt aus glomerulärer Filtrationsrate und BGK) und der Glukoseausscheidungsrate ($\text{UZV} \cdot \text{UGK}$) [11, 12, 31]. In der Graphik entspreche sie dem jeweiligen, zur Abszisse rechtwinkligen Abstand zwischen den Kurven der Filtrations- und der Ausscheidungsrate. Sobald die Ausscheidung linear mit der Blutglukosekonzentration steige, habe die T_G einen Maximalwert erreicht, das

¹ SGLT = (*Engl.*) sodium **g**lukose co-transporter – Klasse von sekundär aktiven Transportern mit mindestens fünf beschriebenen Isoformen, davon im proximalen Tubulus vorkommend nur Typ 1 (hohe Affinität, niedrige Kapazität wegen Natrium-Glukose-Kotransports im stöchiometrischen 2:1-Verhältnis) und Typ 2 (niedrige Affinität, hohe Kapazität angesichts stöchiometrisch 1:1) [12, 31, 46, 67]

² GLUT = (*Engl.*) **g**lukose transporter – passiver Transport durch „erleichterte Diffusion“

so genannte tubuläre Transportmaximum für Glukose T_{mG} . Zur Würdigung dieses zentralen Begriffes wurden die geschilderten Vorstellungen über die renale Glukosekonservierung zusammenfassend als „ T_{mG} -Hypothese“ bezeichnet.

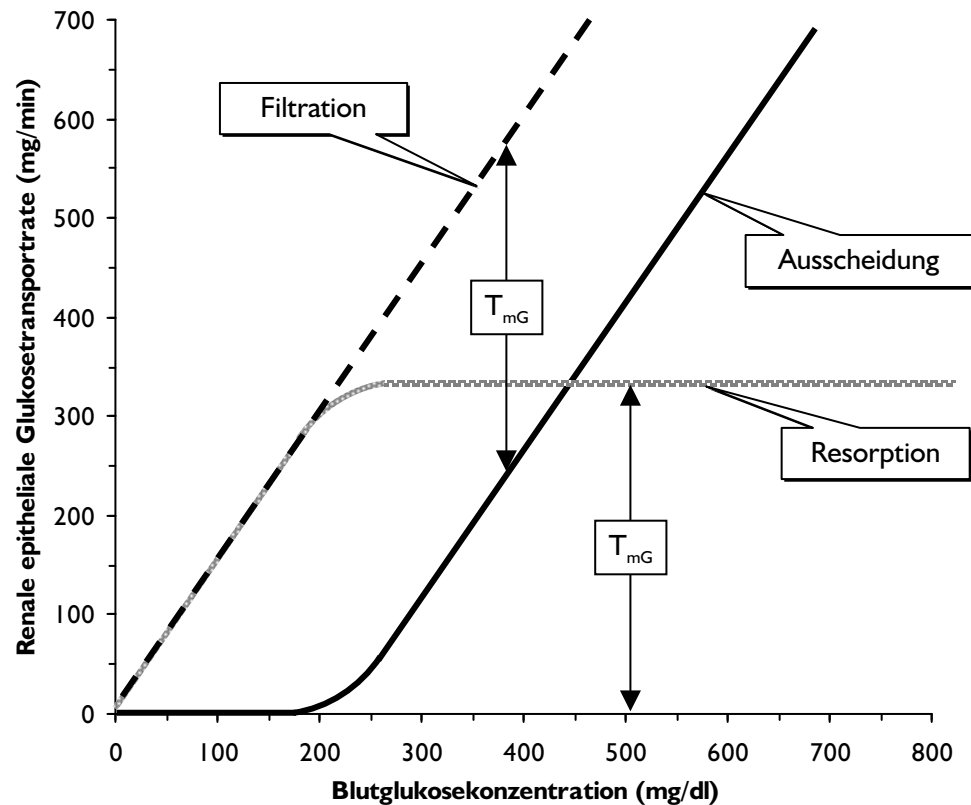


Abbildung 1: Wiedergabe einer die so genannte T_{mG} -Hypothese zusammenfassenden Graphik [11, 19, 31]. „Nierenschwelle“ bei 180 mg/dl, T_{mG} tubuläres Transportmaximum für Glukose.

Der verzögerte Anstieg der Ausscheidungskurve (nach Passieren der „Nierenschwelle“ von hier beispielhaft 180 mg/dl), bevor sie in ihren linearen Anteil übergehe, werde als „splay“ bezeichnet [11, 12, 14, 31, 36]. Die aus Filtration und Ausscheidung resultierende Resorptionskurve vollziehe diese Verzögerung bei Annäherung an ihren Maximalwert – das T_{mG} – nach. Das Phänomen des „splay“ stehe im Gegensatz zum theoretisch zu fordernden scharf abgewinkelten Verlauf des Graphen. Eine mögliche Erklärung sei eine mit unterschiedlichen Längen proximaler Tubuli verbundene Nephronheterogenität mit der Konsequenz, dass bei Blutglukosekonzentrationen im Bereich des „splay“ kürzeren Tubuli bereits Glukosemoleküle entgingen, während längere „ihr“ T_{mG} noch nicht erreicht hätten [11, 31, 59].

I.2.2 Details zu und Kritik an der Methodik der Grundlagenforschung zur renalen Glukosekonservierung

Die im vorangehenden Abschnitt dargestellte T_{mG} -Hypothese (► 1.2.1___3) entstand aus fundamentalen tierexperimentellen Studien zur renalen Glukosekonservierung in den dreißiger und vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts durch die Physiologen Smith [4, 9, 10, 14] und Shannon [4, 11, 12, 53, 60] mit Kollegen. Cushny hatte hierzu 1917 mit seiner Theorie über das Prinzip von Filtration und Reabsorption in der Säugetierrnere den Grundstein gelegt [11, 12]. Anhand der in Untersuchungen beim Hund gewonnenen Erkenntnisse wurde das tubuläre Transportmaximum für Glukose – T_{mG} – durch Shannon als Begriff geprägt, experimentell bestimmt [60] und von Smith 1943 beim Menschen auf $375 \pm 79,7$ mg/min (MW $\pm$ SD) für Männer und $303 \pm 55,3$ mg/min für Frauen quantifiziert [4, 9, 14]. Die ursprünglichen Werte oder Angaben in diesen Größenordnungen wurden in der späteren Literatur häufig genannt [4, 5, 11, 22, 31, 33, 58] und sind auch den aktuelleren Publikationen zu entnehmen [11, 31, 33]. Die wenigen Untersuchungen mit Neubestimmung des T_{mG} kamen mit einer eruierten Ausnahme (siehe unten) zu ähnlichen Ergebnissen, so zum Beispiel Brod im Jahre 1964 (361 ± 82 mg/min) [4], McPhaul und Simonaitis 1968 (325 ± 36 mg/min) [4, 5] oder Mogensen im Jahre 1971 (352 ± 64 mg/min bei gesunden jungen Männern und 419 ± 50 mg/min bei jungen männlichen Typ-1-Diabetikern) [47].

Anfang der 1970er Jahre entdeckten Davison und Cheyne methodologische Unzulänglichkeiten in Smiths damals etwa 30 Jahre alten Basisarbeiten: Es habe sich gezeigt, dass die sowohl in den 1930er und 1940er Jahren favorisierten als auch noch zu Zeiten der Untersuchungen Davisons und Cheynes häufig in Laboratorien angewandten Kupferreduktionsmethoden zur exakten quantitativen Glukosebestimmung ungeeignet gewesen seien. Ursprünglich zur Messung der Blutglukosekonzentration verwendet, sei die Bestimmungsmethode nach Tests mit Glukose in mit Kreatinin und Harnsäure versetztem destilliertem Wasser durch den Biochemiker Benedict 1911 auf die Verwendung im Urin übertragen worden. Ein bis weit in die 1920er Jahre andauernder, eher von Eitelkeiten als von Wissenschaftlichkeit getriebener Wettstreit zwischen Benedict einerseits sowie seinen Kontrahenten Folin und Wu andererseits habe im Wesentlichen lediglich zahlreiche Modifikationen der

ursprünglichen Methode hervorgebracht. Offensichtlich sei hiermit jedoch im Vergleich zu modernen enzymatischen Verfahren (das heißt mittels Glukoseoxidase und Hexokinase) der Glukosegehalt des Blutes im Mittel über 10 Prozent zu hoch und der des Urins durchschnittlich mehr als 20 Prozent zu niedrig bestimmt worden. Davison und Cheyne schlossen aus der Kombination dieser systematischen Fehler, dass die Fähigkeit der menschlichen Niere zur Glukosereabsorption überschätzt worden sei. Sie selbst bestimmten die maximale tubuläre Glukoserückresorptionsrate bei nicht schwangeren, gesunden Frauen mittels Glukoseoxidase und Hexokinase einerseits sowie durch eine klassische Kupferreduktionsmethode nach Folin und Wu andererseits. Mit den ersteren, modernen Nachweisverfahren ergaben sich signifikant niedrigere als die etwa 30 Jahre zuvor bestimmten T_{mG} -Werte, welche sich aber mittels Kupferreduktion reproduzieren ließen [9, 10]. Eine wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der von den Autoren geäußerten Kritik oder eine weitere Revision der Ergebnisse Smiths konnte in der Folgeliteratur nicht ausgemacht werden.

Nicht nur die klassische, möglicherweise zu hohe Quantifizierung des tubulären Transportmaximums für Glukose bot Anlass zur Kritik. Auch die T_{mG} -Hypothese selbst in ihrer ursprünglichen Form wurde attackiert. Deren Begründer hatten beispielsweise eine zahlenmäßige Konstanz und Reproduzierbarkeit des T_{mG} postuliert [60]. Zum Beispiel sollte bedeutungslos sein, wodurch eine Vergrößerung der Glukoselast (in jeweils gleichem Umfang) erreicht werde – sei es durch eine erhöhte Glukosekonzentration in der Tubulusflüssigkeit oder mittels einer Volumenzunahme der Tubulusflüssigkeit bei gleichbleibender Glukosekonzentration: stets werde Glukose bis zum „unveränderlichen“ T_{mG} restlos resorbiert [53]. Das Postulat der T_{mG} -Konstanz als Bestandteil der Hypothese wurde jedoch widerlegt durch den Nachweis der Abhängigkeit des T_{mG} von der glomerulären Filtrationsrate [4, 5, 11, 12, 31, 39, 47, 53, 64], von der intratubulären Flussrate bzw. der Kontaktzeit von Tubulusflüssigkeit und Epithel [4, 11, 53], von der Transporterdichte als Funktion des Tubulusradius [11] sowie vom Extrazellulärvolumen bzw. von der Natriumkonzentration der Tubulusflüssigkeit [4, 5, 11, 14].

Bei Herabsetzung der GFR beispielsweise sei ein niedrigeres T_{mG} zu beobachten. Dieser Umstand zeige sich in der Glukosetitrationskurve (► *Abbildung 1__5*) durch einen spitzeren Winkel des Filtrationsgraphen und folglich auch des linearen Teils der Ausscheidungskurve

mit der Abszisse, wodurch sich der maximale vertikale Abstand der beiden Graphen (das T_{mG}) verringere und der Bereich des „splay“ (► 1.2.1__3) verbreitere [11, 12, 31].

I.2.3 Details zum Phänomen der basalen Glukosurie

Zentrales Postulat der so genannten T_{mG} -Hypothese – der Basis der weithin akzeptierten Physiologie der renalen Glukosekonservierung – ist die Existenz einer „Nierenschwelle“ für Glukose. Letztere setzt getreu der Hypothese die Glukosefreiheit „unterschwellig“ produzierten Urins voraus. Erst oberhalb einer hyperglykämischen Blutglukosekonzentration, die als „Nierenschwelle“ für Glukose bezeichnet wird, komme es demnach zur messbaren renalen Glukoseausscheidung (► 1.2.1__3).

Allgemein nur wenig bekannt ist allerdings ein dazu im Konflikt stehendes Phänomen: die spontane, basale (synonym: physiologische) Glukosurie des Gesunden bei Euglykämie.

Dieses Phänomen wurde nur vereinzelt in Handbüchern der Physiologie und der Diabetologie beschrieben [12, 17, 28, 40]. Weitaus häufiger ist in solcher Literatur stattdessen der Hinweis zu finden, dass im Urin des Nichtdiabetikers (bzw. jedes Individuums mit „unterschwelligen“ Blutglukosekonzentrationen) keine Glukose nachweisbar sei [2, 3, 7, 19, 20, 30, 31, 37, 49, 65]. Zum Teil finden sich beide konträren Aussagen in verschiedenen Kapiteln ein und desselben Sammelwerks [28 vs. 2–7–49, 40 vs. 3–30, 17 vs. 37]. In einigen Lehrbüchern der Klinischen Chemie wurde die normale renale Glukoseausscheidung des gesunden Menschen bei Euglykämie ebenfalls erwähnt [38, 43, 62].

Der begrenzte Bekanntheitsgrad dieses Faktums verwundert angesichts der zahlreichen in der wissenschaftlichen Literatur auffindbaren Berichte über die basale Glukosurie [1, 5, 10, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 34, 35, 41, 44, 50, 52, 53, 57, 61], die mindestens bis in das Jahr 1904 zurückreichen [41]. Im Übrigen hatten auch die Biochemiker Folin 1915 [16] und Benedict im Jahre 1918 [1] das Phänomen der basalen Glukosurie beschrieben. Die Publikationen dieser beiden Kontrahenten im Wettstreit um die Verbesserung von Kupferreduktionsmethoden zur Glukosebestimmung sollten auch Smith bekannt gewesen sein, der deren Glukosenachweisverfahren später für die Basisarbeiten zur T_{mG} -Hypothese genutzt hat (► 1.2.2__6).

Über das Ausmaß der physiologischen renalen Glukoseausscheidung im Sinne von Menge pro Zeiteinheit bzw. Konzentration herrscht allerdings keineswegs Einigkeit:

So bezifferten einige Autoren die tägliche Ausscheidungsmenge auf bis zu 75 [12], 85 [22], 93 [15], 200 [43], 30 bis 300 mg [5], 500 [28] oder 750 mg Glukose [41].

Zusätzlich wurden mit verschiedenen Bestimmungsmethoden erfasste Mittelwerte bzw. Mediane und Bereiche für die physiologische Uringlukosekonzentration (UGK) unter Euglykämie angegeben (wobei ein möglicher variabler Verdünnungseffekt durch unterschiedliche Diureseausmaße zu bedenken ist ▶ 1.1__1):

Tabelle 1: Originalarbeiten mit Quantifizierung der basalen Glukosurie

UGK (mg/dl) Methode	Stichproben-Charakteristika
5,0 ± 2,3 (normal bis 10)	GOD Maximal 60-jährige organisch Gesunde, nüchtern [50]
6,9 ± 2,9	GOD Arteriosklerotische Nichtdiabetiker >21 a, nüchtern [50]
1–15 in 91 % d.F.	GOD 16- bis 65-Jährige, 1-2 h postprandial [15]
Männer 7,6 [#] (max 22,8) Frauen 7,1 [#] (max. 23,6)	HK Nichtdiabetiker, mittleres Alter 44,5 a, Morgenurin, nüchtern [23]
2–20 in 96 % d.F.	HK 16- bis 65-Jährige, nüchtern [57]
6,5 (max. 87) (1–15 in 85 % d.F.)	GOD / HK Nichtdiabetiker, 25- bis 65-jährig, Morgenurin [22]
7,5 (max. 30)	HK Nichtdiabetiker [52]
16,9 ± 7,6 (5,9–32,0 in 95 % d.F.)	k.A. Gesunde 18- bis 48-Jährige, unabhängig vom prandialen Status [35]
Frauen 14,2 ± 8,5 (4,0–29,0 in 94 % d.F.)	k.A. Gesunde 51- bis 70-Jährige, Spontanurin [21]
Männer 25,0 ± 9,5 (5,0–35,0 in 94 % d.F.)	k.A. Gesunde 51- bis 70-Jährige, Spontanurin [21]
11,9 ± 8,5 (1,1–40,0 in 95 % d.F.)	k.A. Gesunde 51- bis 72-Jährige, unabhängig vom prandialen Status [34]
36,5 ± 12,1 (12,0–61,0 in 94 % d.F.)	k.A. Gesunde 1- bis 50-Jährige, Spontanurin [21]

Angaben als MW±SD, bis auf: [#] Median

GOD Glukoseoxidase | HK Hexokinase | „d.F.“ der Fälle | „k.A.“ keine Angaben

In der Literatur sind vereinzelt Hypothesen für die Ursache des Phänomens der physiologischen Glukosurie zu finden:

Zum einen wurde – angesichts des Fehlens spezifischer epithelialer Transporter im distalen

Konvolut – eine distal-tubulär lokalisierte epitheliale Leckage bzw. passive Diffusion diskutiert, worüber Glukose nach vollständiger Resorption in den Harn zurückgelange [5, 12].

Des Weiteren gab es die Überlegung, dass die tubulären Transportsysteme die Glukosekonzentration der Tubulusflüssigkeit nur bis zu einem definierten Minimum reduzieren könnten. Rohde und Deetjen äußerten diese Vermutung 1968 anhand ihrer Mikropunktionsanalysen an Rattennephronen, die einen monoton fallenden Verlauf der Glukosekonzentration über die gesamte Tubulusstrecke bis zu einem Minimalwert zeigten [53]; denselben Befund konnte auch eine Gruppe um Frohnert 1970 erheben [18].

I.2.4 Details zur Datenlage bezüglich der „Nierenschwelle“ für Glukose

In der Nomenklatur der T_{mG} -Hypothese markiert die „Nierenschwelle“ für Glukose eine hyperglykämische Blutglukosekonzentration, oberhalb deren Glukose über den Urin ausgeschieden werde (► 1.2.1__3).

Abgesehen davon, dass das „Nierenschwellen“-Prinzip in dieser Form angesichts des Faktums der basalen Glukosurie (► 1.2.3__8) nicht aufrechterhalten werden kann, erweckt die Lektüre einschlägiger Handbücher häufig den Eindruck, die „Nierenschwelle“ besitze einen engen interindividuellen Schwankungsbereich: Es finden sich Angaben wie 150 bis 180 [17, 20, 38, 40], 160 bis 180 [62] und 180 mg/dl [19, 37, 65]. Seltener wird mit 140 bis 200 [49] oder 180 bis 240 mg/dl [3] ein etwas weiter gefasster Bereich genannt bzw. findet sich der Hinweis, dass die „Nierenschwelle“ mit dem Alter [17, 40, 65] sowie mit zunehmender Dauer einer Erkrankung an Diabetes mellitus [38, 65] steige, in der Schwangerschaft sinke [17, 40] und abhängig von der Nierenfunktion sei [65].

Die Datenbasis für die angegebenen „Nierenschwellen“-Wertebereiche erscheint vergleichsweise schmal: In der Literatur war nur eine begrenzte Zahl an Originalarbeiten seit Beginn der 1960er Jahre auffindbar, in denen Nierenschwellenbestimmungen durchgeführt worden waren (in dieser Zeit waren enzymatische Glukosebestimmungsverfahren zur Detektion geringer Konzentrationen im Urin bereits verfügbar). Hinzu kommt, dass deren Ergebnisse zum Teil erhebliche Schwankungsbereiche aufweisen.

Es fanden sich drei Studien älteren (bis 1973) und vier Arbeiten jüngeren Datums (ab 1980):

- $178,4 \pm 4,5$ mg/dl (fünf Stoffwechselgesunde) und $198,8 \pm 2,75$ mg/dl (116 Diabetiker) – keine Angabe zu Spannweiten – subkutane Insulingabe bei „Glukosurie“ und Bestimmung der „Nierenschwelle“ als Mittelwert beider am Umschlag von „Glukosurie“ zum „fehlenden Nachweis“ von Uringlukose beteiligter (halbstündlich bestimmter) Blutglukosekonzentrationen – Zufuhr von 1,5 Litern Tee „innerhalb der ersten Stunde“ – unvollständige Angaben zu Glukose-Nachweismethoden [48],
- 130 bis 305 mg/dl (Nichtdiabetiker) – keine Angabe von Lage- oder Streuungsparametern – Schätzung der „Nierenschwelle“ im Rahmen oraler Glukosetoleranztests mit paralleler Bestimmung von Blutglukosekonzentration (mittels einer Reduktionsmethode) und „Glukosurie“ mit Hilfe von Teststreifen, die ein Überschreiten einer Uringlukosekonzentration von 100 mg/dl anzeigten – keine Angaben zur Flüssigkeitszufuhr während der Untersuchungen [6],
- 40 bis 300 mg/dl, durchschnittlich 152 mg/dl (155 Nichtdiabetiker), und 60 bis 485 mg/dl, durchschnittlich 225 mg/dl (1835 Diabetiker) – Berechnung eines „Blutzuckergrenzwertes“ als „Nierenschwellen“-Äquivalent mittels zwar dokumentierter Algorithmen jedoch unklarer Herkunft – enzymatische Blutglukose- und polarimetrische Uringlukosebestimmung (Uringlukosekonzentrationen unter 0,3 %, d.h. unter 300 mg/dl, wurden „wegen der Fehlermöglichkeit bei kleinen Konzentrationen“ nicht ausgewertet) – Zufuhr von einer Tasse Tee pro Stunde (Versuchsdauer vier Stunden), durchschnittliche Diurese 70 ml/h [68, 69].

In den jüngeren gefundenen Studien wurde die „Nierenschwelle“ für Glukose wie folgt quantifiziert:

- 54 bis 180 mg/dl, im Mittel 130 mg/dl (65 insulintherapierte Diabetiker) – „Nierenschwelle“ für Glukose als mittlere Blutglukosekonzentration zweier aufeinander folgender Messungen (mit einer geringeren Differenz als 55 mg/dl), mit denen im Harn mittels Teststreifen der Umschlag von „negativem“ Glukosenachweis auf eine Konzentration von 0,1 oder 0,25 % (entsprechend 100 bzw. 250 mg/dl) erfolgte – Erhebung der Daten durch die Probanden selbst zu Hause – keine Angaben zur Flüssigkeitszufuhr während der Untersuchungen [66],

- 108 bis 257 mg/dl, durchschnittlich 180 mg/dl (23 Typ-1-Diabetiker) – intravenöse Insulingabe bis zur „Aglukosurie“ (Nachweisgrenze der dabei eingesetzten Glukoseoxidasemethode: 10 mg/dl) und nachfolgende Glukoseinfusion mit dem Ziel eines Blutglukosekonzentrationsanstiegs von ca. 20 mg/dl/20 min mit 20-minütlichen Uringlukosebestimmungen und 10-minütlichen Blutglukosebestimmungen – „Nierenschwelle“ definiert als Blutglukosekonzentration mit Überschreiten einer Uringlukosekonzentration von 10 mg/dl – Flüssigkeitszufuhr: 1000 ml Leitungswasser in der Stunde vor und 100 bis 200 ml pro 20 Minuten während der Untersuchungen [36],
- 153 bis 234 mg/dl, im Mittel 193 ± 9 mg/dl (acht Typ-1-Diabetiker) – 30-minütliche Blut- bzw. Uringlukosebestimmungen (mittels Glukoseoxidase-Trockenreagens bzw. Glukoseoxidase-basierten Urinteststreifen ohne Angabe der Nachweisgrenze): bei „glukosefreiem“ Urin Steigerung der Blutglukosekonzentration mittels Kohlenhydratmahlzeit bzw. Insulinpause, bei „glukosehaltigem“ Urin Insulingabe, körperliche Aktivität oder Fasten – „Nierenschwelle“ entsprach dem Mittelwert der beiden am Urin-„Umschlag“ beteiligten Blutglukosekonzentrationen – Flüssigkeitszufuhr: über drei bis sechs Stunden 0,75 bis 1,5 Liter Mineralwasser oder Kräutertee [45],
- 112 bis 222 mg/dl, median 185 mg/dl (18 Typ-2-Diabetiker) – Glukoseinfusion (teilweise nach vorheriger Insulingabe) ausgehend von unter 145 mg/dl und „glukosefreiem“ Urin (Teststreifen ohne Angabe der Nachweisgrenze) mit je zweistündigem Halten der Blutglukosekonzentration zwischen ca. 145 und 180 mg/dl, 181 und 216 mg/dl sowie zwischen 217 und 252 mg/dl – „Nierenschwellen“-Kalkulation durch lineare Regression von Urin- zu Blutglukosekonzentration – Flüssigkeitszufuhr: 1500 bis 2000 ml Leitungswasser und Infusion von physiologischer Kochsalzlösung mit 300 ml/h [54].

Eine Methodenkritik findet sich im folgenden Abschnitt.

I.2.5 Detaillierte Kritik an den für „Nierenschwellen“-Bestimmungen benutzten Methoden

Der Widerspruch des „Nierenschwellen“-Prinzips zu der vor mehr als einem Jahrhundert erstmalig und danach vielfach beschriebenen physiologischen Glukosurie des euglykämischen

schen menschlichen Organismus (► 1.2.3__8) wurde in keiner der sieben ermittelten und oben skizzierten Originalarbeiten mit „Nierenschwellen“-Bestimmung erwähnt (► 1.2.4__10).

Die eingesetzten Uringlukose-Nachweismethoden waren nur in einer Studie so sensitiv, dass die basale Glukosurie hätte erfasst werden können. Aber auch dort konnte erstaunlicherweise bei jedem Probanden bis zur „Aglukosurie“ intravenös Insulin verabreicht werden, wobei – wie dort zumindest für ein Experiment exemplarisch graphisch dargestellt – bei weitem keine Hypoglykämie erforderlich war, sondern eine Blutglukosekonzentration um 140 mg/dl bestand [36]. Von den verbleibenden sechs Studien war in vieren Gebrauch von Harnteststreifen gemacht worden [6, 45, 54, 66], deren Nachweisgrenzen meist unzureichend dokumentiert war, aber wahrscheinlich deutlich über dem Niveau der basalen Glukosurie lagen, und die zudem aufgrund der Subjektivität beim Ablesen (mittels Unterscheidung von Farbschattierungen) bekanntermaßen eine gewisse Fehlerträchtigkeit aufweisen. Bei einer weiteren Arbeit war eine polarimetrische Methode benutzt worden, die unterhalb von 300 mg/dl keine genauen Messwerte liefern konnte [68, 69]. Das Nachweisverfahren der verbleibenden Studie war nur unzureichend beschrieben [48].

Die obigen Ausführungen zusammenfassend, muss der Verdacht geäußert werden, dass die überwiegend zum Uringlukose-Nachweis favorisierten Methoden im niedrigen Konzentrationsbereich zu falsch-negativen Ergebnissen geführt haben, weshalb es zum scheinbaren Nachweis einer Schwellengrenze der renalen Glukoseausscheidung kam, die man als „Nierenschwelle“ für Glukose bezeichnet hat. Diese wurde demnach wahrscheinlich als eine die Unterschreitung der unteren Nachweisgrenze der benutzten Uringlukose-Bestimmungsmethode jeweils begleitende Blutglukosekonzentration – und nicht durch einen „glukosefreien“ Harn – ermittelt.

Die Volumenzufuhr während der „Nierenschwellen“-Bestimmungen war meist hoch, um die planmäßige Gewinnung von Urin innerhalb kurzer Zeitintervalle in ausreichenden Mengen zu gewährleisten: Mit Hilfe der Angaben zur Methodik konnten zugeführte Flüssigkeitsmengen von ungefähr 500 bis 600 ml/h [54], von wahrscheinlich um 250 ml/h [45], von mindestens 300 bis 600 ml/h (wegen des Fehlens exakter Angaben bei einer beispielhaft angenommenen Versuchsdauer von drei Stunden eher mindestens 550 bis 850 ml/h) [36], von etwa

150 ml/h [68, 69] und von bis zu 1500 ml/h (kein Minimalwert wegen fehlender Angaben [48] mehr oder weniger genau errechnet werden, wobei zwei Arbeiten aufgrund nicht erwähnter Zufuhrdaten unberücksichtigt bleiben mussten [6, 66]. Der mögliche (variable) Verdünnungseffekt auf die im Urin gelöste Glukose findet sich oben thematisiert (► 1.1__1) und auch unten diskutiert (► 4.1.2__86, ► 4.1.4__91).

Bei den meisten Originalarbeiten waren punktuelle Glukosebestimmungen parallel in Blut und Harn vorgenommen und „Nierenschwellen“ durch Mittelung von Blutglukosekonzentrationen über größere zeitliche Abstände ermittelt worden [6, 45, 48, 66, 68, 69]. Einen Standardalgorithmus gab es hierfür nicht. In jeder Studie wurden offensichtlich neue Kriterien für die „Nierenschwellen“-Detektion geschaffen.

Ideal für die möglichst exakte Beschreibung der Beziehung zwischen renaler Glukosebelastung und -ausscheidung wäre aber eine über längere Zeit konstante Blutglukosekonzentration, ein so genannter „steady state“. Dieser Anforderung kamen allenfalls zwei der sieben Studien ansatzweise nahe: in beiden wurde Glukose intravenös verabreicht, einmal um die (zehnminütlich bestimmte) Blutglukosekonzentration alle 20 Minuten um 20 mg/dl zu steigern [36], im anderen Fall zum Halten der Blutglukosekonzentration innerhalb dreier 35 mg/dl umfassender Bereiche [54]. In der ersten Arbeit sind jedoch keinerlei Angaben darüber zu finden, ob und mit welcher Variabilität diese strengen Vorgaben letztendlich erreicht wurden. In der zweiten Studie mit ebenfalls 10-minütlicher Messung der Blutglukosekonzentration und zweistündigen Phasen, in denen die Blutglukosekonzentration zwischen 145 und 180 bzw. 181 und 216 bzw. 217 und 252 mg/dl gehalten werden sollte, wurden diese Vorgaben offenbar im Großen und Ganzen eingehalten. Jedoch war auch der mit 35 mg/dl bemerkenswert breite Konzentrationsbereich jeweils meist vollständig ausgeschöpft worden, so dass „steady states“ im strengen Sinne möglicherweise nicht erreicht worden sind.

I.2.6 Details zum experimentellen Ansatz der vorliegenden Arbeit

Aus den obigen Erörterungen ergeben sich folgende theoretische Anforderungen für die Konzeption einer Studie, die sich mit der Glukoseausscheidung über die Nieren befasst:

- Möglichst hohe Konstanz der Blutglukosekonzentration („steady state“)
(► 1.1__1, 1.2.4__10, 1.2.5__12),
- Möglichst hohe Sensitivität und Präzision der Nachweisverfahren für Glukose in Blut und Urin (► 1.1__1, 1.2.2__6, 1.2.4__10, 1.2.5__12),
- Quantifizierung der renalen Glukoseausscheidung bzw. tubulären Glukoserückresorption über Stoffmengen pro Zeit (statt über Stoffkonzentrationen) (► 1.1__1),
- Zufuhr interindividuell identischer Flüssigkeitsmengen unter Verzicht auf unphysiologisch hohe Volumina (► 1.1__1, 1.2.4__10, 1.2.5__12),
- Beachtung des Phänomens der basalen Glukosurie (► 1.1__1, 1.2.3__8, 1.2.5__12).

Gelegenheit zur Untersuchung der renalen Glukoseausscheidung (und damit auch der hieraus kalkulierbaren tubulären Glukosereabsorption) in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration mit Würdigung der Mehrzahl der oben genannten Anforderungen ergab sich bei der Durchführung einer pharmakologischen Studie: Eine glukosurisch wirkende Substanz, deren Anwendung als orales Antidiabetikum geplant war, sollte hinsichtlich des Ausmaßes ihres die renale Glukoseausscheidung steigernden und damit blutglukosesenkenden Effektes während Glukose-Clamp-Untersuchungen mittels Biostators (► 2.4.1.1__24) bei Typ-2-Diabetikern klinisch geprüft werden. Das Studienprotokoll eröffnete die Möglichkeit, die renale Glukosekonservierung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration ohne Einfluss der Prüfsubstanz bei 22 Probanden wiederholt zu untersuchen. Der unter Blutglukose-„steady state“-Bedingungen produzierte Urin wurde mittels einer sensitiven enzymatischen Methode quantitativ auf Glukose untersucht. Ferner wurden die renale Ausscheidung und die tubuläre Rückresorption von Glukose als transportierte Stoffmengen pro Zeiteinheit erfasst (► 2__17ff.).

Konsequenz der Erörterungen über die „Nierenschwelle“ für Glukose in den vorigen Abschnitten ist es, diese in der gemeinhin bekannten Definition als die hyperglykämische Blutglukosekonzentration, oberhalb deren Glukose über den Urin ausgeschieden wird, zu verwerfen: Denn Glukose ist in geringen Konzentrationen auch bei Euglykämie stets im menschlichen Harn vorhanden (► 1.2.3__8).

Dennoch wurde mit Hilfe der Studiendaten in der vorliegenden Arbeit eine virtuelle „Nierenschwelle“ für Glukose simuliert (und zwar als Blutglukosekonzentration, deren begleitende Uringlukosekonzentration eine Grenze von 50 mg/dl erreichte oder soeben unterschritt): Denn das Probandenkollektiv stellte sich im Laufe der Datenanalyse bezüglich des Ausmaßes der renalen Glukosekonservierung als heterogen heraus (► 3__39ff.); offenbar verfügten manche Individuen über sehr effektive, andere über weniger leistungsfähige Rückresorptionsmechanismen. Die simulierte Glukose-„Nierenschwelle“ (sGNS) diente daher der Klassifizierung der Probanden nach der Effektivität ihrer renalen Glukosekonservierungsmechanismen, um innerhalb der so entstandenen Gruppen engere mathematische Beziehungen zwischen Blutglukosekonzentration und Glukoseausscheidung sowie -reabsorption als in der Gesamtheit aller Studienteilnehmer zu erkennen.

Naheliegend, jedoch außerhalb des Fokus dieser Arbeit, wäre ferner eine mögliche Modifikation der Definition der „Nierenschwelle“ als eine Blutglukosekonzentration, mit der eine über das Maß der basalen Glukosurie hinausgehende renale Glukoseausscheidung aufträte. Angesichts des vergleichsweise großen zahlenmäßigen Bereichs von Literaturangaben bezüglich des Umfangs der physiologischen Glukosurie (► Tabelle 1__9) ist der Versuch einer Grenzziehung jedoch schwierig, wobei die hier gewählte Grenzkonzentration von 50 mg/dl einen akzeptablen Kompromiss darstellt.

2 Methodik

2.1 Überblick zur Methodik

Die Studienteilnahme bestand aus vier Visiten: Mit Hilfe der Voruntersuchungen (▶ 2.2.2__18) wurden die Probanden ausgewählt (▶ 2.3__20). Die anschließenden beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen (▶ 2.2.3__19, ▶ 2.2.4__20) im Abstand von sieben bis 14 Tagen dienten der eigentlichen Versuchsdurchführung. Am vierten Termin erfolgte die Abschlussuntersuchung (▶ 2.2.5__20), die unter anderem der Probandensicherheit diente (▶ 2.4.4__33).

Grundlegend für die Methodik der Glukose-Clamp-Untersuchung (▶ 2.4.1__24) sowie für die darauf basierenden Untersuchungen zur renalen Glukosekonservierung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration (▶ 2.4.2__28) war die Bestimmung der Glukosekonzentration in Blut und Urin (▶ 2.4.3__30).

Die Auswertung der Daten (▶ 2.4.5__34) aus den Glukose-Clamp-Versuchen erfolgte zum Zwecke der Berechnung der renalen Glukoseausscheidung (▶ 2.4.5.1__35), der tubulären Glukoserückresorption (▶ 2.4.5.2__35) und der Quantifizierung der simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (▶ 2.4.5.3__36). Parameter zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung (▶ 2.4.5.4__37) und die Erfassung unerwünschter Ereignisse (▶ 2.4.5.5__38) komplettierten die Ergebnisse.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Rechtliche Voraussetzungen für die Studiendurchführung

Alle Teilnehmer mussten nach ausführlicher Aufklärung im Vorfeld der Untersuchungen (▶ 2.2.2__18) ihr Einverständnis schriftlich bekunden.

Die Durchführung der Studie erfolgte in Einklang mit den europäischen Richtlinien zur guten klinischen Praxis (good clinical practice, GCP) der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human

Use), gemäß der revidierten Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki und der ärztlichen Berufsordnung sowie nach geltendem Bundes- und Landesrecht. Vor Beginn der Untersuchungen hatte die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein ein positives Votum für die Durchführung der Studie erteilt.

2.2.2 Ablauf der Voruntersuchung

Teilnahmewillige Typ-2-Diabetiker wurden innerhalb der 14 Tage vor ihrem möglichen ersten Studientag zu Screening-Untersuchungen eingeladen.

Bei Personen, die alle Einschlusskriterien (▶ 2.3.2__21) erfüllten, erfolgte mittels ärztlicher Erhebung der Krankengeschichte und körperlicher Untersuchung die Prüfung auf Vorhandensein von Ausschlusskriterien (▶ 2.3.3__22). Zu diesem Zweck wurden zusätzlich sowohl Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Atemalkoholkonzentration, Körperlänge sowie Körpergewicht gemessen und ein 12-Kanal-EKG angefertigt als auch folgende Laboruntersuchungen vorgenommen:

- Blut wurde entnommen zur Bestimmung
 - der Nüchtern-Blutglukosekonzentration (▶ 2.4.3.2__31), wobei für einen vorherigen Konsum kalorienhaltiger Nahrungsmittel oder Getränke mindestens vier Stunden Abstand einzuhalten war,
 - hämatologischer Parameter (Hämoglobin-, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration, Hämatokrit und Differenzialblutbild),
 - klinisch-chemischer Routine-Parameter (Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, anorganisches Phosphat, Gesamteiweiß, Albumin, Glukose, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Harnstoff-N, Kreatinin, Harnsäure, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, Laktatdehydrogenase und Bikarbonat) sowie
 - von Indikatoren chronischer Infektionen (HBs-Antigen, HCV- und HIV-Antikörper nach vorheriger Einverständniserklärung).

- Aus einer Mittelstrahl-Urinprobe wurden bestimmt:
 - ein Urinstatus (pH, Eiweiß, Glukose, Ketone, Blut, Nitrit, Urobilinogen, Leukozyten und spezifisches Gewicht), wobei pathologische Werte außer Glukosurie eine mikroskopische Analyse nach sich zogen, und
 - ein Drogenscreening (auf Opioide inklusive Methadon, Kokain, Amphetamine, Cannabinoide, Barbiturate und Benzodiazepine).

Außerdem wurden die potenziellen Teilnehmer ausführlich über die Studie aufgeklärt. Dabei bestand ausreichend Gelegenheit, Fragen mit einer ärztlichen Betreuungsperson zu klären. Die Probanden wurden zudem instruiert, während der Studienteilnahme jedwede Veränderung des Gesundheitszustandes (als potenzielles unerwünschtes Ereignis, „adverse event“) unaufgefordert zu berichten. Schließlich musste sich jeder Proband schriftlich mit der Teilnahme an den Experimenten einverstanden erklären, bevor der Einschluss erfolgen konnte.

2.2.3 Ablauf der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung

Die Probanden wurden um 18 Uhr aufgenommen. Es erfolgten eine ärztliche körperliche Untersuchung, die Befragung nach aktuellen gesundheitlichen Beschwerden, ein Atemalkoholtest, ein Urin-Drogenscreening sowie Blutdruck-, Temperaturmessung und EKG-Ableitung. Um 18:30 Uhr erhielten die Studienteilnehmer eine standardisierte Mahlzeit. Im Folgenden musste Nahrungskarenz bis zum Ende der Untersuchungen am nächsten Tag eingehalten werden. Auch Medikamenteneinnahmen waren erst nach Abschluss der Versuche wieder erlaubt. Einzig zulässiges Getränk für die Dauer der Untersuchungen war Wasser in unbegrenzter Menge, mindestens aber 150 ml pro Stunde. Gegen 20:45 Uhr begann die Glukose-Clamp-Untersuchung (► 2.4.1__24). Die für die Auswertung benötigten Daten wurden bis zum folgenden Morgen mit einer Versuchsdauer von 12,5 Stunden erhoben. Entsprechend dem zugrunde liegenden Studienprotokoll folgte darauf eine Fortführung des Glukose-Clamp-Versuchs, deren Ablauf aber für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit irrelevant und daher hier nicht dargestellt ist (► 1.2.6__14).

Nach Abschluss der Untersuchung wurden erneut Blutdruck und Herzfrequenz gemessen

sowie die Laborwerte analog zur Abschlussuntersuchung bestimmt (↗ 2.2.5__20). Außerdem nahmen die Probanden eine Mahlzeit ein und wurden gezielt nach gesundheitlichen Problemen im Sinne unerwünschter Ereignisse („adverse events“, AE) befragt. Bei in wiederholten Kontrollen unauffälligen Blutglukosekonzentrationen wurden sie nach Hause entlassen.

2.2.4 Ablauf der zweiten Glukose-Clamp-Untersuchung

In einem Abstand von sieben bis 14 Tagen zur ersten Glukose-Clamp-Untersuchung wurden alle dort vorgenommenen Maßnahmen (↗ 2.2.3__19) mit identischem Ablauf wiederholt – auch bezüglich der Abfolge der etablierten und konstant gehaltenen mittleren Blutglukosekonzentrationen (↗ 2.4.2__28).

2.2.5 Ablauf der Abschlussuntersuchung

Fünf bis zehn Tage nach ihrem zweiten Glukose-Clamp-Versuch wurden die Probanden zu Verlaufskontrollen von in den Voruntersuchungen erhobenen Befunden einbestellt: Vitalparameter, Gewicht, EKG, Laborparameter ohne Infektionsindikatoren und Drogenscreening (↗ 2.2.2__18). Eine abschließende Befragung zu möglicherweise zwischenzeitlich aufgetretenen gesundheitlichen Beschwerden (unerwünschten Ereignissen) komplettierte die Abschlussuntersuchung (↗ 2.4.4__33).

Bei unauffälligen Befunden wurden die Probanden aus der Studie entlassen. Bei Persistieren relevanter pathologischer Untersuchungsergebnisse über das Ende der Studie hinaus wurden die betreffenden Studienteilnehmer bis zur Normalisierung der Befunde oder bis zum Erreichen eines nach ärztlichem Ermessen klinisch stabilen Endpunktes erneut einbestellt.

2.3 Probandenauswahl

2.3.1 Daten der eingeschlossenen Probanden

In chronologischer Folge nach erfolgreich absolvierten Voruntersuchungen (↗ 2.2.2__18) mit vorhandenen Ein- (↗ 2.3.2__21) und fehlenden Ausschlusskriterien (↗ 2.3.3__22) wurden 19

männliche und drei weibliche Typ-2-Diabetiker in die Studie aufgenommen. Sie alle waren europäischer Abstammung:

Tabelle 2: Demographische Daten, Körpermaße, Nüchtern-Blutglukosekonzentration (BGK) und Krankheitsdauer der Probanden

Nr.	Initialen	Geschlecht	Alter (a)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	BGK nüchtern (mg/dl)	Diabetesdauer (a)
1	A-E	m	61	1,72	92,7	31,3	172	8
2	E-I	m	44	1,85	96,7	28,3	146	3
3	E-C	w	62	1,72	82,8	28,0	162	11
4	U-E	m	45	1,83	84,9	25,4	142	2
5	U-O	m	60	1,69	78,9	27,6	189	4
6	E-R	m	57	1,79	97,6	30,5	146	5
7	H-A	m	53	1,95	115,5	30,4	194	16
8	O-A	m	58	1,76	78,3	25,3	148	6
9	O-T	m	62	1,82	103,6	31,3	195	22
10	A-S	w	45	1,67	89,7	32,2	143	8
11	A-N	w	57	1,60	84,5	33,0	145	7
12	A-E	m	53	1,69	84,6	29,6	226	16
13	B-U	m	63	1,78	100,1	31,6	146	2
14	I-I	m	45	1,86	101,9	29,5	231	7
15	E-U	m	60	1,86	104,7	30,3	152	9
16	H-E	m	57	1,84	98,4	29,1	155	3
17	O-E	m	48	1,80	80,1	24,7	208	2
18	A-O	m	51	1,89	108,5	30,4	145	6
19	D-E	m	62	1,72	76,0	25,7	147	22
20	U-I	m	48	1,72	95,7	32,3	187	4
21	A-U	m	62	1,68	74,0	26,2	174	10
22	A-C	m	58	1,82	90,5	27,3	156	6
Median:			57,0	1,79	91,6	29,6	155,5	6,5
Halber Quartilabstand:			6,0	0,06	8,2	1,9	21,3	2,9
Minimum:			44	1,60	74,0	24,7	142	2
Maximum:			63	1,95	115,5	33,0	231	22

2.3.2 Kriterien zum Einschluss von Probanden

- Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2, Diagnosestellung mindestens sechs Monate vor Studienbeginn,
- Alter zwischen 40 und 64 Jahren,

- weibliche Personen nur im postmenopausalen Zustand oder nach Tubensterilisation,
- BMI zwischen 22 und 33 kg/m²,
- stabile diabetische Stoffwechsellage mit Nüchtern-Blutglukosekonzentrationen zwischen 140 und 300 mg/dl,
- antidiabetische Therapie entweder rein diätetisch oder medikamentös mit höchstens zwei Wirkstoffen aus den vier Substanzklassen Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glitazone und Insulin (kurzwirksames und bzw. oder Intermediärinsulin), in stabiler Dosierung über die vorausgegangenen drei Monate,
- Verzicht auf den Genuss von alkohol-, koffein-, methylxanthin-, nikotinhaltenen Produkten und Grapefruitsaft sowie auf starke körperliche Betätigung innerhalb der 24 den Versuchen vorausgehenden Stunden,
- eigenhändige schriftliche Erklärung des Einverständnisses mit dem Studienplan nach ausführlicher persönlicher Erläuterung durch ärztliches Personal.

2.3.3 Kriterien zum Ausschluss von Probanden

- Klinisch signifikante Abweichungen von den Referenzbereichen in den der Studie vorausgehenden zwei Wochen bei folgenden Laborbestimmungen: hämatologische Parameter, klinische Chemie (insbesondere Laborwerte mit Hinweisen auf eine eingeschränkte Nierenfunktion) und Urinstatus – hiervon ausgenommen: Zeichen der Dyslipidämie und pathologische Glukosekonzentrationen,
- Abnormalitäten von klinischer Signifikanz im körperlichen Untersuchungsbefund, bezüglich des Blutdrucks (größer als 170 mmHg systolisch bzw. 100 mmHg diastolisch), der Pulsfrequenz oder des 12-Kanal-EKG innerhalb der zwei Wochen vor Studienbeginn,
- relevante Krankheitsgeschichte bezüglich des Gastrointestinaltraktes einschließlich Leber, des Urogenitaltraktes, des Respirationstraktes, des Immunsystems, des Zentralnervensystems oder bezüglich hämatologischer Erkrankungen,

- schwere oder instabile Formen von koronarer Herzkrankheit, arterieller Hypertonie oder von Komplikationen des Diabetes mellitus wie diabetischer Retinopathie und peripherer Polyneuropathie (Einschluss möglich bei Stabilität und nach ärztlicher Meinung unwahrscheinlich erhöhtem Risiko für unerwünschte Ereignisse),
- positiver Befund im Urin-Drogenscreening bezüglich Opioiden inklusive Methadon, Kokain, Amphetaminen, Cannabinoiden, Barbituraten oder Benzodiazepinen und jeweiliger Metabolite,
- positives Infektionsscreening bezüglich HBs-Antigen, HIV- und/oder HCV-Antikörpern,
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese,
- Rauchen von täglich mehr als fünf Zigaretten bzw. einer äquivalenten Tabakmenge,
- durchschnittlicher Genuss von mehr als fünf Tassen Tee, Kaffee oder Gläsern Cola pro Tag,
- akute Erkrankung innerhalb von sieben Tagen vor Studienbeginn,
- Allergie oder Hypersensitivität gegen Heparin,
- Behandlung mit einem experimentellen medizinischen Gerät oder Medikament innerhalb der 90 Tage vor Studienbeginn,
- Einnahme von Antibiotika bzw. jeglichen Enzym induzierenden oder inhibierenden Wirkstoffen innerhalb von 14 Tagen sowie von Medikamenten ohne Verschreibungspflicht (außer Paracetamol), von pflanzlichen Arzneimitteln, Vitamin- oder Mineralienpräparaten innerhalb von 48 Stunden vor Studienbeginn,
- antidiabetische Polytherapie mit mehr als zwei verschiedenen Wirkstoffen oder Behandlung mit langwirksamem Insulin,
- psychische oder emotionale Auffälligkeiten mit möglicher Beeinträchtigung der Gültigkeit der Einverständniserklärung oder der Fähigkeit zur Befolgung der Studienvorschriften,

- jeder nach ärztlicher Meinung das Wohlergehen des Probanden oder die Studie komplizierende oder gefährdende Umstand,
- Mitarbeiter des Forschungsinstituts mit Involvierung in diese oder eine andere zeitgleich durchgeführte Studie.

2.4 Angewandte Methoden

2.4.1 Methodik der Glukose-Clamp-Untersuchung

2.4.1.1 Prinzip einer Glukose-Clamp-Untersuchung

Mittels einer dosisvariablen intravenösen Applikation von Glukose – unter Umständen in Kombination mit einer (zum Beispiel kontinuierlichen dosiskonstanten) intravenösen Insulingabe – ist es möglich, die Blutglukosekonzentration eines Probanden auf einen gewünschten Wert „festzuklemmen“ (*engl.* to clamp).

Die Variation der Glukosedosis kann manuell erfolgen [13, 51] oder, wie in der vorliegenden Studie, durch ein rechnergesteuertes System – den Biostator (*Glucose controlled insulin infusion system*¹, GCIS, Life Science Instruments, Miles Laboratories Inc., Elkhart, USA) [51]. Dieses Gerät wird in der Diabetesforschung eingesetzt, unter anderem in Studien über die Pharmakodynamik und -kinetik von Insulinzubereitungen und anderen Antidiabetika sowie zur Quantifizierung der Insulinsensitivität [24, 25, 29]. In dem für die vorliegende Arbeit relevanten Studienteil hingegen wurde von dieser Technologie Gebrauch gemacht, um möglichst konstante Blutglukosekonzentrationen in gewünschter Höhe zu etablieren und zu halten („steady state“).

Durch die Verbindung eines Probanden mit dem Biostator mittels peripher-venöser Zugänge entsteht ein geschlossener Regelkreis:

Kontinuierlich entnimmt das Gerät arterialisiertes venöses Blut und misst dessen Glukose-

¹ Die Bezeichnung „Insulin-Infusionssystem“ zeugt von der ursprünglichen Konzeption des Gerätes als künstliches Pankreas. In der Nutzung als Forschungsinstrument hat sich jedoch für viele Fragestellungen die separate intravenöse Zuführung von Insulin als vorteilhaft erwiesen.

konzentration enzymatisch alle zehn Sekunden mittels eines Biosensors. Für jede vergangene Minute errechnet der integrierte Computer den Mittelwert der Blutglukosekonzentration und daraufhin mit Hilfe eines einprogrammierten Algorithmus den zum Halten oder Erreichen des vorgegebenen Glukose-Clamp-Niveaus nötigen Glukosebedarf des Organismus für die nächste Minute [8]. Mit der berechneten Glukoseinfusionsrate (GIR) infundiert der Biostator eine Minute lang automatisiert Glukoselösung über einen anderen venösen Zugang am kontralateralen Arm des Probanden. Die GIR wird minütlich zusammen mit dem korrespondierenden Mittelwert der Blutglukosekonzentration, der aktuellen Uhrzeit sowie weiteren Werten ausgedruckt und zur späteren Datenanalyse in einem PC gespeichert [26, 27].

2.4.1.2 Durchführung der Glukose-Clamp-Untersuchung mittels Biostators

Für die Dauer der Untersuchung mussten die Probanden eine liegende Position einhalten.

Wie oben beschrieben, waren für den geschlossenen Regelkreis der Glukose-Clamp-Untersuchung prinzipiell nur zwei peripher-venöse Zugänge an kontralateralen Armen des Probanden notwendig (► 2.4.1.1__24) – zur kontinuierlichen Blutentnahme (► 2.4.1.2.A__25) sowie zur Infusion von Glukose und Insulin (► 2.4.1.2.B__26). Über einen zusätzlichen, dritten Venenverweilkatheter wurde regelmäßig Blut für die Rekalibrierung des Biostator-Glukosesensors entnommen sowie im Intervall Volumen infundiert (► 2.4.1.2.C__27).

A. Linker Handrücken:

Über den atypisch entgegen der Blutflussrichtung platzierten Venenverweilkatheter (*Vasofix® Braunüle® Luer Lock, 18 G, 1,3 x 45 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen*) erfolgte die kontinuierliche Entnahme von Blut zur Messung der Glukosekonzentration durch den Biostator. Das Messprinzip seines Glukosesensors ist an anderer Stelle beschrieben (► 2.4.3.3__33). Der Blutentnahme mit einer Rate von ca. 2 ml/h diente die abführende Leitung eines speziellen Doppellumenkatheters (*Katheter DLC-Bio für Biostator i.V., PMT GmbH, Weiskirchen*), der in den Venenverweilkatheter eingebracht war. Über die zuführende Leitung des Doppellumenkatheters beförderte der Biostator mit geringer Flussrate eine Heparinlösung: 10.000 I.E. Heparin-Natrium (*Liquemin®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen*) in 100 ml isotoner Kochsalzlö-

sung (*pfrimmer, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim*). Durch die besondere Konstruktion des Doppellumenkatheters mit zurückgesetzter Mündung der zuführenden Leitung gelangte jedoch kein systemisch nachweisbares Heparin in den Probandenkreislauf. Zweck der Heparinisierung des entnommenen Blutes war die Verhinderung einer Koagelbildung in den Biostator-Schlauchsystemen.

Die linke Hand des Probanden lag über die gesamte Versuchsdauer in einer Wärmebox, in der eine konstante Temperatur von 55°C herrschte. Mittels der hierdurch bewirkten Öffnung arteriovenöser Shunts erreichte vermehrt arterielles Blut den venösen Kreislaufschengel und damit den Biostator. Da die venöse Blutglukosekonzentration von der Glukoseextraktion im durchflossenen Kapillarbett abhängt und daher je nach Gewebetyp und -stoffwechselaktivität sowie vorherrschender Insulinämie teils stark schwankt, ergab sich durch Arterialisierung des Venenbluts im Entnahmebereich der Vorteil eines stetigeren Konzentrationsverlaufs, damit einer ausgeglicheneren Regelungstätigkeit des Biostators und somit einer stabileren Blutglukosekonzentration.

B. Rechter Unterarm oder rechte Ellenbeuge:

Dieser Venenverweilkatheter (*Vasofix® Braunüle® Luer Lock, 18 G, 1,3 x 45 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen*) diente der Infusion dreier Lösungen:

1. 20-prozentige Glukoselösung (*Glucose 20 pfrimmer, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim*): verabreicht durch den Biostator.
2. 20-prozentige Glukoselösung (*Glucose 20 pfrimmer, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim*): über eine externe Infusionspumpe (*Infusion Pump TE-171, TERUMO Corporation, Tokio, Japan*), welche manuell zugeschaltet wurde, wenn die benötigte Glukoseinfusionsrate (GIR) die Infusionskapazität des Biostators (nämlich ca. 800 mg Glukose/min) zu übersteigen drohte; Flussrate und Dauer jeder Glukose-Zusatzinfusion wurden für die spätere Addition zur Biostator-GIR protokolliert.
3. Insulin-Infusion: Die Lösung bestand aus 15 I.E. Normalinsulin (*Insulin Actrapid® HM Penfill® 100 I.E./ml, Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Dänemark*) und 2 ml Blut des jeweiligen Probanden mit Ergänzung des Volumens auf 100 ml durch isotone

Kochsalzlösung (*pfrimmer, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim*). Zweck der Beimischung von Blut war die – dank des darin enthaltenen Albumins – reduzierte Adhäsion der Insulinmoleküle an den Kunststoffmaterialien der Infusionsbehälter. Die Insulin-Blut-Lösung wurde mittels einer Spritze (*Original-Perfusor®-Spritze OPS 50 ml Luer Lock, B. Braun Melsungen AG, Melsungen*) über eine Spritzenpumpe (*Terufusion Spritzenpumpe TE-311, TERUMO Corporation, Tokio, Japan*) mit einer konstanten Infusionsrate von 0,4 mU Insulin pro Kilogramm Körpergewicht und Minute verabreicht. Bei einem Körpergewicht von 75 kg entsprach dies beispielsweise einer Rate von 30 mU/min bzw. 1,8 U/h und somit einer Infusion von 0,2 ml/min bzw. 12 ml/h der Lösung, die pro Milliliter 150 mU Insulin enthielt.

C. Linker Unterarm oder linke Ellenbeuge:

Ein Infusionssystem, bestehend aus einem Infusionsbehälter mit isotoner Kochsalzlösung (*pfrimmer, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim*) und einem Infusionsbesteck (*Intrafix® Air, B. Braun Melsungen AG, Melsungen*), war über zwei miteinander konnektierte Dreiwegehähne (*Dreiwegehahn, blau, Luer Lock, SARSTEDT AG & Co., Nürnberg*) an den Venenverweilkatheter (*Vasofix® Braunüle® Luer Lock, 17 G, 1,5 x 45 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen*) angeschlossen.

Mindestens alle 30 Minuten wurde hierüber Blut zur Bestimmung der Glukosekonzentration mittels eines externen Glukoseanalysators (► 2.4.3.2__31) entnommen (► 2.4.3.1__30): Nach Abgleich mit dem Messergebnis des Biostators konnte eine Anpassung der vor jeder Glukose-Clamp-Untersuchung durchgeführten Grundkalibration des Biostator-Sensors (► 2.4.3.3__33) vorgenommen werden. Denn die Eigenschaften seiner Sensor-Membran, die Glukoseoxidase in immobilisierter Form enthielt, veränderten sich erfahrungsgemäß mit zunehmender Versuchsdauer durch den permanenten Kontakt mit Blutbestandteilen, wodurch es ohne Adjustierung zu Abweichungen der kontinuierlichen Messung im Vergleich zur punktuell vorgenommenen externen Bestimmung der Blutglukosekonzentration kommen konnte. Zwischen den Blutentnahmen wurde die Kochsalzlösung mit einer maximalen Rate von 250 ml/h infundiert, um einen für die

regelmäßig zu erfolgenden Miktionen nötigen Diuresegrad zu erreichen und den Katheter von Koageln frei zu halten.

Die nachfolgende Aufstellung (► *Tabelle 3__28*) fasst den vorbeschriebenen Versuchsaufbau zusammen:

Tabelle 3: Anordnung und Zweck der peripher-venösen Zugänge für die Glukose-Clamp-Untersuchung

Proband	
Rechter Arm	Linker Arm
Infusion (► 2.4.1.2.B__26) ▪ Insulin (konstante Rate) ▪ Glukose (variable Rate) ▫ automatisch durch den Biostator ▫ manuell zusätzlich bei Bedarf	Blutentnahme zur Glukosebestimmung ▪ kontinuierlich durch den Biostator (► 2.4.1.2.A__25) ▪ manuell zur Nachkalibrierung (mit Volumengabe) (► 2.4.1.2.C__27)

2.4.2 Methodik zur Untersuchung der renalen Glukosekonservierung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

Mit Hilfe der Glukose-Clamp-Technik wurde die Blutglukosekonzentration auf dem jeweiligen Zielwert möglichst konstant gehalten (► 2.4.1__24).

Jede 12,5-stündige Glukose-Clamp-Untersuchung bestand aus fünf Zeitabschnitten zu je zweieinhalb Stunden. Nach den ersten 60 der 150 Minuten jeder Stufe entleerten die Probanden ihre Harnblase, damit sichergestellt war, dass der nach weiteren 90 Minuten zum Stufenende erneut gelassene Urin nur unter der zuvor herrschenden mittleren Blutglukosekonzentration produziert worden war. Um eine ausreichende Diurese für die regelmäßig nötigen Miktionsvorgänge zu gewährleisten, nahmen die Probanden zusätzlich zur kontinuierlichen Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (► 2.4.1.2.C__27) mindestens 150 ml Mineralwasser pro Stunde zu sich.

Die Blutglukose-Zielkonzentration für die erste der fünf Glukose-Clamp-Stufen war stets 220 mg/dl. Die Zielkonzentrationen der vier Folgestufen wurden jeweils in Abhängigkeit von der Uringlukosekonzentration (UGK) bei Minute 150 der vorhergehenden Stufe und dem erkennbaren UGK-Verlauf über die Zeit gewählt. Dabei wurde nach einem Algorithmus

verfahren (► *Abbildung 2__29*), der für die Zwecke der pharmakologischen Studie¹ optimiert war, die mit ihrem Protokoll der vorliegenden Untersuchung als Basis diente (► *1.2.6__14*):

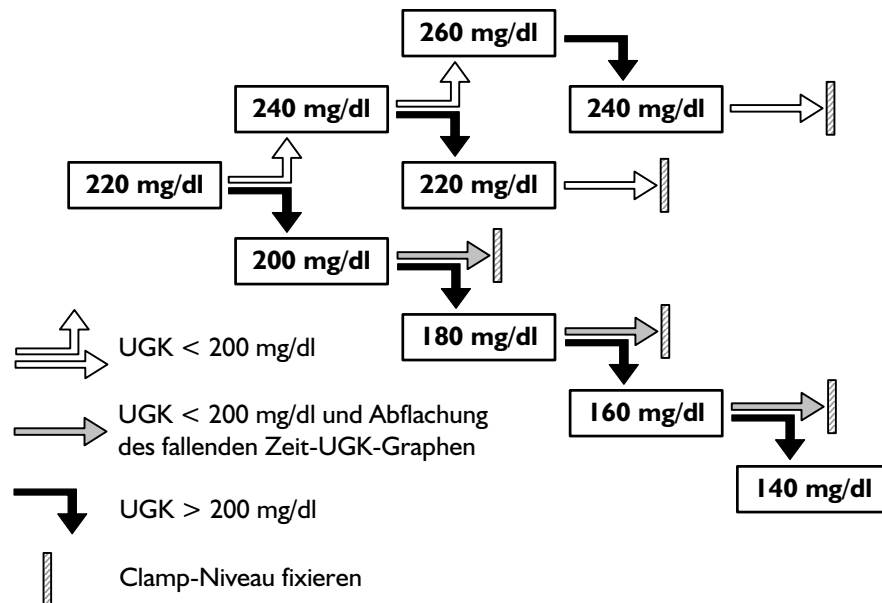


Abbildung 2: Algorithmus für die Wahl der Blutglukose-Zielkonzentrationen („Clamp-Niveau“, Angaben in den Kästen) der vier Folgestufen nach der initialen Stufe mit 220 mg/dl (Dauer jeweils 150 min) anhand der Uringlukosekonzentration (UGK) und deren Änderung über die Zeit

Ergab sich zum Ende der Glukose-Clamp-Stufe eine Glukosurie von weniger als 200 mg/dl, so wurde die Blutglukose-Zielkonzentration für die Folgestufe um 20 mg/dl erhöht. Im Falle einer Uringlukosekonzentration von mindestens 200 mg/dl wurde im nächsten Untersuchungsabschnitt eine um 20 mg/dl erniedrigte Glykämie etabliert.

Parallel wurde jede gemessene Uringlukosekonzentration graphisch über die Zeit aufgetragen: Ließ der Zeit-UGK-Graph die Abflachung eines zuvor steilen Abfalls mit einer UGK unter 200 mg/dl erkennen, so wurde die Blutglukose-Zielkonzentration für die restliche Untersuchungsdauer fixiert.

¹ Dort war eine Glukosurie steigernde und damit eine die Blutglukosekonzentration senkende Wirkung eines experimentellen Pharmakons placebokontrolliert zu quantifizieren. Dessen Applikation erfolgte jeweils nach Abschluss der hier beschriebenen zwölfteinhalbstündigen Maßnahmen. Vorstudien hatten ergeben, dass sich bei der aus dem geschilderten Verfahren letztlich resultierenden Blutglukose-Zielkonzentration diese Effekte nach Medikation aller Voraussicht nach am deutlichsten zeigen würden.

Mit dem geschilderten Verfahren waren prinzipiell Blutglukose-Zielkonzentrationen im Bereich von 140 bis 260 mg/dl bei den Untersuchungen möglich.

Ungeachtet dieses Algorithmus (und unabhängig von der UGK) wurde bei der jeweils zweiten Glukose-Clamp-Untersuchung jedes Probanden exakt die Abfolge der Blutglukose-Zielkonzentrationen der ersten Untersuchung nachvollzogen.

2.4.3 Methodik zur Bestimmung der Glukosekonzentration in Blut und Urin

2.4.3.1 Probengewinnung für die Bestimmung der Glukosekonzentration

Blutentnahmen für die Bestimmung der Glukosekonzentration

Für Blutentnahmen während der Glukose-Clamp-Untersuchungen (► 2.4.1.2__25) war ein Venenverweilkatheter am linken Arm (► 2.4.1.2.C__27) vorgesehen: Zur Probengewinnung wurde zunächst über eine am distalen von zwei miteinander konnektierten Dreiwegehähnen permanent befestigte Spritze (*Omnifix® 5 ml, Luer-Lock, B. Braun Melsungen AG, Melsungen*) ein Volumen von fünf Millilitern von probandenwärts aus dem System aspiriert. Dies gewährleistete die anschließende Entnahme eines Milliliters sicher unverdünnten venösen Blutes mittels einer Spritze (*Norm-Ject®, 2 ml, Luer, Henke Sass Wolf GmbH, Tuttlingen*) über den proximalen Hahn, woraufhin der Inhalt der distal konnektierten Spritze in die Vene zurück injiziert wurde, um den Blutverlust (► Tabelle 4__31) möglichst gering zu halten. Abschließend erfolgte die mindestens zweimalige Spülung des Systems im Bolus über dieselbe Spritze mit jeweils fünf Millilitern der isotonen Kochsalzlösung, die auch im Intervall infundiert wurde (► 2.4.1.2.C__27).

Tabelle 4: Blutentnahmevolumina je Proband

Anlass	Zweck	Menge (ml)
Voruntersuchung (♣ 2.2.2__18)	Routine-Labor ▪ Hämatologie ▪ Klinische Chemie ▪ Infektionsserologie Nüchtern-Blutglukosekonzentration	4 5 3 1
Erste Glukose-Clamp-Untersuchung (♣ 2.2.3__19, ♣ 2.4.1.2__25)	Blutglukosekonzentration ▪ Biostator (2 ml/h) ▪ Kontrollmessungen (mind. 1 ml/30 min) Blut für Insulinlösung Routine-Labor ▪ Hämatologie ▪ Klinische Chemie	30 (max.) 35 (max.) 5 (max.) 4 5
Zweite Glukose-Clamp-Untersuchung (♣ 2.2.4__20, ♣ 2.4.1.2__25)	Siehe „Erste Glukose-Clamp-Untersuchung“	79 (max.)
Abschlussuntersuchung (♣ 2.2.5__20)	Routine-Labor ▪ Hämatologie ▪ Klinische Chemie	4 5
Gesamt		180 (max.)

Urin-Probengewinnung für die Bestimmung der Glukosekonzentration

Für die Untersuchungen zur renalen Glukosekonservierung sollte eine Stunde nach Beginn sowie zum Ende jedes 150-minütigen Glukose-Clamp-Abschnitts eine vollständige Harnblasenentleerung erfolgen (♣ 2.4.2__28). Als Sammelgefäße dienten Behältnisse aus Kunststoff mit einem Fassungsvermögen von zwei Litern, die nach Dokumentation von Volumen und Glukosekonzentration (♣ 2.4.3.2__31) jeweils gründlich mit Wasser gereinigt wurden.

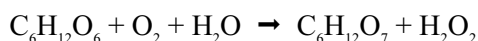
2.4.3.2 Messung der Glukosekonzentration in Blut und Urin

Die punktuelle Messung der **Blutglukosekonzentration** erfolgte bei der Voruntersuchung (♣ 2.2.2__18) und für die regelmäßige Rekalibrierung des Biostator-Messsystems wiederholt während der Glukose-Clamp-Untersuchungen (♣ 2.4.1.2.C__27). Die kontinuierliche Messung durch den Biostator ist im nachfolgenden Abschnitt dargestellt (♣ 2.4.3.3__33).

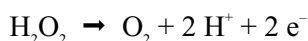
Die **Uringlukosekonzentration** wurde für die Untersuchung der renalen Glukosekonservie-

rung unter den verschiedenen Blutglukose-Zielkonzentrationen am Ende jeder Glukose-Clamp-Stufe ermittelt (► 2.4.2__28).

Die Messung der Glukosekonzentration erfolgte mittels eines Glukoseanalysators (*SUPER GL ambulance, Dr. Müller Gerätebau GmbH, Freital*) unverzüglich nach Probengewinnung (► 2.4.3.1__30): Hierzu war eine Kapillare (*Einmal-Kapillarpipette 20 µl, Hirschmann Laborgeräte, Eberstadt*) aus einer Spritze mit frischem venösem Vollblut bzw. mit Urin zu füllen. Die Außenseite der Kapillare reinigte man mittels eines Tupfers von vom Füllvorgang überschüssig anhaftender Probenflüssigkeit. Anschließend wurde die gefüllte Kapillare in ein Probengefäß mit einem Milliliter Hämolysier-Reaktionslösung (*glucocapil[®], Ruhrtal Labor Technik Vertriebs GmbH, Möhnesee*) gegeben. Schütteln des Probengefäßes führte zur Bildung eines homogenen Gemisches von Kapillareninhalt und Reaktionslösung. Nach Einbringen des Probengefäßes in den Glukoseanalysator erfolgte dann automatisiert die Bestimmung der Glukosekonzentration auf elektrochemisch-amperometrischem Wege mittels eines Biosensors: Das Gerät pumpte die Probenflüssigkeit am Biosensor vorbei, der das Enzym Glukoseoxidase in immobilisierter Form enthielt. Die Glukoseoxidase katalysierte hier die Oxidation je eines Moleküls Glukose ($C_6H_{12}O_6$) zu je einem Molekül Glukonsäure ($C_6H_{12}O_7$). Zugleich entstand pro Glukonsäuremolekül ein Wasserstoffperoxidmolekül:



Das – somit äquimolar zur Glukose – entstandene Wasserstoffperoxid wurde durch eine angelegte Spannung an der im Biosensor integrierten Platinelektrode oxidiert, also unter Elektronenabgabe zersetzt:



Die Stärke des dabei fließenden Stroms wurde amperometrisch erfasst. Sie war der Wasserstoffperoxid- und damit der Glukosemenge proportional. Der Glukoseanalysator berechnete hieraus die Glukosekonzentration des ursprünglichen Kapillareninhalts auf Basis der vormaligen Kalibration mittels Lösungen bekannten Glukosegehaltes.

Das verwendete Gerät konnte Glukosekonzentrationen im Bereich von 11 bis 910 mg/dl detektieren. Nach einem fehlgeschlagenen Messversuch im Urin wegen Überschreitens der

Obergrenze wurden wässrige Verdünnungsstufen angefertigt und das Ergebnis mit dem Verdünnungsgrad multipliziert.

2.4.3.3 Kontinuierliche Messung der Blutglukosekonzentration durch den Biostator

Die Art und Weise des Bluttransportes zum Biostator wurde oben dargestellt (▶ 2.4.1.2.A__25). Das Messprinzip des Biostators entsprach dem des oben beschriebenen Glukoseanalysators: enzymatisch-amperometrisch mittels Glukoseoxidase (▶ 2.4.3.2__31), die in einer austauschbaren Membran immobilisiert vorlag. Die Vollblut-Heparin-Kochsalz-Lösung (▶ 2.4.1.2.A__25) wurde vor dem Durchfließen des Glukosesensors in einem festen Verhältnis mit einer speziellen Pufferlösung gemischt. Auf Basis einer Zweipunkt-Kalibration, die mit Hilfe zweier Lösungen bekannter Glukosekonzentration vor jedem Glukose-Clamp-Versuch vorgenommen wurde – regelmäßig adjustiert mit Hilfe einer diskontinuierlichen externen Gegenprüfung (▶ 2.4.3.2__31) –, analysierte der Biostator die jeweilige Probenportion alle zehn Sekunden. Diese Bestimmung erfolgte – bedingt durch die via Infusionsleitung zurückzulegende Strecke – jeweils mit einer Verzögerung von zwei Minuten zu dem Zeitpunkt, an dem das Blut den Probandenkreislauf verließ. Bei dem regelmäßig durchzuführenden Abgleich mit punktuellen externen Messungen (▶ 2.4.1.2.C__27) wurde diese Verzögerung jeweils berücksichtigt.

2.4.4 Methoden zur Gewährleistung der Probandensicherheit

Der frühestmöglichen Erkennung unerwünschter Ereignisse („*adverse events*“, *AE*, siehe *Leitlinien zur GCP* ▶ 2.2.1__17) diente die Befragung nach Auffälligkeiten bezüglich des Befindens und des Gesundheitszustandes bei jedem Probandenkontakt sowie vor, während und nach den Glukose-Clamp-Versuchen. Zudem waren die Probanden angehalten, solche Auffälligkeiten auch unaufgefordert zu berichten.

Unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert und ärztlicherseits auf Relevanz für den Studienablauf geprüft. Bei Auftreten eines vom verantwortlichen Studienarzt als schwerwiegend eingestuften Ereignisses musste der Ausschluss des Probanden erfolgen – unabhängig

davon, ob ein Kausalzusammenhang mit den Maßnahmen der Studie sicher, denkbar oder unwahrscheinlich war.

Ebenso war regelmäßig durch Abfragen zu prüfen, ob zwischenzeitlich Ausschlusskriterien (▶ 2.3.3__22) erfüllt wurden oder Konstellationen entstanden waren, die den Einschlusskriterien (▶ 2.3.2__21) widersprachen.

Als Screening zusätzlich zu Anamnese und körperlicher Untersuchung wurden die bereits oben beschriebenen Routine-Laboruntersuchungen in Blut und Urin (▶ 2.2__17ff.) wiederholt durchgeführt. Demselben Zweck dienten ebenso dort erwähnte Erfassungen der Kreislaufparameter – mit Messungen des Blutdrucks nach Riva-Rocci auskultatorisch am Arm (jeweils nach fünfminütigem Liegen oder Sitzen) und palpatorischen Bestimmungen der Pulsfrequenz an der Arteria radialis – sowie aurale Temperaturmessungen und EKG-Ableitungen.

Atemalkoholtest und Drogenscreening im Urin komplettierten die Untersuchungen. Ein positiver Befund war ein Ausschlusskriterium (▶ 2.3.3__22).

2.4.5 Methoden der Datenberechnung und -auswertung

Allgemeine Hinweise

Zur Berechnung und Auswertung der Daten wurde ein Tabellenkalkulationsprogramm benutzt (*Excel 9.0.6926 SP-3, Microsoft, Redmond, USA*). Die Applikation StatView (*Version 5.0.1, SAS Institute Inc., Cary, USA*) diente der statistischen Analyse.

Bei der überwiegenden Anzahl der in dieser Arbeit behandelten Daten war eine Normalverteilung nicht gegeben oder nicht zu erwarten: Zu ihrer statistischen Deskription durch Lage- und Streuungsmaße wurde daher, sofern nicht abweichend angegeben, der Median mit seinem zugehörigen Dispersionsmaß des halben Quartilabstands – $\frac{1}{2}(Q_3 - Q_1)$ – favorisiert. Wenn stattdessen arithmetischer Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) Berücksichtigung fanden, ist dies jeweils kenntlich gemacht.

Im Folgenden findet sich die Berechnungs- und Auswertungsmethodik nach der Gliederung im Ergebniskapitel (▶ 3__39ff.).

2.4.5.1 Datenauswertungsmethodik zur renalen Glukoseausscheidung

Berechnung der renalen Glukoseausscheidungsrate: Aus der Multiplikation von Urin-glukosekonzentration (UGK) und Urinvolumen resultierte die renal ausgeschiedene Glukosemenge. Deren Division durch die Sammelzeit (jeweils die letzten 90 Minuten jeder zweieinhalbstündigen Glukose-Clamp-Stufe) ergab die Glukoseausscheidungsrate.

Berechnung der prozentualen Übereinstimmungsgrade: Die einander entsprechenden Stufen der beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen eines Probanden bildeten ein Stufenpaar. Die geringere renale Glukoseausscheidungsrate eines solchen Stufenpaares wurde durch die größere dividiert, das Ergebnis mit 100 multipliziert.

Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration: Resultate der durchgeführten Glukose-Clamp-Untersuchungen waren Mittelwerte der etablierten, möglichst konstant gehaltenen Blutglukosekonzentrationen (BGK) und die jeweils zugehörigen renalen Glukoseausscheidungsrate. Die BGK-Mittelwerte wurden in Klassen eingeteilt; innerhalb jeder dieser BGK-Klassen erfolgte die Mittelwertsberechnung aus den jeweils zugehörigen Glukoseausscheidungsrate. Die Wahl einer vergleichsweise geringen Klassenbreite von 10 mg/dl sollte durch Reduktion der zur jeweiligen Mittelwertsberechnung verwendeten Datenmenge und durch Erhöhung der Zahl der berechneten Mittelwerte für eine größere „Auflösung“ der folgenden Analysen sorgen: Als Ergebnisse der vorbeschriebenen Datenzusammenfassung wurden die verbleibenden Wertepaare aus den Mittelpunkten der BGK-Klassen und den zugehörigen mittleren renalen Glukoseausscheidungsrate für die anschließenden Regressionsanalysen herangezogen.

Neben einer Betrachtung der Wertepaare aller Probanden wurden auch gruppenweise Analysen durchgeführt, in denen ausschließlich Wertepaare von Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) einbezogen wurden.

2.4.5.2 Datenauswertungsmethodik zur tubulären Glukoserückresorption

Berechnung der tubulären Glukoserückresorptionsrate (T_c): Die Glukosemenge, die pro Zeiteinheit aus dem Primärharn rückresorbiert wurde, ergab sich als Differenz zwischen glomerulärer Glukoselast – d.h. dem Produkt aus mittlerer Blutglukosekonzentration (BGK)

und glomerulärer Filtrationsrate (GFR: ▶ 2.4.5.4__37) – und renaler Glukoseausscheidungsrate – also dem Produkt aus Uringlukosekonzentration (UGK) und Urinzeitvolumen (UZV):

$$T_G = (BGK \cdot GFR) - (UGK \cdot UZV).$$

Berechnung der prozentualen Übereinstimmungsgrade: Einander entsprechende Stufen der beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen eines Probanden bildeten ein Stufenpaar. Die geringere tubuläre Glukoserückresorptionsrate eines solchen Stufenpaares wurde durch die größere dividiert, das Ergebnis mit 100 multipliziert.

Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration: Resultate der durchgeführten Glukose-Clamp-Untersuchungen waren Mittelwerte der etablierten, möglichst konstant gehaltenen Blutglukosekonzentrationen (BGK) und die jeweils zugehörigen tubulären Glukoserückresorptionsraten. Die BGK-Mittelwerte wurden in Klassen eingeteilt; innerhalb jeder dieser BGK-Klassen erfolgte die Mittelwertsberechnung aus den jeweils zugehörigen Glukoserückresorptionsraten. Die Wahl einer vergleichsweise geringen Klassenbreite von 10 mg/dl sollte durch Reduktion der zur jeweiligen Mittelwertsberechnung verwendeten Datenmenge und durch Erhöhung der Zahl der berechneten Mittelwerte für eine größere „Auflösung“ der folgenden Analysen sorgen: Als Ergebnisse der vorbeschriebenen Datenzusammenfassung wurden die verbleibenden Wertepaare aus den Mittelpunkten der BGK-Klassen und den zugehörigen mittleren tubulären Glukoserückresorptionsraten für die anschließenden Regressionsanalysen herangezogen. Neben einer Betrachtung der Wertepaare aller Probanden wurden auch gruppenweise Analysen durchgeführt, in denen ausschließlich Wertepaare von Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) einbezogen wurden.

2.4.5.3 Datenauswertungsmethodik zur Simulation einer Glukose-„Nierenschwelle“

Die mittlere Blutglukosekonzentration (BGK) einer Glukose-Clamp-Stufe, die bei Stufenende mit einer Uringlukosekonzentration (UGK) von 50 mg/dl oder weniger einherging, wurde als simulierte Glukose-„Nierenschwelle“ (sGNS) bezeichnet. Bei mehrmaligem Unterschreiten der Grenzkonzentration von 50 mg/dl im Urin innerhalb eines fünfstufigen Glukose-

Clamp-Versuchs wurde diejenige UGK mit der geringsten Differenz zu 50 mg/dl verwendet. Die über die Höhe der sGNS entscheidende Uringlukosekonzentration schwankte prinzipiell in Abhängigkeit von der nur unzureichend beeinfluss- und kalkulierbaren Variabilität der Diurese – einer der Kritikpunkte am Konzept der „Nierenschwelle“ für Glukose (► 1.1__1, ► 4.1.2__86). Unter anderem als Konsequenz aus der den Probanden gemäß Studienprotokoll weitgehend (bis auf das Einhalten eines Mindestmaßes) selbst überlassenen Wasserzufuhr (► 2.4.2__28) waren die Ergebnisse zur intraindividuellen Variabilität bezüglich des Urinzeitvolumens heterogen (► 4.1.2__86, ► 4.4.3.2__107). Daher wurde die Simulation einer Glukose-„Nierenschwelle“ nur mit den Daten der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung jedes Probanden durchgeführt.

2.4.5.4 Datenauswertungsmethodik zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung

Qualität der Glukose-Clamp-Untersuchungen

Jede der 44 Untersuchungen am Biostator (zwei bei jedem der 22 Probanden) dauerte durch die je fünf zweieinhalbstündigen Stufen insgesamt 12,5 Stunden. Die aus 10-sekündlichen Messungen gemittelten (► 2.4.1.1__24) 150 minütlichen Blutglukosekonzentrationswerte (BGK) jeder Stufe wurden durch Berechnung des arithmetischen Mittelwerts zusammengefasst, der als Grundlage für die weiteren Kalkulationen diente. Um die Variabilität der konstant zu haltenden Blutglukosekonzentration der einzelnen Glukose-Clamp-Stufen zu quantifizieren, wurde für jede dieser 220 Stufen (44 fünfstufige Untersuchungen) der Variationskoeffizient als Anteil der Standardabweichung (SD) am Mittelwert (MW) aus den 150 minütlichen BGK jeder Stufe berechnet: $\text{Variationskoeffizient} = \text{SD} / \text{MW}$.

Die erste der beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden galt es bezüglich der BGK-Mittelwerte bei der zweiten Untersuchung möglichst identisch zu reproduzieren. Zur Quantifizierung der intraindividuellen Übereinstimmung im BGK-Profil wurde der geringere BGK-Mittelwert einander entsprechender Stufen der beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen durch den größeren Mittelwert dividiert und zur Angabe als Prozentwert mit 100 multipliziert.

Nierenfunktion

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) – von den Leitlinien der US-amerikanischen National Kidney Foundation als bester Indikator für die renale Funktion bei Nierengesunden und -kranken herausgehoben [42, 55] – wurde nach Rule und Kollegen mittels der aus den Daten von 580 gesunden Personen und 320 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung erstellten folgenden Gleichung errechnet [55: Table 1 – „Equation 5“]:

$$\text{GFR} = \text{EXP} [1,911 + (5,249 / S_{\text{Krea}}) - (2,114 / S_{\text{Krea}}^2) - 0,00686 \cdot \text{Alter} - x]$$

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate in ml / (min · 1,73 m²)

S_{Krea}: Die je Proband einmalig bestimmte Serum-Kreatininkonzentration in mg/dl:

Bei einer niedrigeren S_{Krea} als 0,80 mg/dl ist ein Minimum von 0,80 einzusetzen.

x: Für Frauen ist x = 0,205 zu setzen;

für Männer entfällt diese Subtraktion, d.h. x = 0,000.

Urinzeitvolumen

Das Urinzeitvolumen, gleichbedeutend mit der Urinproduktions- oder Urinflussrate, ergab sich mittels Division des – in der relevanten letzten, 90-minütigen Urinsammelperiode jeder Glukose-Clamp-Stufe – produzierten Harnvolumens durch den Zeitabstand zur vorhergehenden Miktion.

2.4.5.5 Methodik zur Erfassung unerwünschter Ereignisse

Angaben hierzu finden sich an anderer Stelle (► 2.4.4__33).

3 Ergebnisse

Angaben zu den etablierten Blutglukosekonzentrationen (BGK) und die übrigen relevanten Messwerte sind im Anhang aufgeführt (► 7__115). Statistische Daten zu den BGK finden sich in ► 3.3.1__72.

3.1 Ergebnisse zur renalen Glukoseausscheidung

3.1.1 Deskriptiv-statistische Ergebnisse bezüglich der Glukoseausscheidungsraten

Die 22 Probanden wurden jeweils zweimal einer fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchung unterzogen. Die dabei erhobenen insgesamt 220 renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) aller Stufen waren linksgipflig verteilt (► Abbildung 3__39):

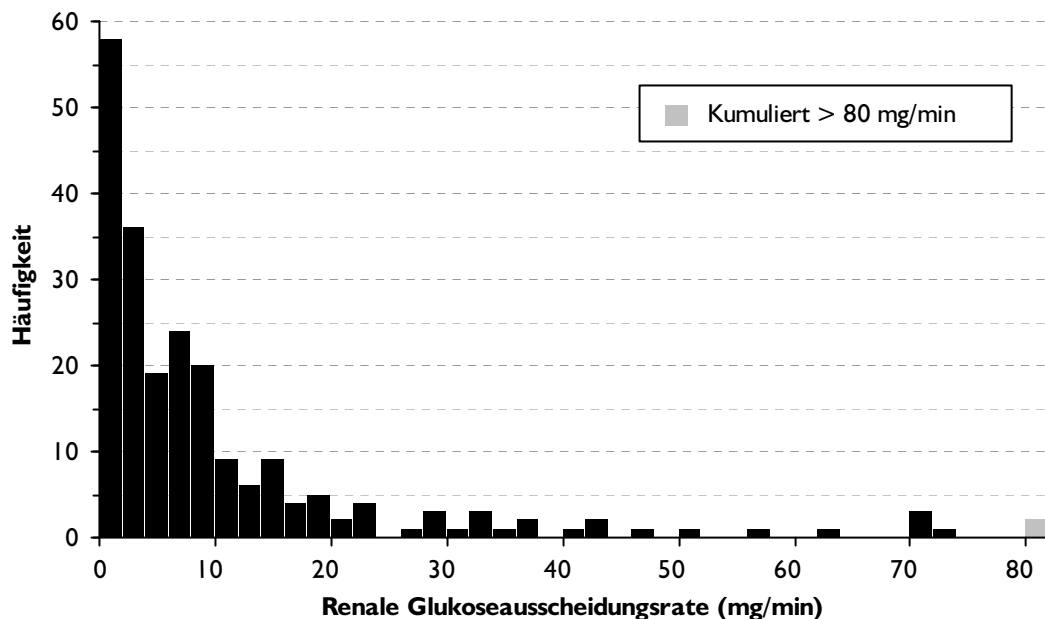


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der 220 erhobenen renalen Glukoseausscheidungsra-ten mit einer Klassenbreite von 2 mg/min mit kumulierter Darstellung oberhalb von 80 mg/min (aus Gründen der Abbildungsqualität). Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt. – Eine Fokussierung auf den Gipfelbereich der Verteilung (Werte < 16 mg/min) ist in der folgenden ►Abbildung 4__40 dargestellt.

Die Linksgipfligkeit der Verteilung bleibt auch bei Fokussierung in den Bereich ihres Maximums erkennbar (► Abbildung 4__40):

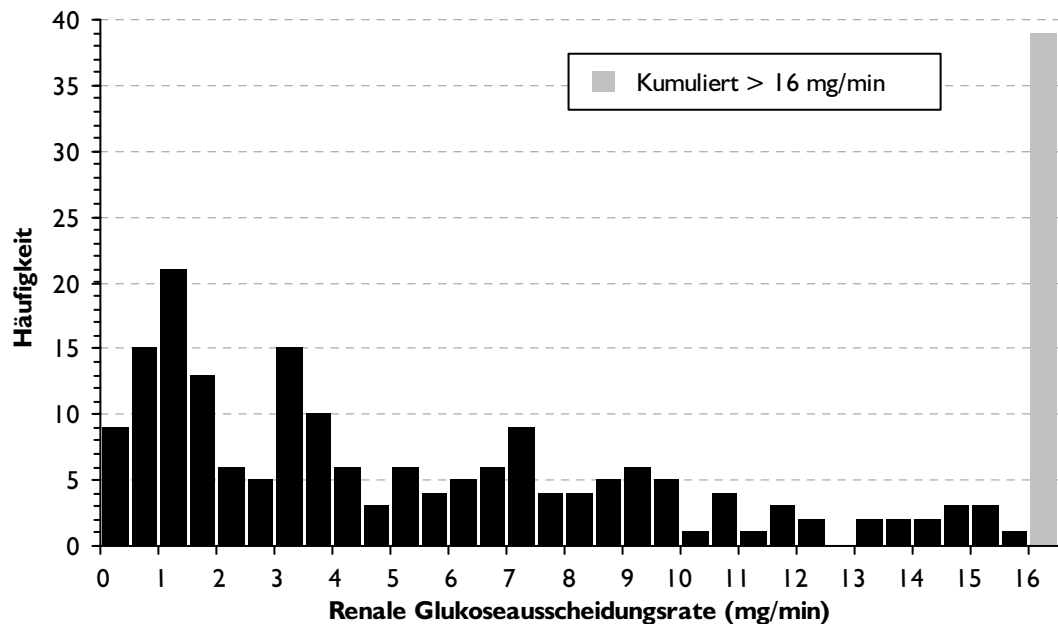


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der 220 erhobenen renalen Glukoseausscheidungsrate mit einer Klassenbreite von 0,5 mg/min mit kumulierter Darstellung oberhalb von 16 mg/min (aus Gründen der Abbildungsqualität). Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt. – Auszug aus der vorhergehenden ►Abbildung 3__39.

Der Median **über alle 220 Werte** hinweg betrug $5,8 \pm 5,0$ mg/min (Minimum 0,01 und Maximum 139,2 mg/min).

Bei isolierter Betrachtung **jeder fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchung** ergaben sich 44 mediane Glukoseausscheidungsrate zwischen 0,4 und 32,7 mg/min, deren Median wiederum bei $5,3 \pm 2,7$ mg/min lag. Als Median aller 44 zugehörigen halben Quartilabstände resultierte ein Wert von $2,3 \pm 1,5$ mg/min (Minimum 0,2 und Maximum 18,9 mg/min). Für die 44 Spannweiten der renalen Glukoseausscheidungsrate jedes fünfstufigen Versuchs errechnete sich ein Median von $17,2 \pm 14,3$ mg/min mit einem Minimalwert von 0,8 und einem Maximum von 137,8 mg/min.

Bei jeweils **gemeinsamer Betrachtung beider fünfstufiger Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden** ergab sich $4,4 \pm 2,3$ mg/min als Median der 22 medianen renalen Glukoseausscheidungsrate (Minimum 1,0 und Maximum 29,9 mg/min). Die rGAR streuten probandenweise mit $3,6 \pm 1,2$ mg/min (Median $\pm$ halber Quartilabstand der 22 halben Quartilabstände); minimaler Wert war hier 0,5 und maximaler 15,3 mg/min. Der Median der 22 Spannweiten war $25,6 \pm 16,0$ mg/min, die minimale Spannweite 7,3 und die maximale 137,8 mg/min.

3.1.2 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der renalen Glukoseausscheidung

3.1.2.1 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der renalen Glukoseausscheidungsraten

Angesichts je zweier fünfstufiger – bezüglich der konstant gehaltenen Blutglukosekonzentrationen gut übereinstimmender (► 3.4.1.2__76) – Glukose-Clamp-Untersuchungen bei 22 Probanden ergaben Vergleiche der renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) jeweils entsprechender Untersuchungsstufen (110 Paare) einen medianen Übereinstimmungsgrad von $38,4 \pm 21,7$ % (minimal 0,9 und maximal 98,5 %). Die 110 Prozentwerte wiesen eine mehrgipflige Mischverteilung auf (► Abbildung 5__41).

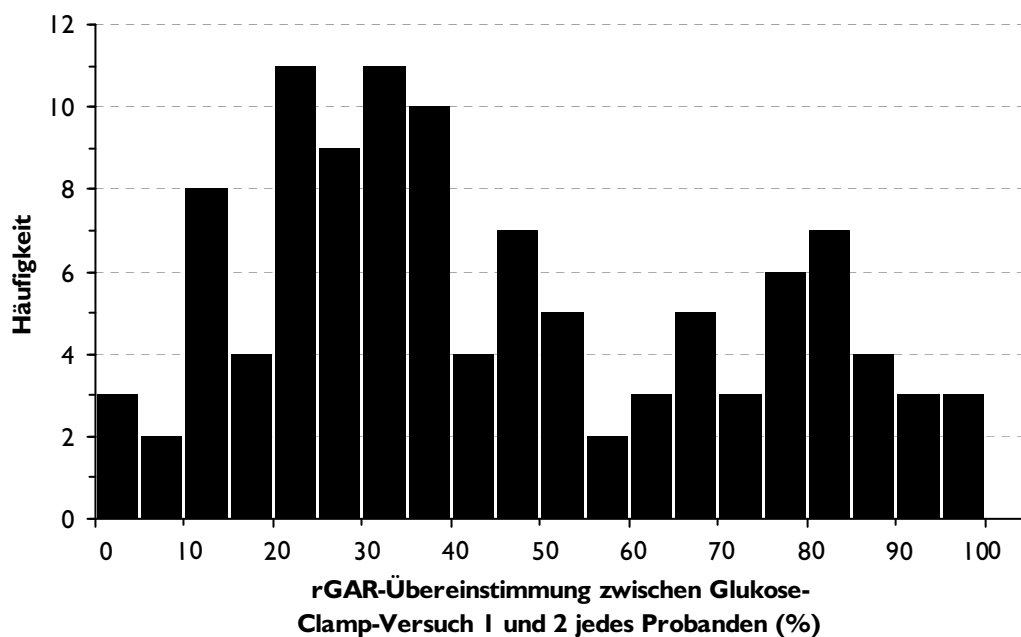


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Übereinstimmungsgrade zwischen den beiden renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) zweier korrespondierender Stufen ($n=110$ Stufenpaare) der beiden fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen bei jedem der 22 Probanden mit einer Klassenbreite von 5 Prozentpunkten. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Die absoluten Differenzen der 110 Stufenpaare der rGAR lagen median bei 3,5 mg/min und streuten mit 4,0 mg/min (halber Quartilabstand); minimale Differenz war 0,1 und die maximale 104,4 mg/min. Die absolute Differenz zwischen der medianen Glukoseausschei-

dungsrate der ersten und der der zweiten fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchung jedes Probanden war median $2,2 \pm 1,5$ mg/min (Minimum 0,0 und Maximum 21,0 mg/min).

Die Summen der während der maßgeblichen letzten 90 Minuten jeder der fünf Glukose-Clamp-Stufen renal ausgeschiedenen Glukosemengen zeigten eine mediane Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchungen jedes Probanden von $59,2 \pm 17,0$ % (minimal 21,7 und maximal 97,0 %). Die entsprechenden absoluten Differenzen lagen bei 1861 ± 711 mg mit einem Maximalwert von 13849 mg und einer minimalen Differenz von 125 mg.

Bei Gegenüberstellung der fünf rGAR der ersten mit den fünf rGAR der zweiten Glukose-Clamp-Untersuchung jedes Probanden resultierten 22 Korrelationskoeffizienten mit einem Median von $0,74 \pm 0,13$ und einem Minimum von -0,33 sowie einem Maximalwert von 1,00.

Wurden alle 110 rGAR der jeweils ersten Glukose-Clamp-Untersuchung mit denen der zweiten korreliert, ergab sich mit $r = 0,55$ ein signifikanter Koeffizient (Fisher-Transformation: $p < 0,001$).

Die folgenden Diagramme stellen die vorgenannten Befunde dar (► *Abbildung 6__43* und ► *Abbildung 7__44*):

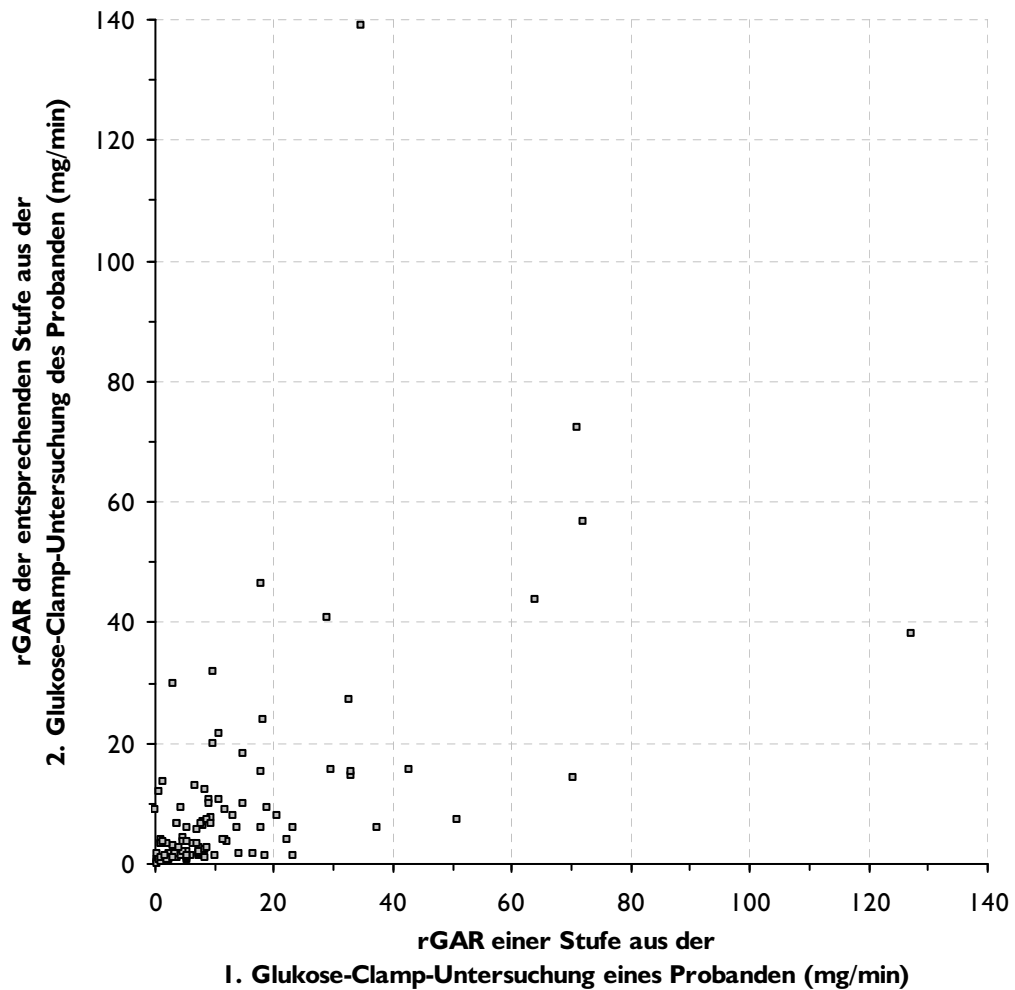


Abbildung 6: Renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) einander entsprechender Stufenpaare ($n=110$) aus den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden (fünf Stufen bei 22 Probanden) jeweils auf Abszisse und Ordinate. Bei einer durchgängig 100%igen Übereinstimmung lägen alle Punkte auf der Winkelhalbierenden. Je größer der Abstand eines Punktes von dieser Geraden, desto geringer die Übereinstimmung innerhalb des betreffenden Wertepaares. – Angesichts der Häufung der Werte im Bereich bis 20 mg/min ist dieser in der folgenden ►Abbildung 7__44 vergrößert dargestellt.

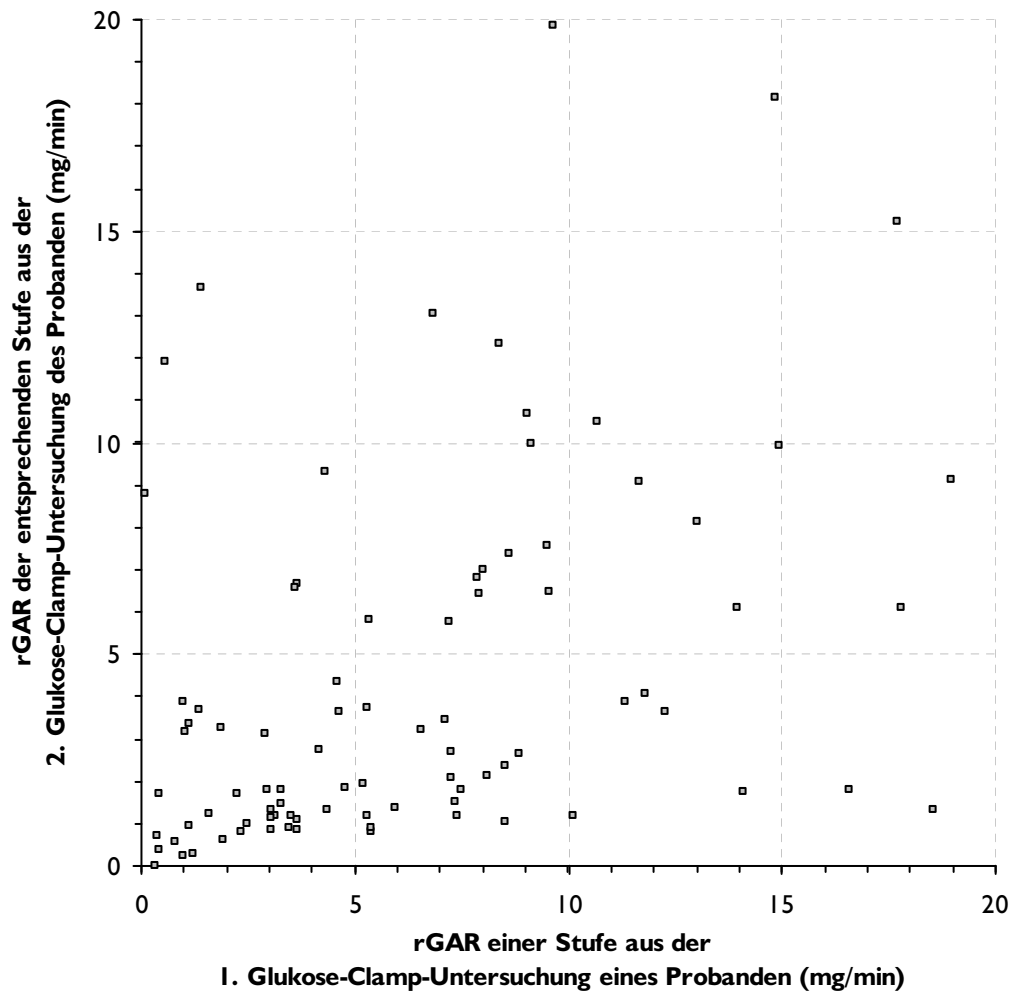


Abbildung 7: Auszug aus ►Abbildung 6_43: Renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) einander entsprechender Stufenpaare unter 20 mg/min ($n=87$) aus den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden jeweils auf Abszisse und Ordinate. Bei einer durchgängig 100%igen Übereinstimmung lägen alle Punkte auf der Winkelhalbierenden. Je größer der Abstand eines Punktes von dieser Geraden, desto geringer die Übereinstimmung innerhalb des betreffenden Wertepaares.

3.1.2.2 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der Uringlukosekonzentrationen

Bei Gegenüberstellung der Uringlukosekonzentrationen (UGK) der 110 Stufen aus der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung (fünf Stufen bei 22 Probanden) mit den 110 Werten der zweiten resultierte ein medianer Übereinstimmungsgrad von $42,1 \pm 19,9$ % (minimal 5,0 und

maximal 99,8 %). Die 110 Prozentwerte wiesen eine mehrgipflige Mischverteilung auf (► Abbildung 8__45):

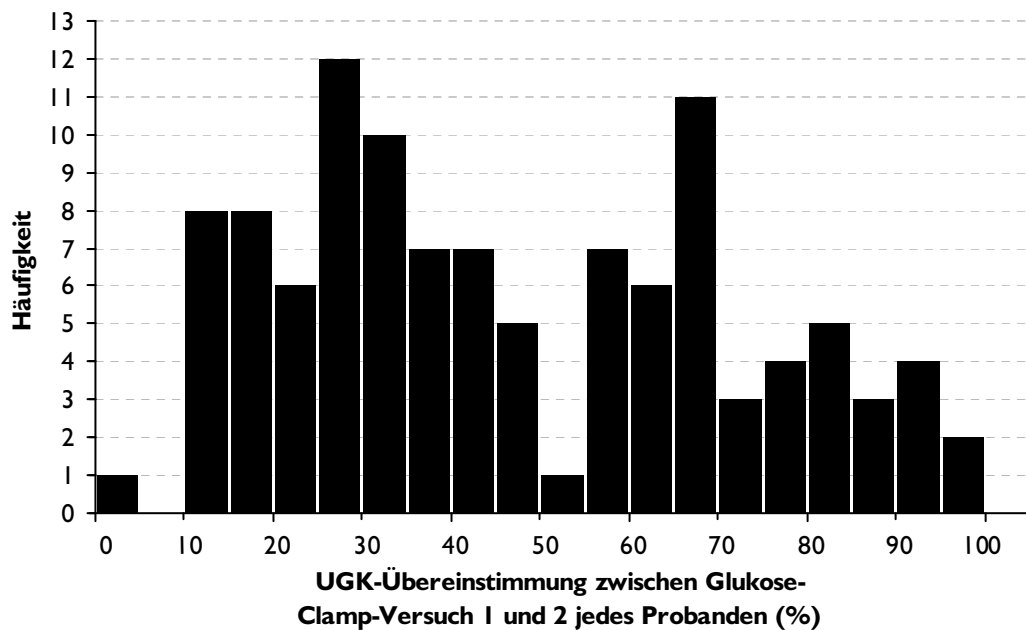


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Übereinstimmungsgrade zwischen den beiden Uringlukosekonzentrationen (UGK) zweier korrespondierender Stufen ($n=110$ Stufenpaare) der beiden fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen bei jedem der 22 Probanden mit einer Klassenbreite von 5 Prozentpunkten. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Absolut differierten die 110 Stufenpaare der UGK um median $81 \pm 77,8$ mg/dl (minimal 2, maximal 2447 mg/dl).

Die 22-malige Korrelation der fünf UGK der ersten zu den fünf UGK der zweiten Glukose-Clamp-Untersuchung jedes Probanden ergab einen medianen Koeffizienten von $0,89 \pm 0,11$ und einem Minimum von 0,47 sowie einem Maximalwert von 1,00.

Wurden alle 110 UGK der jeweils ersten Glukose-Clamp-Untersuchung mit den entsprechenden Werten der zweiten korreliert, resultierte mit $r = 0,88$ ein signifikanter Koeffizient ($p < 0,001$).

3.1.3 Ergebnisse der Korrelation von renaler Glukoseausscheidung und Blutglukosekonzentration

3.1.3.1 Ergebnisse der Korrelation von renaler Glukoseausscheidungsrate zur Blutglukosekonzentration

Bei einer Korrelation aller 220 renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) zu den zugehörigen Blutglukosekonzentrationen (zwei fünfstufige Glukose-Clamp-Untersuchungen für jeden der 22 Probanden) resultierte ein signifikanter Koeffizient von 0,30 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,001 nach Fisher-Transformation. Das folgende Diagramm zeigt die 220 Wertepaare (► *Abbildung 9__46*):

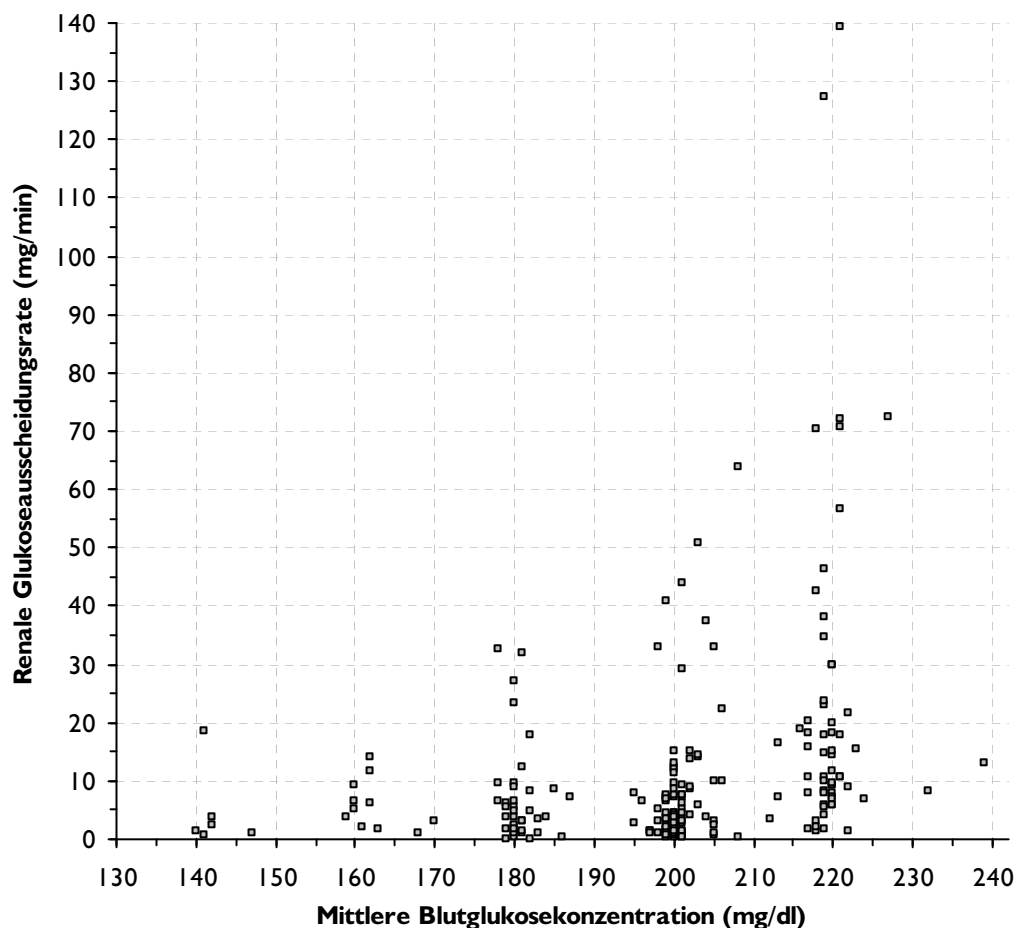


Abbildung 9: Renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) und zugehörige mittlere Blutglukosekonzentration (BGK) aller 220 durchgeführten Glukose-Clamp-Stufen (22 Probanden mit je zwei fünfstufigen Versuchen)

Wurden die jeweils fünf rGAR jeder fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchung zu den zugehörigen fünf mittleren Blutglukosekonzentrationen in Beziehung gesetzt, ergaben sich 44 Korrelationskoeffizienten mit einem Median von $0,82 \pm 0,12$ (Minimum 0,01 und Maximum 1,00), deren Verteilung folgender Darstellung zu entnehmen ist (► *Abbildung 10__47*):

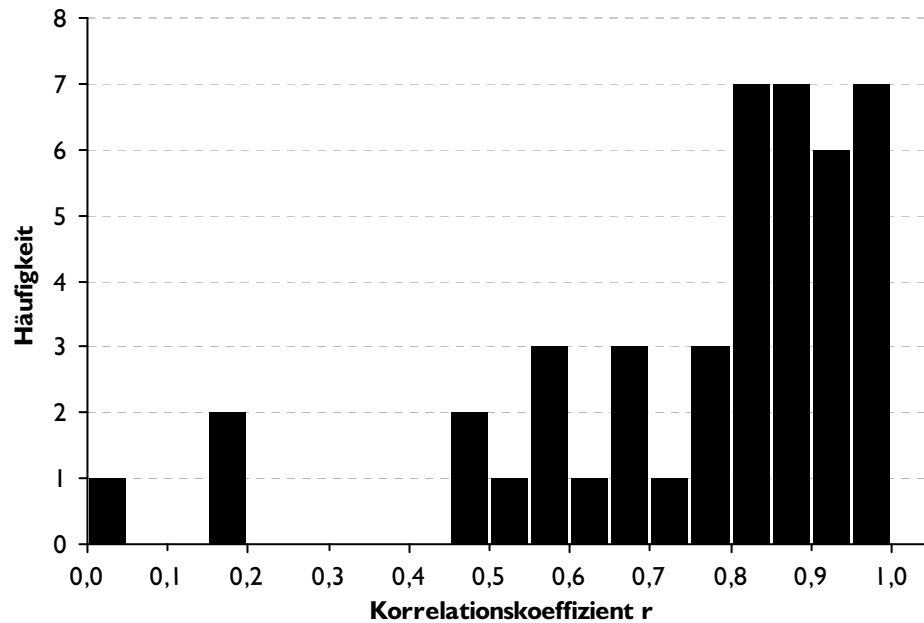


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Koeffizienten von 44 Korrelationen der jeweils fünf renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) zu ihren zugehörigen Blutglukosekonzentrationen (BGK) aller fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen (zwei bei jedem der 22 Probanden) mit einer Klassenbreite von 0,05 Einheiten. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

3.1.3.2 Ergebnisse der Korrelation von Uringlukosekonzentration zur Blutglukosekonzentration

Die Korrelation aller 220 Uringlukosekonzentrationswerte (UGK) zu den entsprechenden mittleren Blutglukosekonzentrationen (BGK) – aus zwei fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen bei jedem der 22 Probanden – ergab einen signifikanten Koeffizienten in Höhe von 0,24 (Fisher-Transformation: $p < 0,001$). Die folgende Darstellung zeigt die 220 Wertepaare (► *Abbildung 11__48*):

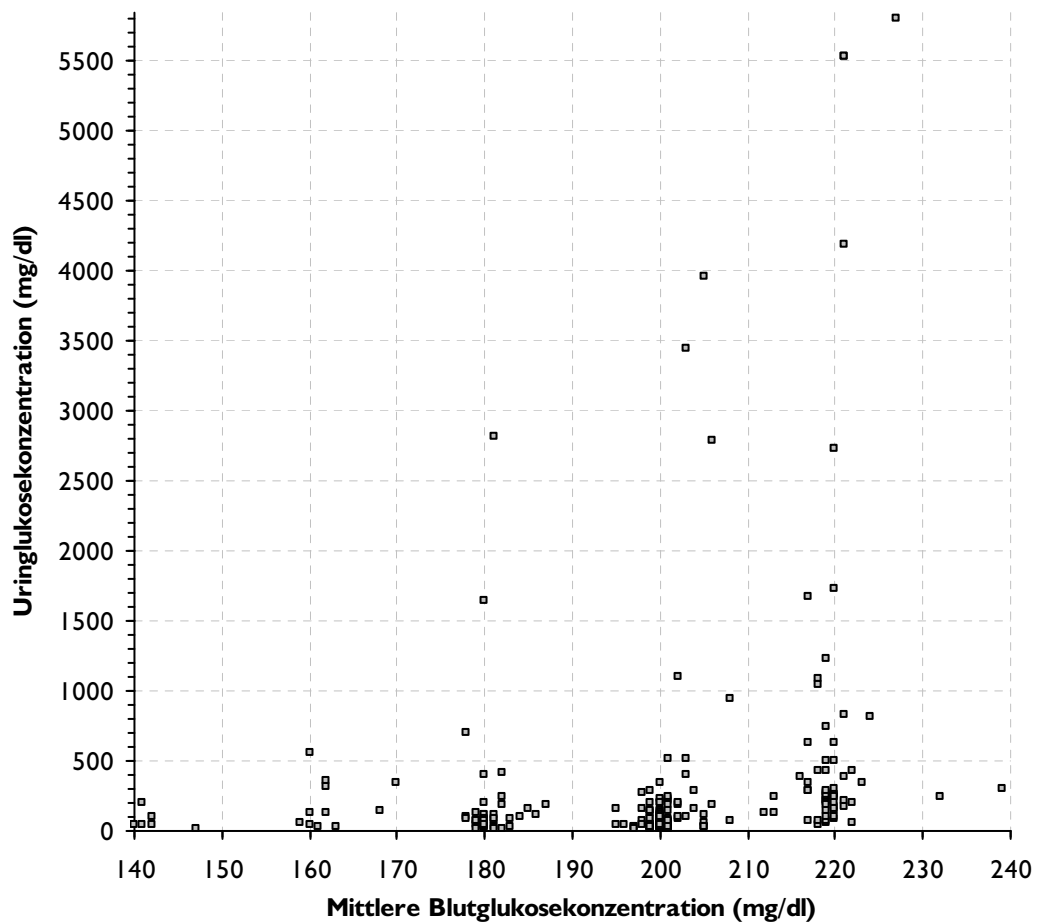


Abbildung 11: Uringlukosekonzentrationen (UGK) und zugehörige mittlere Blutglukosekonzentrationen (BGK) aller 220 durchgeführten Glukose-Clamp-Stufen (22 Probanden mit je zwei fünfstufigen Versuchen)

Wurden die jeweils fünf UGK jeder fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchung zu den entsprechenden fünf mittleren Blutglukosekonzentrationen korreliert, resultierten 44 Koeffizienten mit einem Median von $0,92 \pm 0,11$ (Minimum -0,16 und Maximum 1,00), deren Verteilung das folgende Diagramm zeigt (► Abbildung 12__49):

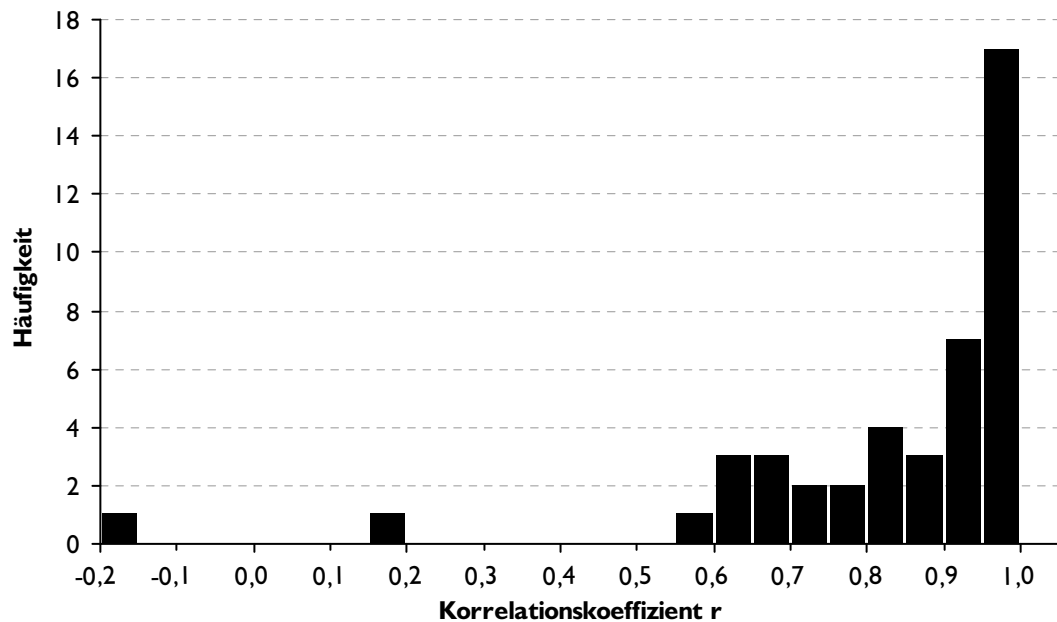


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Koeffizienten von 44 Korrelationen der jeweils fünf Uringlukosekonzentrationen (UGK) zu ihren zugehörigen Blutglukosekonzentrationen (BGK) aller fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen (zwei bei jedem der 22 Probanden) mit einer Klassenbreite von 0,05 Einheiten. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

3.1.4 Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

3.1.4.1 Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration bei allen Probanden

Nach einer Datenreduktion aller 220 Wertepaare (mittlere Blutglukosekonzentration und zugehörige renale Glukoseausscheidungsrate jeder Stufe aus je zwei fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen bei 22 Probanden) auf elf verbleibende Paare von Mittelwerten ließ sich eine Regression auf die Funktion $y = 3 \cdot 10^{-8} x^{3,75}$ durchführen (►Abbildung 13__50). Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für den Koeffizienten waren $7 \cdot 10^{-13}$ sowie $1 \cdot 10^{-3}$. Mit 95%iger Wahrscheinlichkeit lagen die wahren Werte für die Hochzahl zwischen 1,72 und 5,77.

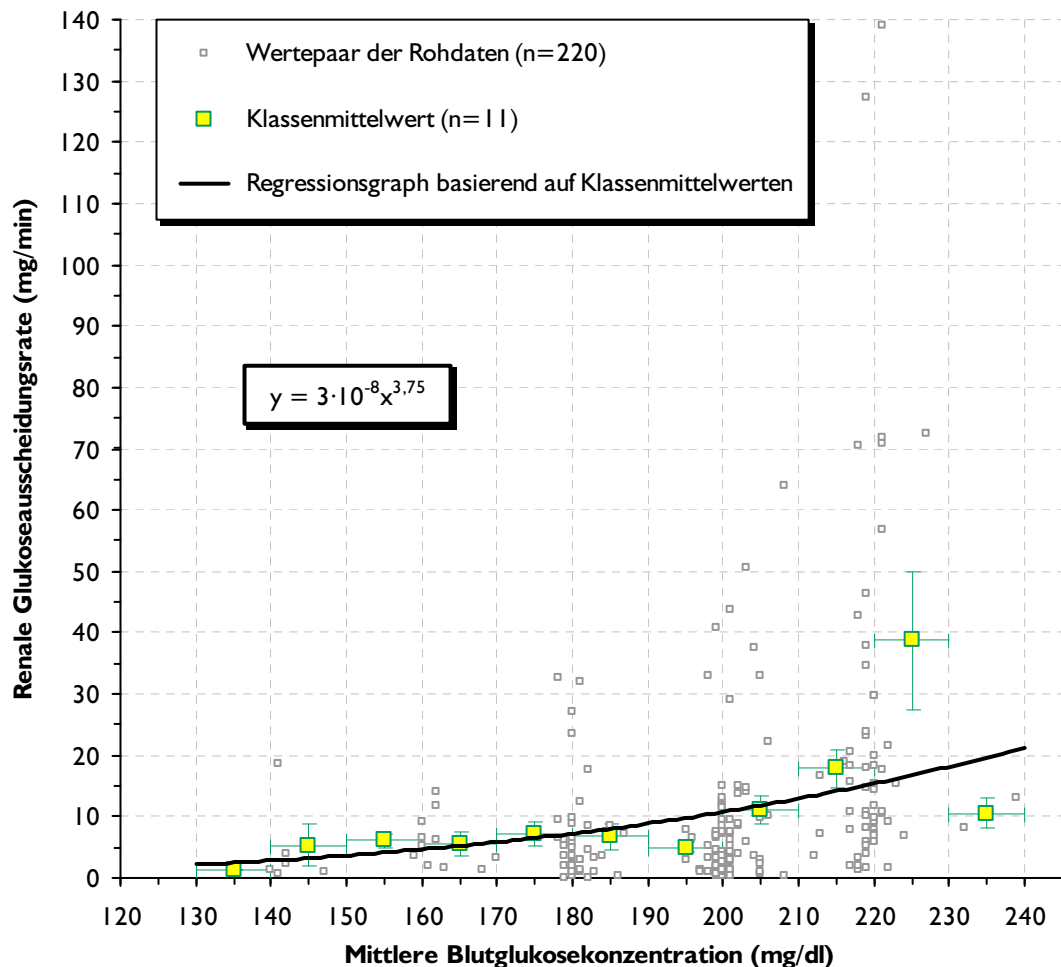
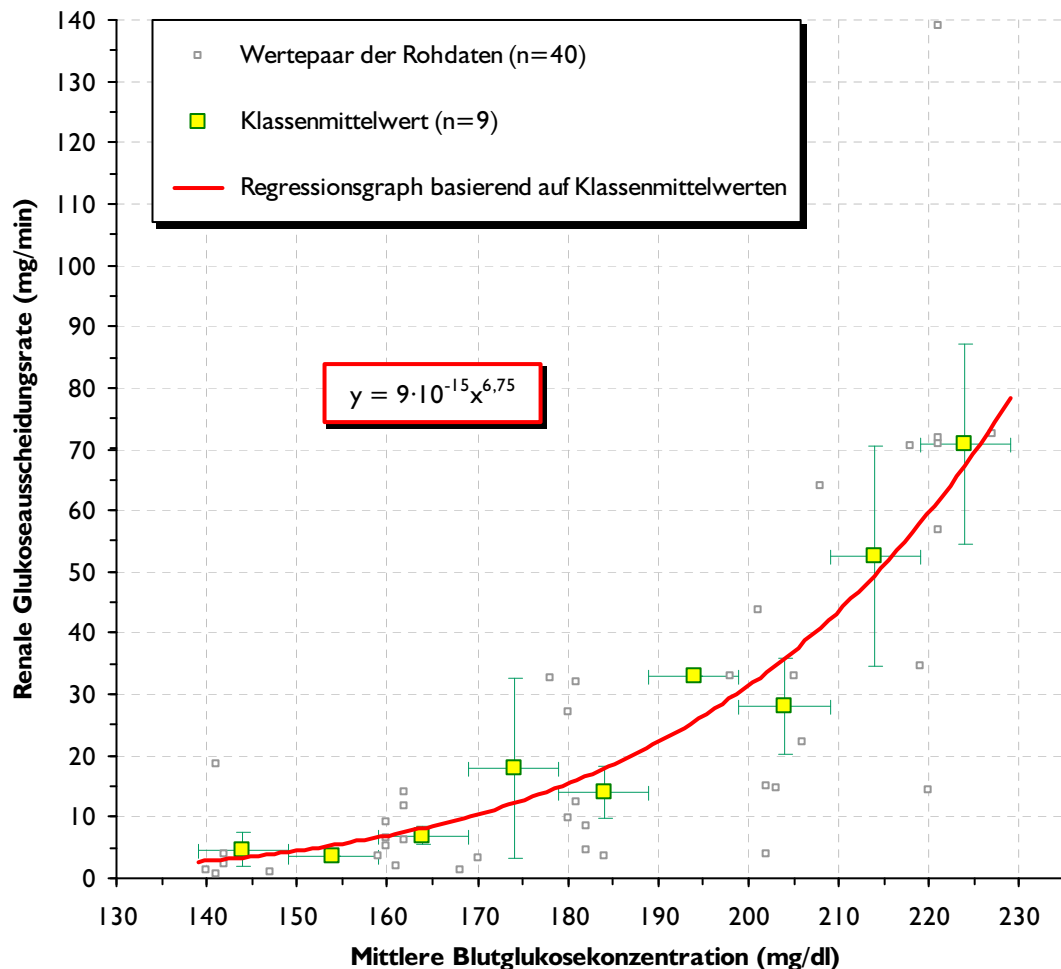


Abbildung 13: Durchschnittliche minütliche renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 220 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. rGAR (ebenfalls dargestellt) der 44 fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen **aller 22 Probanden** über den Mittelpunkt der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer Regression auf eine Potenzfunktion ($R^2 = 0,66$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten Regressionen enthält ▶Abbildung 18_56.

3.1.4.2 Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration, differenziert nach Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“

Wurden – analog der nach simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) vorgenommenen Gruppierung (▶ Tabelle 5_74) – nur die 40 Wertepaare aus Blutglukosekonzentration (BGK)

und renaler Glukoseausscheidungsrate (rGAR) der vier Probanden mit einer **sGNS zwischen 140 und 160 mg/dl** ausgewertet (aus zwei fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen je Proband), so ließ sich nach Datenreduktion eine Regression auf die Funktion $y = 9 \cdot 10^{-15} x^{6,75}$ errechnen (► *Abbildung 14__51*). Mit 95%iger Wahrscheinlichkeit lag der wahre Koeffizient zwischen $2 \cdot 10^{-18}$ und $5 \cdot 10^{-11}$, der wahre Exponent zwischen 5,11 und 8,39.



*Abbildung 14: Durchschnittliche minütliche renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 40 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. rGAR (ebenfalls dargestellt) der acht fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen der vier Probanden mit einer **simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ von 140 bis 160 mg/dl** über den Mittelpunkten der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer Regression auf eine Potenzfunktion ($R^2 = 0,93$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten Regressionen enthält ► *Abbildung 18__56*.*

Eine entsprechende Regression unter alleiniger Berücksichtigung der Ergebnisse der vier Probanden mit einer **sGNS im Bereich von 179 bis 180 mg/dl** ergab die Schätzformel $y = 3 \cdot 10^{-21} x^{9,43}$ (►Abbildung 15__52). Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für den Koeffizienten waren $6 \cdot 10^{-29}$ und $1 \cdot 10^{-13}$ – Exponent: zwischen 6,08 und 12,78.

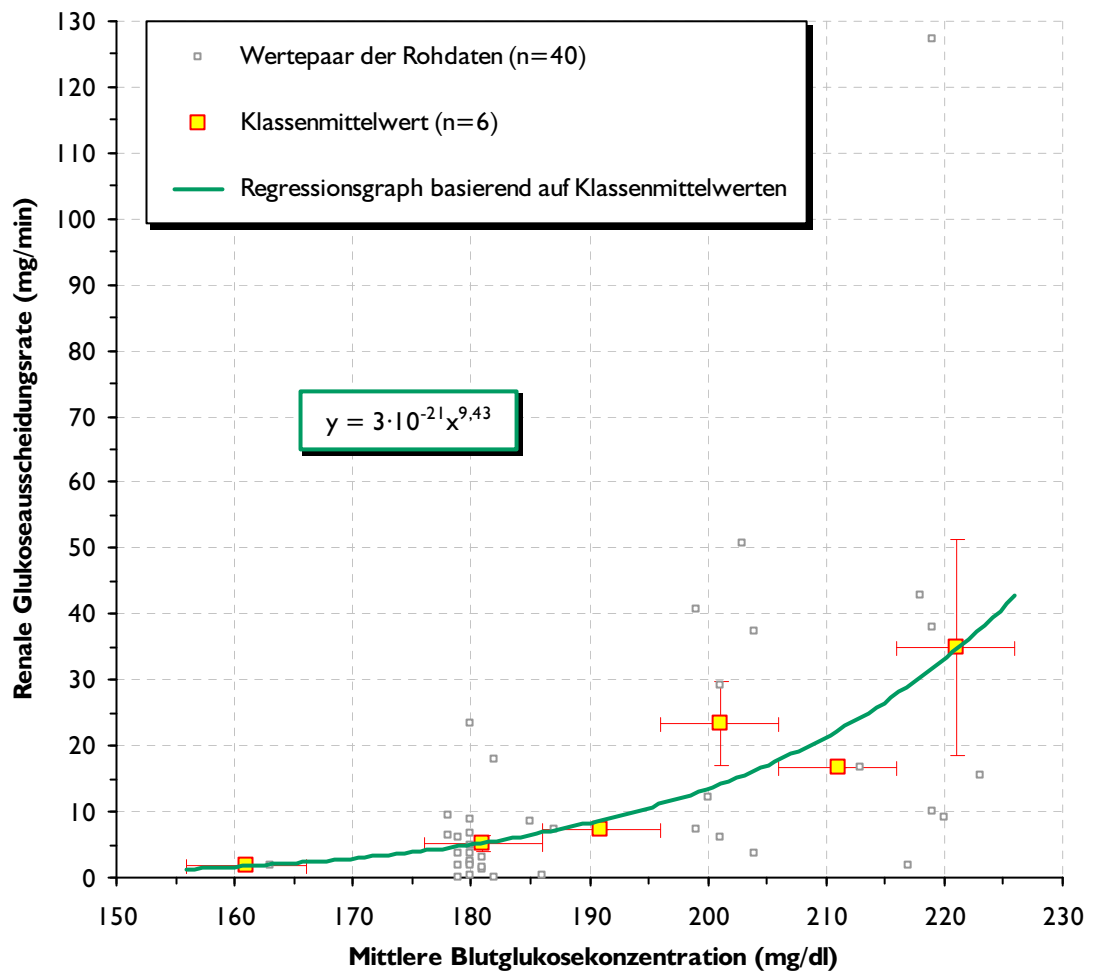


Abbildung 15: Durchschnittliche minütliche renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 40 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. rGAR (ebenfalls dargestellt) der acht fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen der vier Probanden mit einer **simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ von 179 bis 180 mg/dl** über den Mittelpunkten der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer Regression auf eine Potenzfunktion ($R^2 = 0,94$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten Regressionen enthält ►Abbildung 18__56.

Bei Beschränkung auf die 130 Wertepaare der 13 Studienteilnehmer (je Proband zwei fünfstufige Glukose-Clamp-Untersuchungen), deren sGNS eine Höhe von 195 bis 205 mg/dl aufwies, resultierte entsprechend die Regressionsfunktion $y = 7 \cdot 10^{-21} x^{9,06}$ (► Abbildung 16__53). Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% lagen die wahren Funktionsglieder zwischen $2 \cdot 10^{-32}$ und $2 \cdot 10^{-9}$ (Koeffizient) sowie zwischen 4,09 und 14,03 (Exponent).

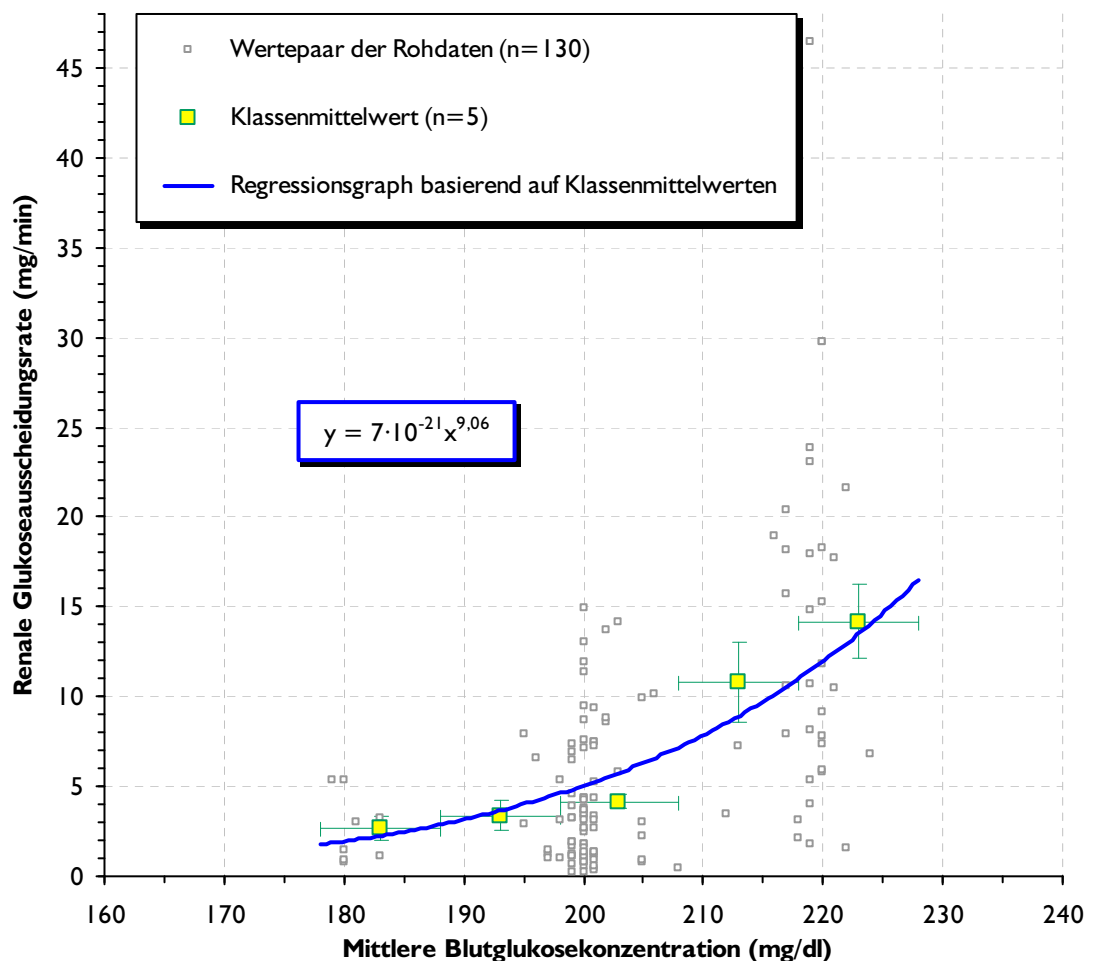


Abbildung 16: Durchschnittliche minütliche renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 130 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. rGAR (ebenfalls dargestellt) der 26 fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen der 13 Probanden mit einer **simulierten Glukose-„Nierenschwelle“** von 195 bis 205 mg/dl über den Mittelpunkten der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer Regression auf eine Potenzfunktion ($R^2 = 0,92$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten Regressionen enthält ► Abbildung 18__56.

Durch Hinzunahme der zehn Wertepaare des Probanden Nr. 4 mit seiner sGNS von 218 mg/dl zu den Daten der Gruppe mit sGNS zwischen 195 und 205 mg/dl ließen sich die dann 140 Wertepaare aus BGK und rGAR nach Datenreduktion auf die Funktion $y = 9 \cdot 10^{-14} x^{5,98}$ regredieren (► Abbildung 17__54). Das 95%-Konfidenzintervall lag für den Koeffizienten zwischen $9 \cdot 10^{-21}$ und $8 \cdot 10^{-7}$, für die Hochzahl zwischen 2,96 und 8,99.

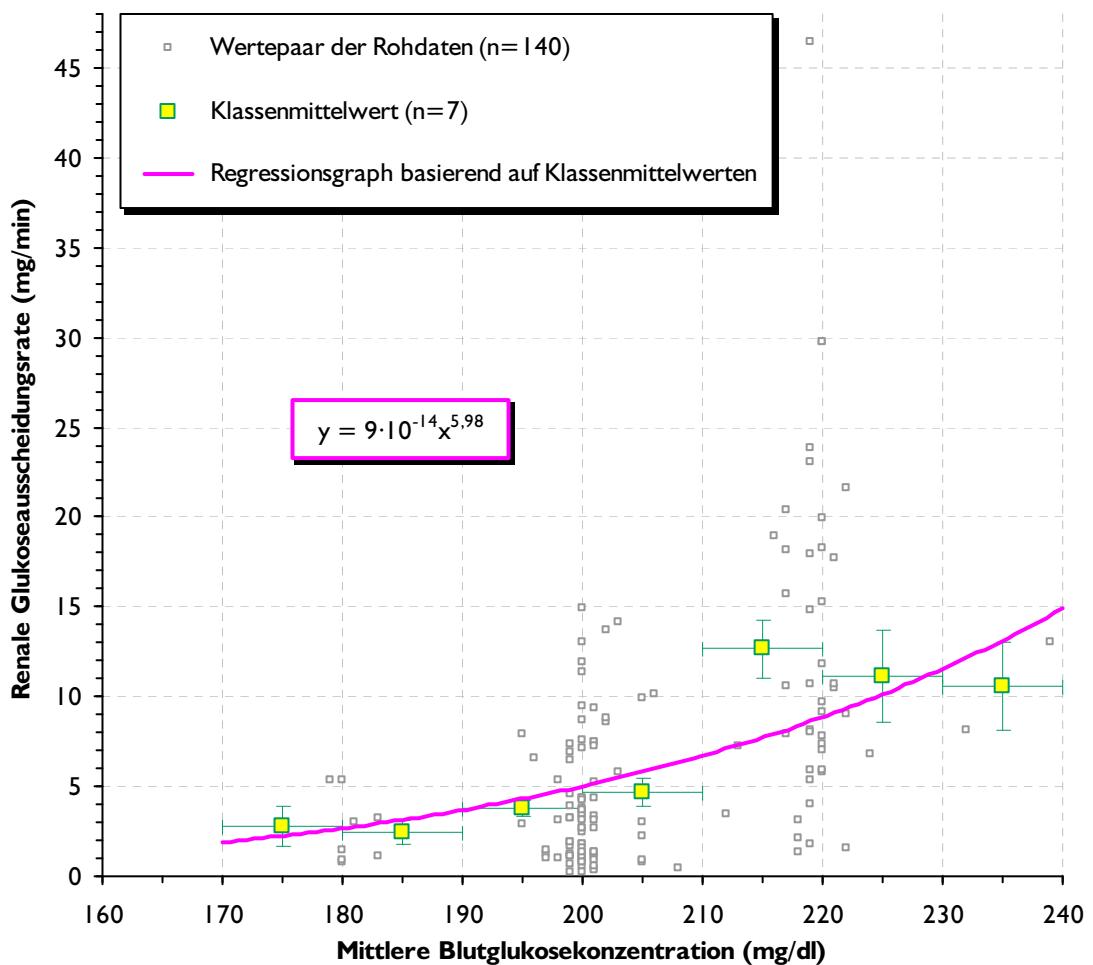


Abbildung 17: Durchschnittliche minütliche renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 140 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. rGAR (ebenfalls dargestellt) der 28 fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen der 14 Probanden mit einer **simulierten Glukose-„Nierenschwelle“** von 195 bis 218 mg/dl über den Mittelpunkten der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer Regression auf eine Potenzfunktion ($R^2 = 0,84$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten Regressionen enthält ► Abbildung 18__56.

3.1.4.3 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

Die Abbildungen in den beiden vorangehenden Abschnitten (► 3.1.4.1__49 und ► 3.1.4.2__50) wurden – angepasst an die jeweilige Informationsdichte – zur individuellen Optimierung der Darstellungsqualität, aber zulasten ihrer Vergleichbarkeit mit unterschiedlichen Skalierungen für Abszisse und Ordinate versehen. Daher und zum Zwecke einer vergleichenden Analyse der durchgeführten Regressionen folgt hier die Zusammenführung der wesentlichen Resultate in einer Graphik (► *Abbildung 18__56*): Diese Gesamtergebnisse für die renale Glukoseausscheidung als Funktion der Blutglukosekonzentration finden sich mit den entsprechend aufbereiteten Daten für die tubuläre Glukoserückresorption (► 3.2.4__62ff., zusammengefasst in ► 3.2.4.3__69) in einem weiteren Diagramm am Ende des Folgekapitels zusammengeführt (► 3.2.4.4__71).

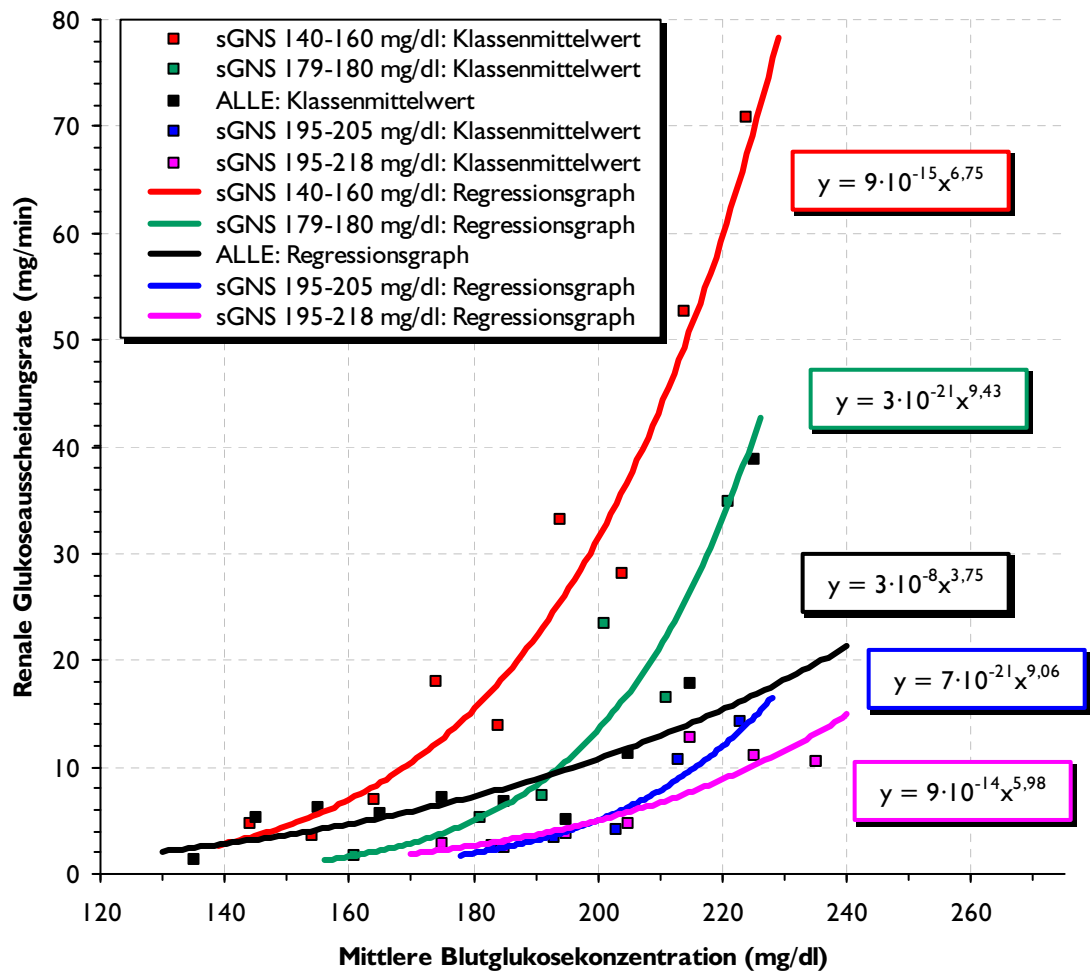


Abbildung 18: Zusammenfassende Darstellung der relevanten Befunde aus [Abbildung 13_50](#), [Abbildung 14_51](#), [Abbildung 15_52](#), [Abbildung 16_53](#), [Abbildung 17_54](#); Graphen und deren Funktionsgleichungen als Ergebnisse von Regressionen der durchschnittlichen minütlichen renalen Glukoseausscheidungsrate in Abhängigkeit von den jeweiligen zugehörigen Blutglukosekonzentrationen – klassifiziert durch je 10 mg/dl breite Abschnitte – bei allen Probanden sowie differenziert nach insgesamt vier Gruppen von Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) ([Tabelle 5_74](#)). Die den Regressionen zugrunde liegenden Mittelwerte sind farblich kodiert jeweils mit eingetragen.

3.2 Ergebnisse zur tubulären Glukoserückresorption

3.2.1 Deskriptiv-statistische Ergebnisse bezüglich aller erhobenen tubulären Glukoserückresorptionsraten

Bei 22 Probanden ergaben sich angesichts je zweier Glukose-Clamp-Untersuchungen mit je fünf Stufen insgesamt 220 tubuläre Glukoserückresorptionsraten (synonym: tubuläre Transportraten für Glukose, T_G). Das Histogramm zeigte eine Konfiguration ähnlich einer Normalverteilung (► *Abbildung 19__57*):

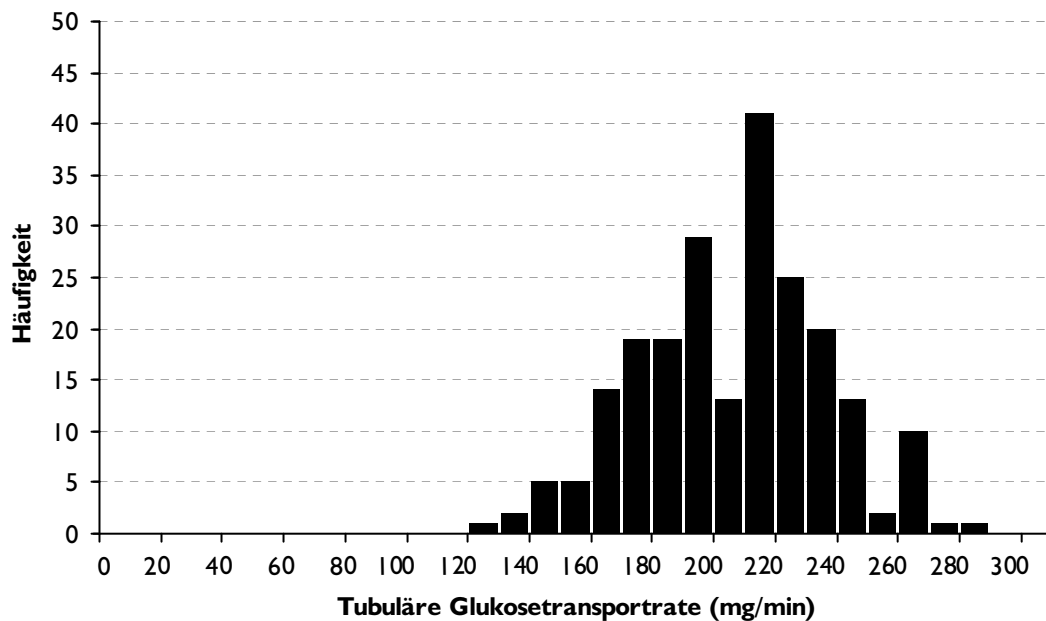


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der 220 erhobenen tubulären Transportraten für Glukose mit einer Klassenbreite von 10 mg/min. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Der Median **über alle 220 Werte** hinweg lag bei $211,5 \pm 21,5$ mg/min (Minimum 126,0 und Maximum 281,0 mg/min).

Bei isolierter Betrachtung **jeder der 44 fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen** resultierten 44 mediane tubuläre Glukoserückresorptionsraten zwischen 150,3 und 263,6 mg/min, deren Median wiederum $210,6 \pm 19,2$ mg/min betrug. Als Median aller 44

zugehörigen halben Quartilabstände ergab sich $3,3 \pm 3,5$ mg/min (Minimum 0,2 und Maximum 16,1 mg/min). Für die 44 Spannweiten der tubulären Glukoserückresorptionsraten jedes fünfstufigen Versuchs resultierte ein Median von $22,3 \pm 12,5$ mg/min mit einem Minimum von 0,9 und einem Maximum von 80,7 mg/min.

Die größte der jeweils fünf bestimmten T_G jedes der 44 Versuche lag median bei $225,8 \pm 19,8$ mg/min (Minimum 172, Maximum 281,0 mg/min).

Bei jeweils **gemeinsamer Betrachtung beider fünfstufiger Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden** ergab sich $210,5 \pm 18,4$ mg/min als Median der 22 medianen tubulären Glukoserückresorptionsraten (Minimum 150,6 und Maximum 263,5 mg/min). Die T_G streuten probandenweise mit $4,5 \pm 2,8$ mg/min (Median $\pm$ halber Quartilabstand der 22 halben Quartilabstände); minimaler Wert war hier 0,8 und maximaler 11,0 mg/min. Der Median der 22 Spannweiten war $29,9 \pm 16,6$ mg/min, die minimale Spannweite 10,5 und die maximale 102,1 mg/min.

Die größten der jeweils zehn in beiden Versuchen jedes Probanden bestimmten 22 T_G lagen median bei $230,1 \pm 14,1$ mg/min (Minimum 186,2 und Maximum 281,0 mg/min).

3.2.2 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der tubulären Glukoserückresorption

Da die beiden fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen aller 22 Probanden unter möglichst gleichen Bedingungen ablaufen sollten, ergaben sich 110 Wertepaare aus tubulären Glukoserückresorptionsraten (synonym: tubulären Transportraten für Glukose, T_G) einander entsprechender Untersuchungsstufen: Deren prozentuale Übereinstimmungsgrade lagen median bei $97,7 \pm 1,8$ % (minimal 55,3 und maximal 100,0 %). Ihre Häufigkeiten waren unimodal rechtsgipflig verteilt (► *Abbildung 20*–59). 83 der 110 Übereinstimmungsgrade (d.h. 75,5 %) waren größer als 95 %.

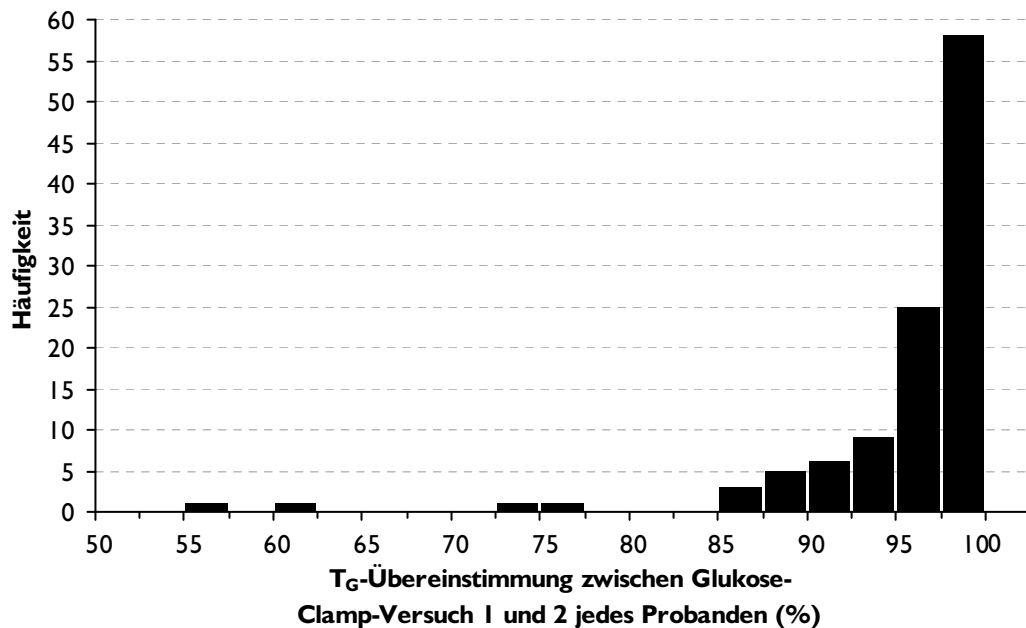


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Übereinstimmungsgrade zwischen den beiden tubulären Glukoserückresorptionsraten (T_G) zweier korrespondierender Stufen ($n=110$ Stufenpaare) der beiden fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen bei jedem der 22 Probanden mit einer Klassenbreite von 2,5 Prozentpunkten. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Die mediane absolute Differenz zwischen den 110 T_G -Paaren betrug $4,6 \pm 3,8$ mg/min (minimal 0,0 und maximal 102,0 mg/min).

Jeweilige Korrelationen der fünf tubulären Glukosetransportraten aus Glukose-Clamp-Untersuchung 1 zu den fünf T_G aus Untersuchung 2 ergaben 22 Koeffizienten mit einem Median von $0,59 \pm 0,52$ und einem Minimum von -0,85 sowie einem Maximum von 1,00.

Bei Gegenüberstellung aller 110 T_G aus der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung der 22 Probanden mit den entsprechenden Werten aus der zweiten Untersuchung konnte ein Korrelationskoeffizient von 0,84 mit Signifikanz angesichts eines p-Wertes von kleiner als 0,001 nach Fisher-Transformation ermittelt werden. Dieser Zusammenhang ist auch aus der folgenden Abbildung ersichtlich (► *Abbildung 21__60*):

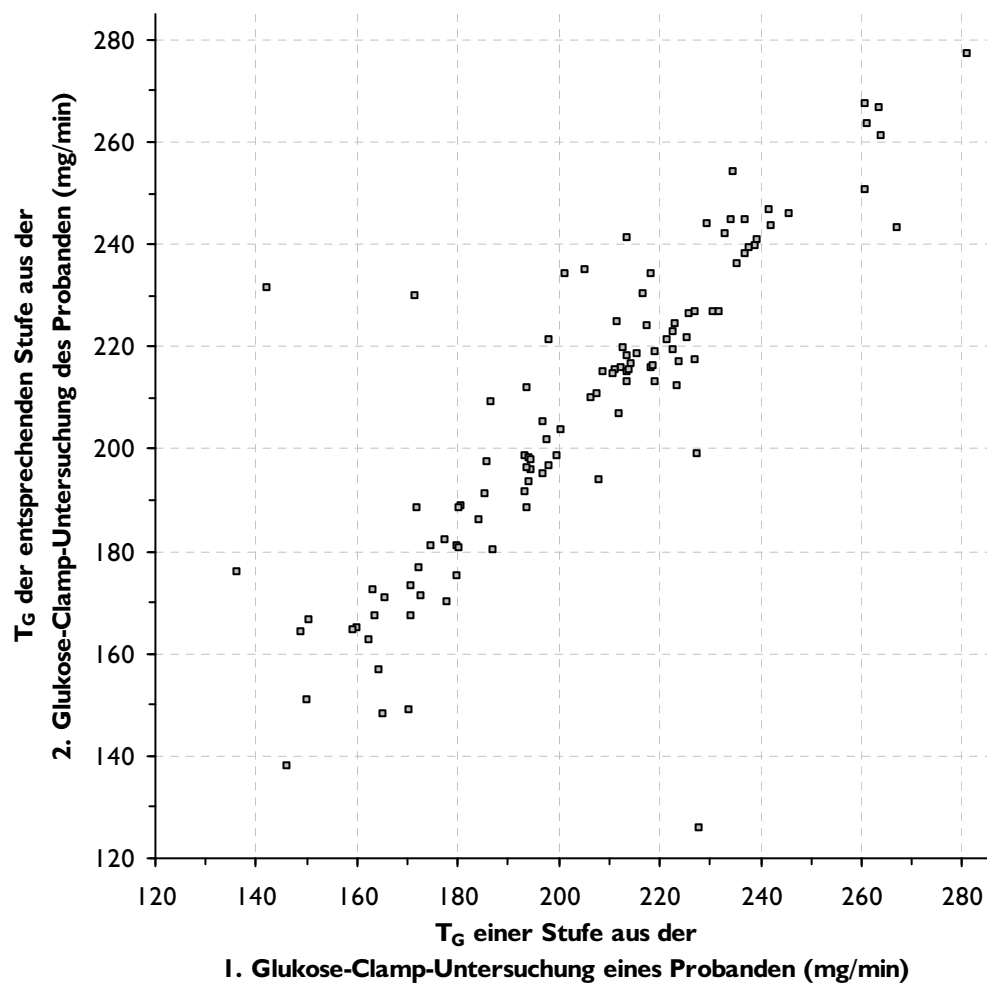


Abbildung 21: Tubuläre Glukoserückresorptionsraten (T_G) einander entsprechender Stufenpaare ($n=110$) aus den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden (fünf Stufen bei 22 Probanden) jeweils auf Abszisse und Ordinate. Bei einer durchgängig 100%igen Übereinstimmung lägen alle Punkte auf der Winkelhalbierenden. Je größer der Abstand eines Punktes von dieser Geraden, desto geringer die Übereinstimmung innerhalb des betreffenden Wertepaares.

3.2.3 Ergebnisse der Korrelation von tubulärer Glukoserückresorption und Blutglukosekonzentration

Eine Korrelation der 220 Wertepaare aus tubulärer Glukoserückresorptionsrate (synonym: tubuläre Transportrate für Glukose, T_G) und zugehöriger Blutglukosekonzentration (zwei fünfstufige Glukose-Clamp-Untersuchungen für jeden der 22 Probanden) ergab einen Koeffizienten von 0,53 mit einer nach Fisher-Transformation signifikanten Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,001. Das folgende Diagramm zeigt die 220 Wertepaare (► Abbildung 22__61):

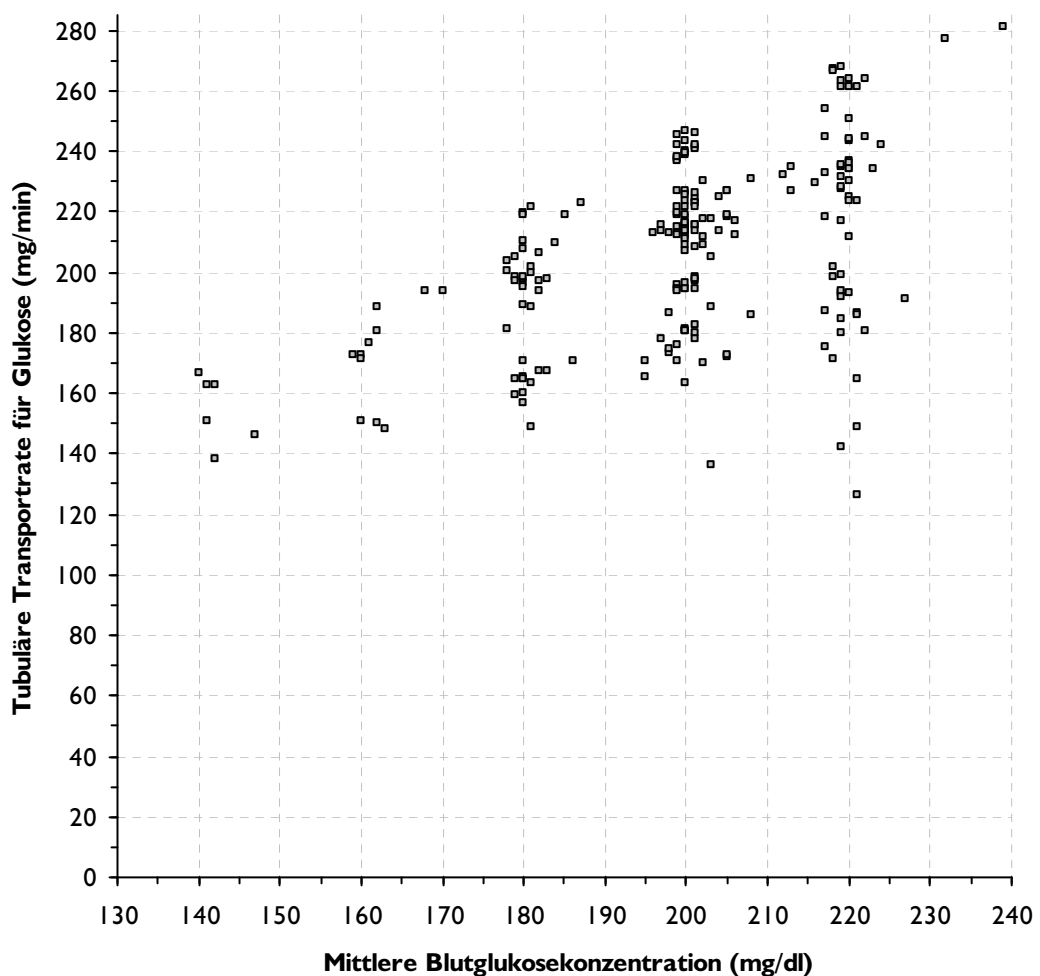


Abbildung 22: Tubuläre Glukosetransportraten (T_G) und zugehörige mittlere Blutglukosekonzentrationen (BGK) aller 220 durchgeführten Glukose-Clamp-Stufen (22 Probanden mit je zwei fünfstufigen Versuchen)

Wurden die jeweils fünf T_G jeder fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchung zu den entsprechenden fünf mittleren Blutglukosekonzentrationen korreliert, resultierten 44 Koeffizienten mit einem Median von $0,81 \pm 0,25$ (Minimum $-0,87$ und Maximum $1,00$), deren Verteilung der folgenden Graphik zu entnehmen ist (► *Abbildung 23__62*):

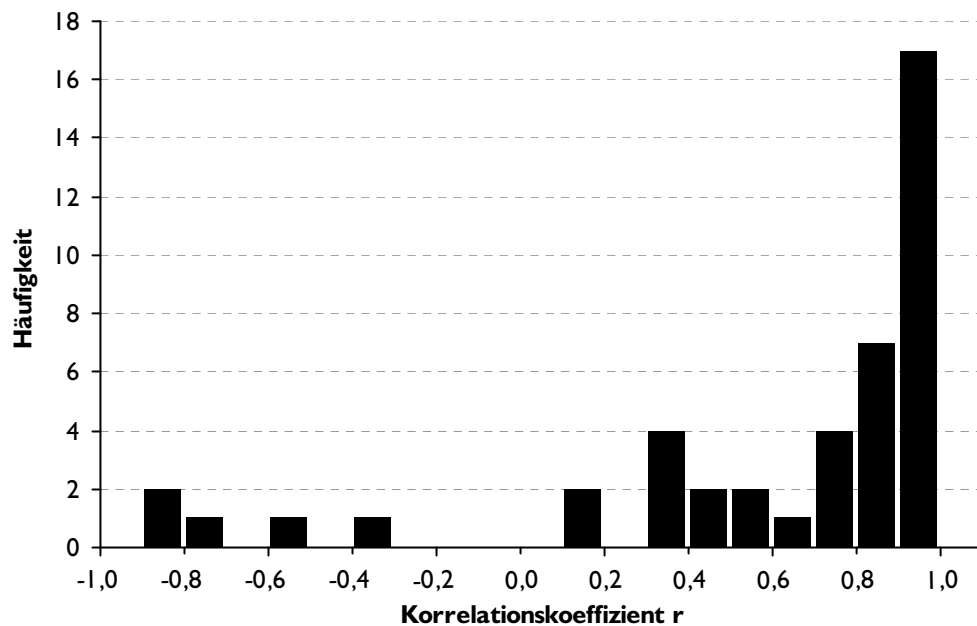


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Koeffizienten von 44 Korrelationen der jeweils fünf tubulären Glukoserückresorptionsraten (T_G) zu ihren zugehörigen Blutglukosekonzentrationen (BGK) aller fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen (zwei bei jedem der 22 Probanden) mit einer Klassenbreite von 0,1 Einheiten. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

3.2.4 Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

3.2.4.1 Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration bei allen Probanden

Nach rechnerischer Reduktion der Datenmenge – ursprünglich 220 Wertepaare aus mittlerer Blutglukosekonzentration und zugehöriger tubulärer Glukoserückresorptionsrate (synonym: tubuläre Transportrate für Glukose, T_G) angesichts zweier fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen für jeden der 22 Probanden – konnte die logarithmische Regressions-

funktion $y = 198,4 \cdot \ln(x) - 836$ mit den verbleibenden Mittelwerten errechnet werden (► Abbildung 24__63). Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für den Koeffizienten waren 142,6 sowie 254,3. Die wahren Werte für den Subtrahenden lagen mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zwischen 544 und 1128.

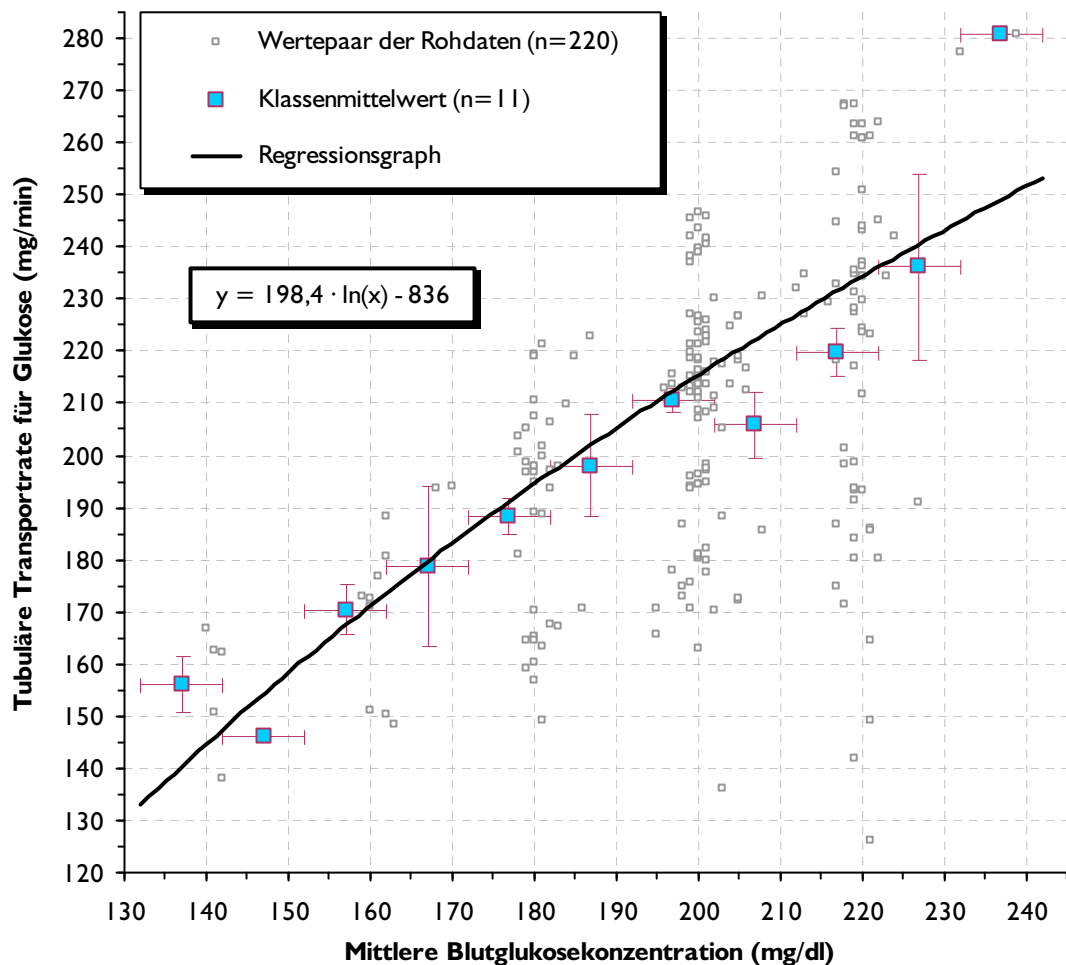


Abbildung 24: Durchschnittliche minütliche tubuläre Glukoserückresorptions-/transportrate (T_c): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 220 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. T_c (ebenfalls dargestellt) der 44 fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen **aller 22 Probanden** über den Mittelpunkt der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer logarithmischen Regression ($R^2 = 0,88$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten logarithmischen Regressionen enthält ► Abbildung 29__70.

3.2.4.2 Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration, differenziert nach Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“

Im Folgekapitel 3.3 findet sich eine Gruppierung der 22 Probanden nach ihren simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) (► *Tabelle 5__74*).

Wurden gemäß dieser Einteilung nur Wertepaare aus Blutglukosekonzentration (BGK) und tubulärer Glukoserückresorptionsrate (synonym: tubuläre Glukosetransportrate, T_g) der vier Probanden mit einer **sGNS zwischen 140 und 160 mg/dl** herangezogen, ergab die logarithmische Regression nach Datenreduktion einen Graphen mit der Funktion $y = 79 \cdot \ln(x) - 230$ (► *Abbildung 25__65*). Mit 95%iger Wahrscheinlichkeit lagen die wahren Werte zwischen 25,8 und 132,2 (Konfidenzintervall des Koeffizienten) bzw. zwischen 506 und -46 (Konfidenzintervall des Subtrahenden).

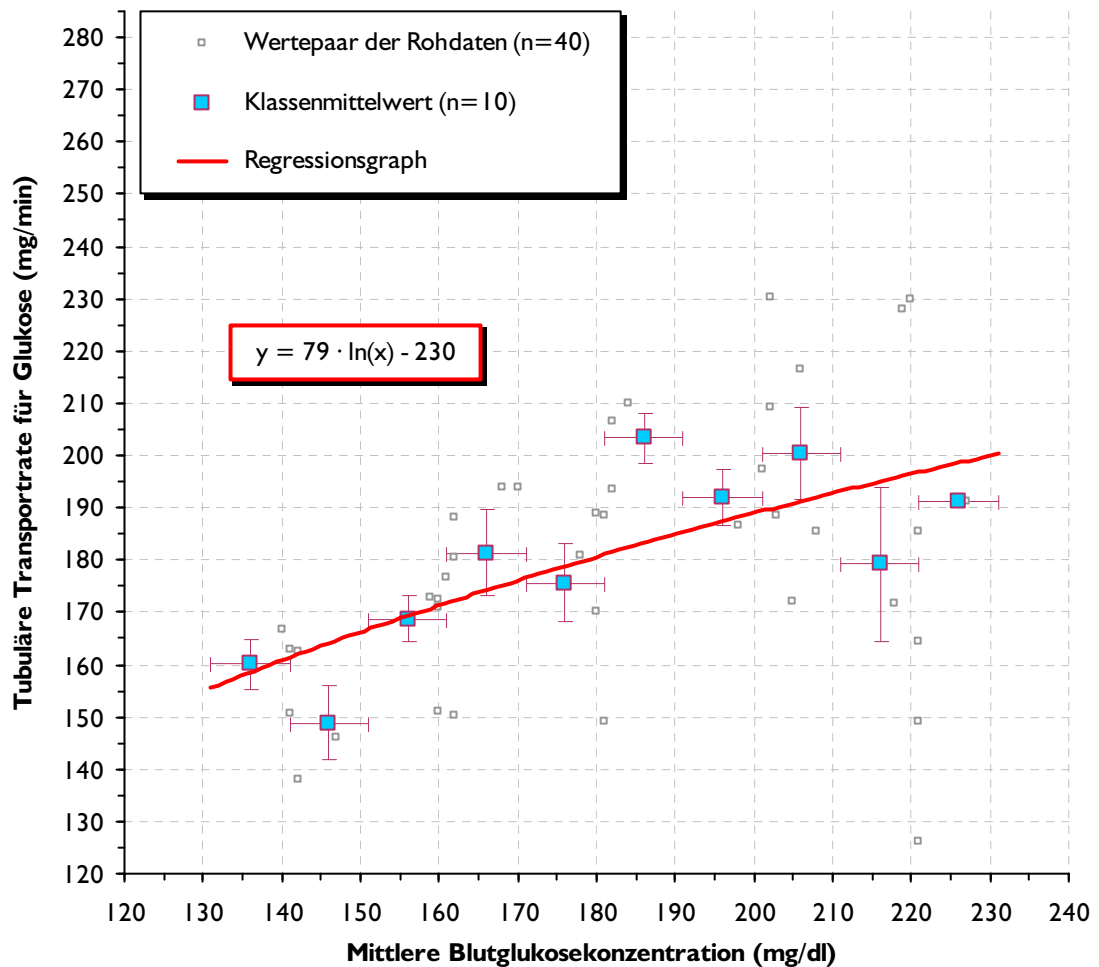


Abbildung 25: Durchschnittliche minütliche tubuläre Glukoserückresorptions-/transportrate (T_d): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 40 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. T_g (ebenfalls dargestellt) der acht fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen der vier Probanden mit einer **simulierten Glukose-„Nierenschwelle“** von 140 bis 160 mg/dl über den Mittelpunkten der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer logarithmischen Regression ($R^2 = 0,59$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten logarithmischen Regressionen enthält ► Abbildung 29__70.

Bei Beschränkung auf die 40 Wertepaare der vier Probanden (jeweils zwei fünfstufige Glukose-Clamp-Untersuchungen) mit einer **sGNS in Höhe von 179 bis 180 mg/dl** resultierte die Regressionsfunktion $y = 198,5 \cdot \ln(x) - 848$ (► Abbildung 26__66). Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% lagen die wahren Funktionsglieder zwischen 65,3 und 331,5 (Koeffizient) sowie zwischen 1549 und 147 (Subtrahend).

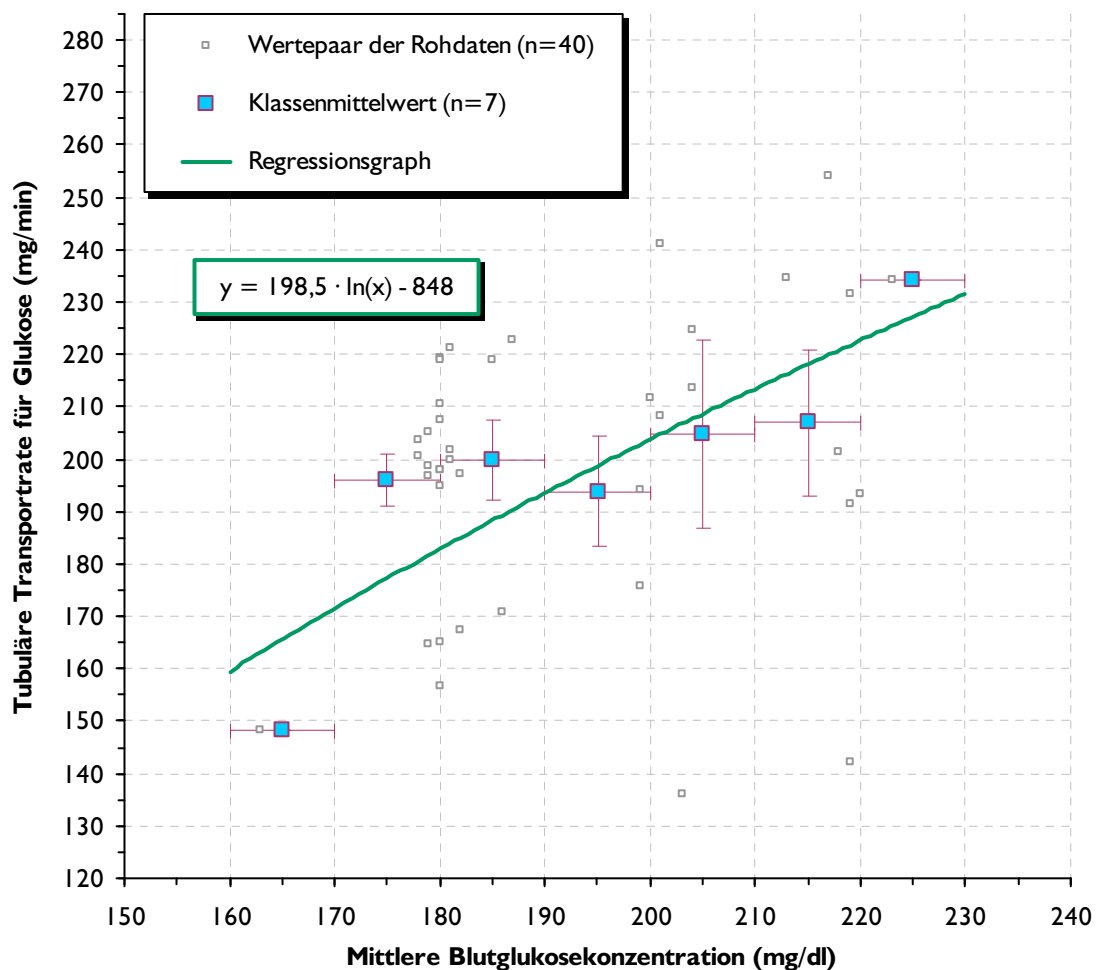


Abbildung 26: Durchschnittliche minütliche tubuläre Glukoserückresorptions-/transportrate (T_d): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 40 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. T_G (ebenfalls dargestellt) der acht fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen der vier Probanden mit einer **simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ von 179 bis 180 mg/dl** über den Mittelpunkten der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer logarithmischen Regression ($R^2 = 0,75$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten logarithmischen Regressionen enthält ► Abbildung 29__70.

Eine entsprechende logarithmische Regression unter isolierter Betrachtung der Ergebnisse der 13 Probanden mit einer sGNS im Bereich von 195 bis 205 mg/dl ergab die Formel $y = 281,7 \cdot \ln(x) - 1288$ (► Abbildung 27__67). Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für den Koeffizienten 281,7 waren 192,6 und 370,9 – entsprechende Grenzen beim Subtrahenden: zwischen 1761 und 815.

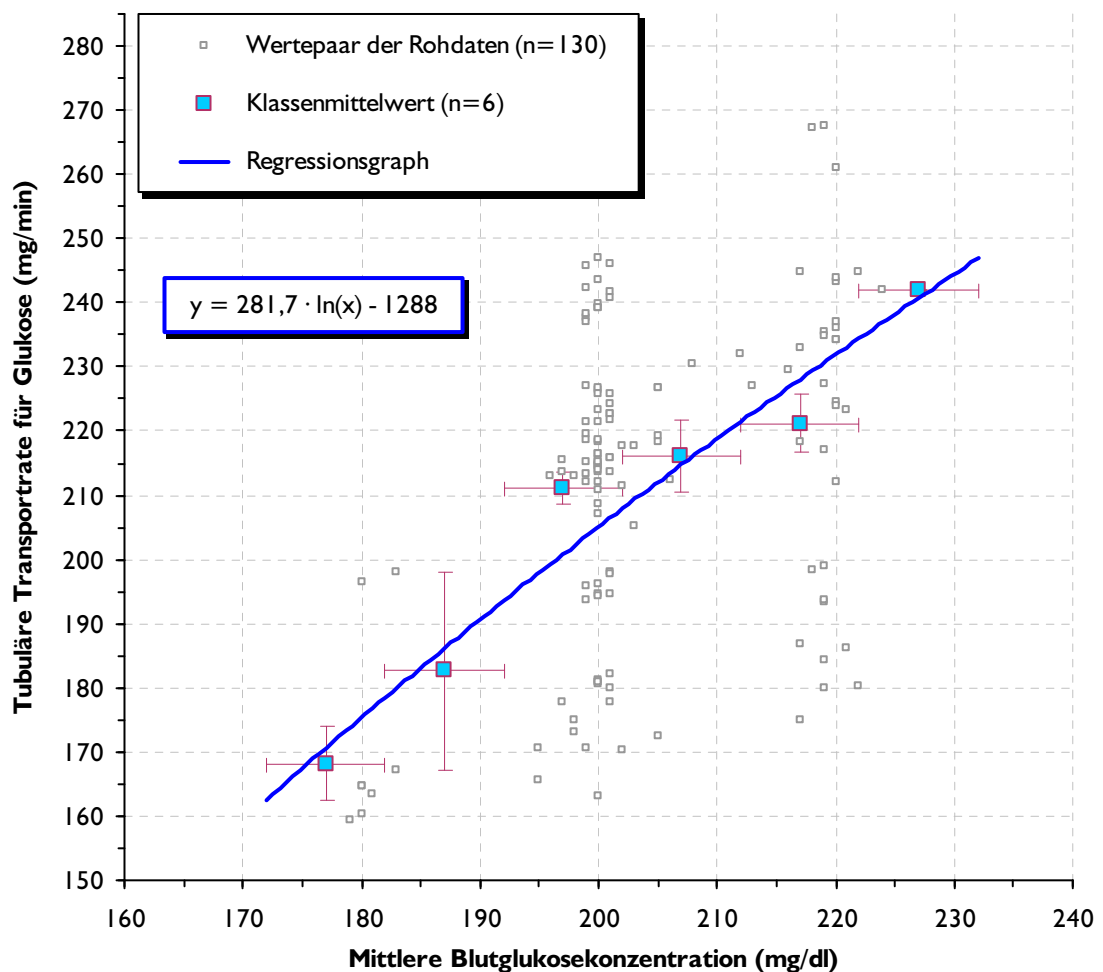
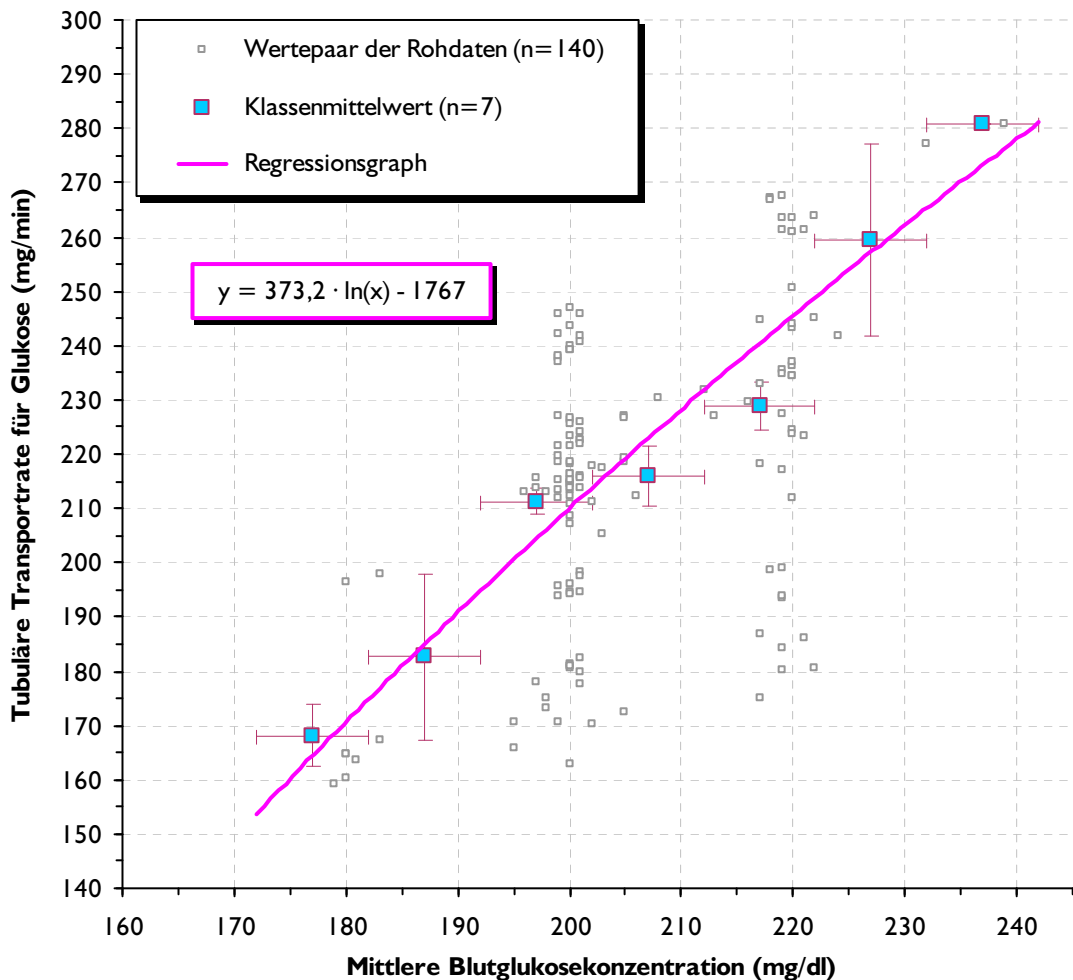


Abbildung 27: Durchschnittliche minütliche tubuläre Glukoserückresorptions-/transportrate (T_c): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 130 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. T_c (ebenfalls dargestellt) der 26 fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen der 13 Probanden mit einer **simulierten Glukose-„Nierenschwelle“** von 195 bis 205 mg/dl über den Mittelpunkten der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer logarithmischen Regression ($R^2 = 0,95$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten logarithmischen Regressionen enthält ► Abbildung 29__70.

Unter Berücksichtigung der zehn Wertepaare des Probanden Nr. 4 mit seiner sGNS von **218 mg/dl** zusammen mit den Daten der Gruppe mit sGNS von **195 bis 205 mg/dl** konnten die dann 140 Wertepaare aus BGK und T_G auf die Funktion $y = 373,2 \cdot \ln(x) - 1767$ regre- diert werden (► *Abbildung 28__68*). Mit 95%iger Wahrscheinlichkeit lag der wahre Subtrahend der Funktionsgleichung zwischen 2184 und 1350, der Koeffizient zwischen 295,0 und 451,5.



*Abbildung 28: Durchschnittliche minütliche tubuläre Glukoserückresorptions-/transportrate (T_G): ■ (vertikale Fehlerbalken: Standardfehler) aus den 140 Rohdaten-Wertepaaren BGK vs. T_G (ebenfalls dargestellt) der 28 fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen der 14 Probanden mit einer **simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ von 195 bis 218 mg/dl** über den Mittelpunkten der zugehörigen Blutglukosekonzentrationsklassen mit einer jeweiligen Breite von 10 mg/dl (horizontale Fehlerbalken). – Zusätzlich: Graph als Ergebnis einer logarithmischen Regression ($R^2 = 0,97$). – Eine vergleichende Zusammenfassung aller durchgeführten logarithmischen Regressionen enthält ► *Abbildung 29__70*.*

3.2.4.3 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

In den Diagrammen der beiden vorausgehenden Abschnitte (► 3.2.4.1__62 und ► 3.2.4.2__64) wurden Abszisse und Ordinate zum Zwecke einer besseren Ablesbarkeit angesichts der Vielzahl an dargestellten Informationen teils unterschiedlich skaliert. Um die Abbildungen zu vereinheitlichen und vergleichbar zu machen, folgt in diesem Abschnitt die Zusammenführung der wesentlichen Resultate in einer Graphik (► *Abbildung 29__70*). Diese finden sich auch in einem weiteren Diagramm im nachfolgenden Abschnitt wieder (► 3.2.4.4__71), wo sie mit den Gesamtergebnissen für die renale Glukoseausscheidung als Funktion der Blutglukosekonzentration (► 3.1.4.3__55) zusammen dargestellt sind.

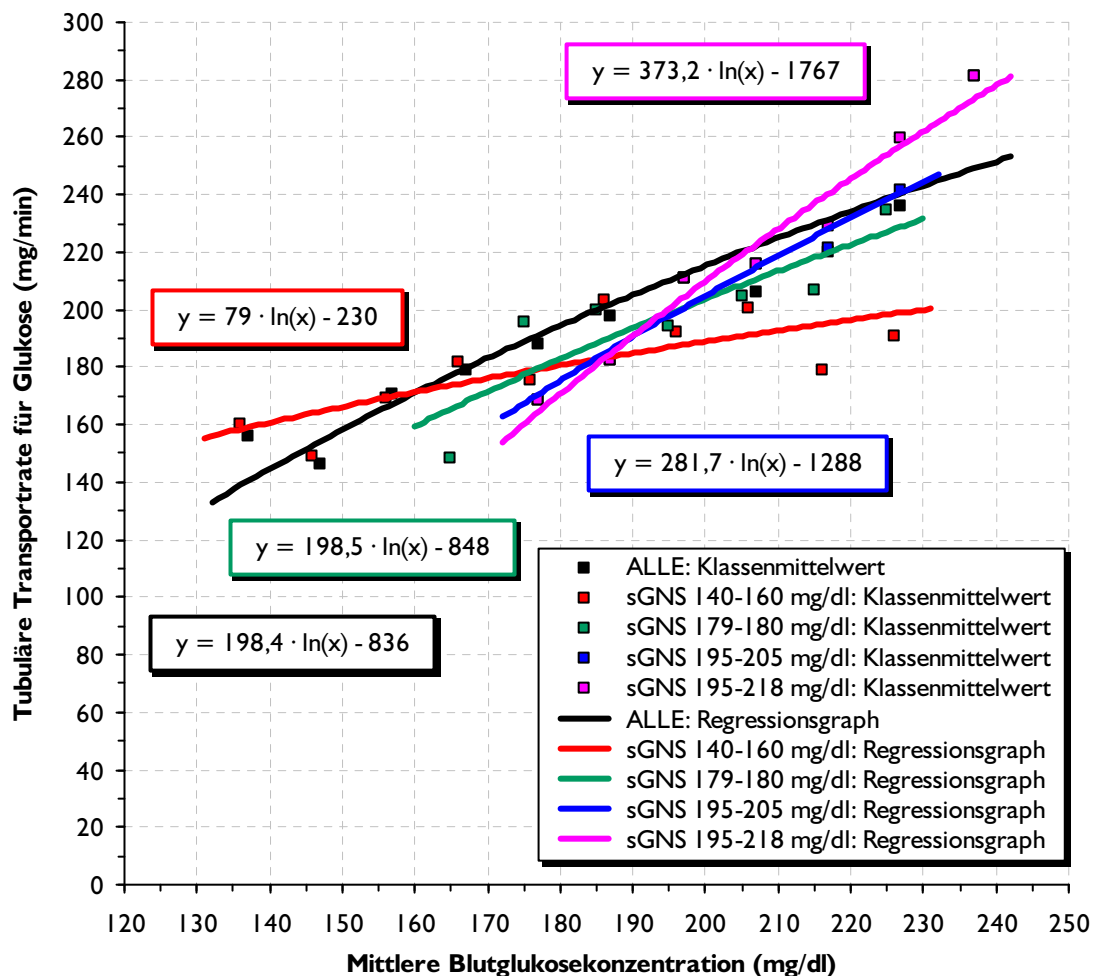


Abbildung 29: Zusammenfassende Darstellung der relevanten Befunde aus [Abbildung 24 63](#), [Abbildung 25 65](#), [Abbildung 26 66](#), [Abbildung 27 67](#), [Abbildung 28 68](#): Graphen und deren Funktionsgleichungen als Ergebnisse logarithmischer Regressionen der durchschnittlichen minütlichen tubulären Glukoserückresorptions-/transportraten in Abhängigkeit von den jeweiligen zugehörigen Blutglukosekonzentrationen – klassifiziert durch je 10 mg/dl breite Abschnitte – bei allen Probanden sowie differenziert nach insgesamt vier Gruppen von Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) ([Tabelle 5 74](#)). Die den Regressionen zugrunde liegenden Mittelwerte sind (wie die Graphen) farblich kodiert jeweils mit eingetragen.

3.2.4.4 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption und der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

Die wesentlichen Resultate aus den zusammenfassenden Diagrammen über die renale Glukoseausscheidung (► 3.1.4.3__55) und die tubuläre Glukoserückresorption (► 3.2.4.3__69) als Funktionen der Blutglukosekonzentration finden sich hier graphisch zusammengeführt:

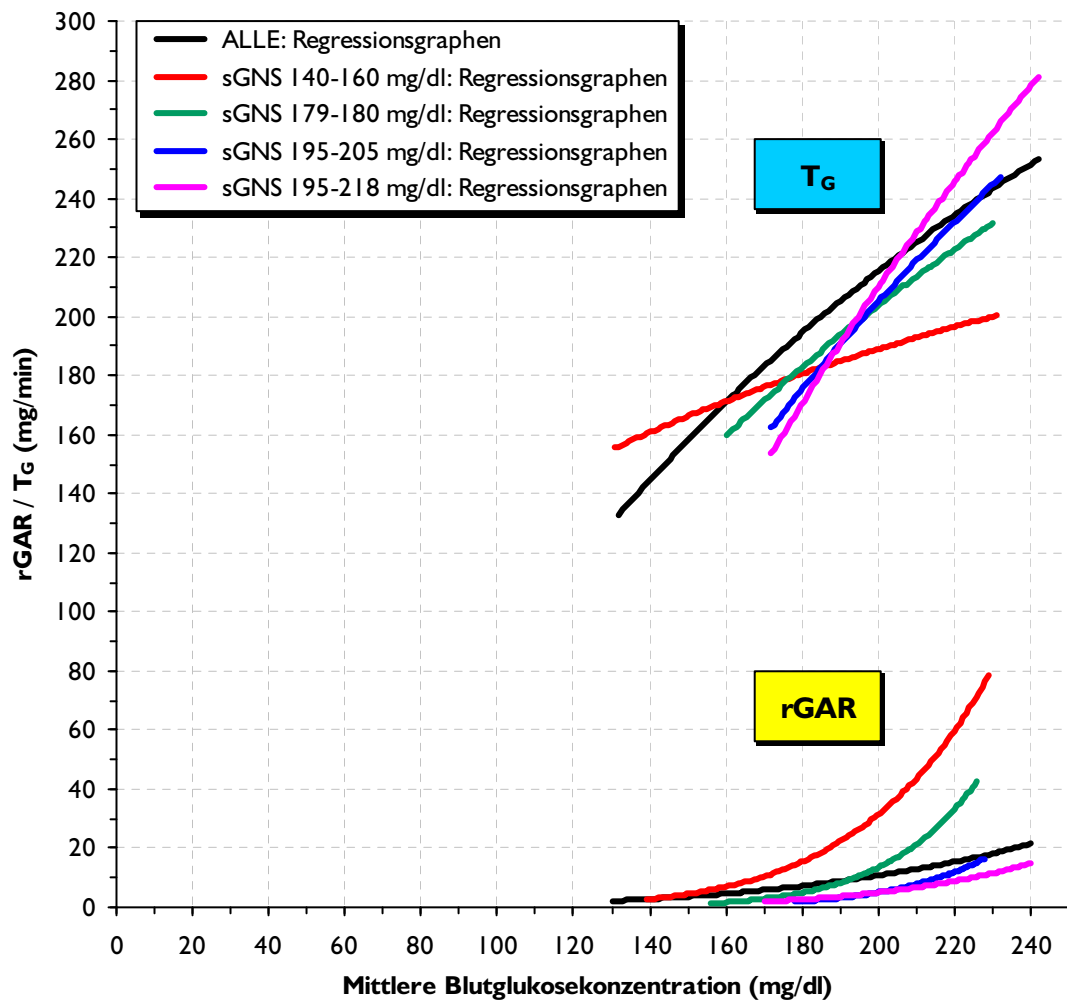


Abbildung 30: Zusammenfassende Darstellung der relevanten Befunde aus ►Abbildung 18__56 und ►Abbildung 29__70: Graphen als Ergebnisse von potenziellen bzw. logarithmischen Regressionen der durchschnittlichen minütlichen renalen Glukoseausscheidungsrate (rGAR) (► 3.1.4__49ff.) bzw. -rückresorptionsrate (T_g) (► 3.2.4__62ff.) jeweils in Abhängigkeit von den zugehörigen Blutglukosekonzentrationen – klassifiziert durch je 10 mg/dl breite Abschnitte – bei allen Probanden sowie differenziert und farblich kodiert nach insgesamt vier Gruppen von Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) (► Tabelle 5__74).

3.3 Ergebnisse zur simulierten Glukose-„Nierenschwelle“

3.3.1 Ergebnisse bezüglich Blut- und Uringlukosekonzentration

Angeichts etablierter mittlerer Blutglukosekonzentrationen von 140 bis 239 mg/dl mit einem Median von $200 \pm 15,1$ mg/dl und einer tendenziell rechtsgipfligen Verteilung (► *Abbildung 31*—72) konnte in jeder der 220 darunter gewonnenen Urinproben (22 Probanden mit je zwei fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen) Glukose nachgewiesen werden: Die minimale beobachtete Uringlukosekonzentration (UGK) betrug 13 mg/dl. Das mediane probandenweise UGK-Minimum betrug $22 \pm 11,4$ mg/dl (minimales Minimum 13 und maximales 48 mg/dl). – Median der 44 Spannweiten der innerhalb jeder fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchung etablierten mittleren Blutglukosekonzentrationen war $23,5 \pm 10,1$ mg/dl mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 86 mg/dl. Die Spannweite je Studienteilnehmer betrug median $25,5 \pm 11$ mg/dl (minimal 21, maximal 86 mg/dl).

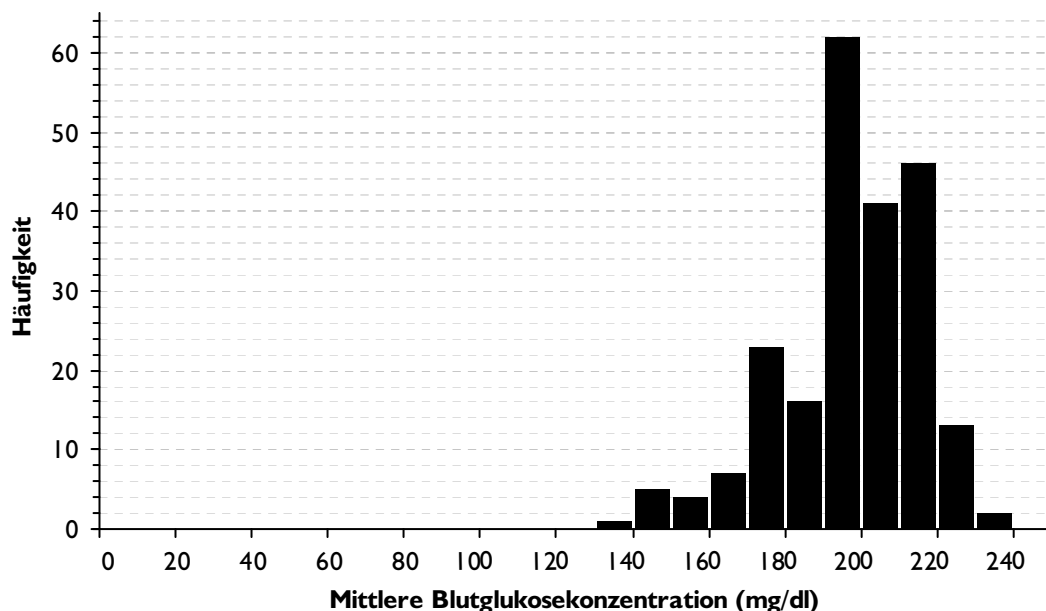


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der mittleren Blutglukosekonzentrationen (BGK) von 220 Glukose-Clamp-Stufen (22 Probanden mit je zwei fünfstufigen Untersuchungen) bei einer Klassenbreite von 10 mg/dl. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Eine Diskussion der Ergebnisse dieses Abschnitts findet sich in Abschnitt ► 4.1.1—85.

3.3.2 Ergebnisse der Simulation einer Glukose-„Nierenschwelle“

Die Werte der simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ lagen zwischen 140 und 218 mg/dl mit einem Median von $198 \pm 10,4$ mg/dl (► *Abbildung 33__75*). Das Histogramm zeigte eine asymmetrische, unimodale, rechtsgipflige Verteilung (► *Abbildung 32__73*). Die einzelnen numerischen Werte sind der unten stehenden Tabelle zu entnehmen: Dort ist auch eine nach sGNS-Bereichen vorgenommene Gruppierung der Probanden dargestellt (► *Tabelle 5__74*), welche sich durch die Möglichkeit differenzierterer Betrachtungen der renalen Glukoseausscheidung (► *3.1.4.2__50*, ► *3.1.4.3__55*, ► *3.2.4.4__71*) und der tubulären Glukose-rückresorption (► *3.2.4.2__64*, ► *3.2.4.3__69*, ► *3.2.4.4__71*) als zweckmäßig erwies.

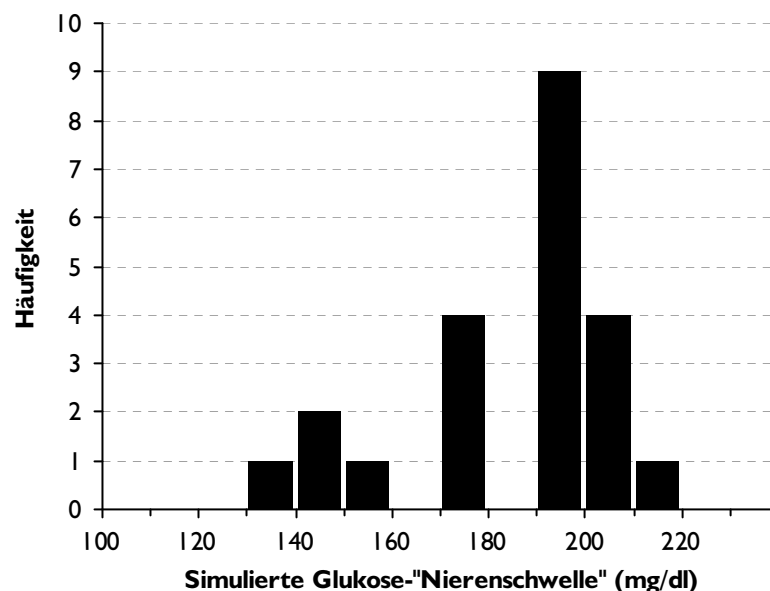


Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung der simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ der 22 Probanden bei einer Klassenbreite von 10 mg/dl. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Tabelle 5: Werte der simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) mit Gruppierung der Probanden anhand ihrer sGNS

Sortierung nach Prob.nr.		Sortierung nach sGNS	
Prob.nr.	sGNS	Prob.nr.	sGNS
1	197	20	140
2	199	7	141
3	195	10	147
4	218	15	160
5	201	8	179
6	201	11	179
7	141	14	180
8	179	18	180
9	201	3	195
10	147	1	197
11	179	19	197
12	199	2	199
13	205	12	199
14	180	16	199
15	160	17	200
16	199	21	200
17	200	22	200
18	180	5	201
19	197	6	201
20	140	9	201
21	200	13	205
22	200	4	218

Einen Überblick über die vorgenommene Gruppierung nach Höhe der simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ gibt die letzte Spalte mittels Farbkodierung der Tabellenfelder. Die entsprechenden Farben finden sich in hierauf Bezug nehmenden Abschnitten der Arbeit wieder. Die Einteilung erfolgte nach sGNS in Gruppen von **140-160 mg/dl** sowie **179-180 mg/dl** mit je vier Probanden und **195-205 mg/dl** mit 13 Probanden. – **Proband Nr. 4** mit seiner sGNS von **218 mg/dl** blieb wegen Ausreißerverdachts in den die Gruppierung berücksichtigenden Datenanalysen zur renalen Glukoseausscheidung (► 3.1.4.2__50, ► 3.1.4.3__55, ► 3.2.4.4__71) und -rückresorption (► 3.2.4.2__64, ► 3.2.4.3__69, ► 3.2.4.4__71) teilweise unberücksichtigt: zum Vergleich erfolgte dort jeweils eine Betrachtung mit und ohne seine Einbeziehung in die **195-205 mg/dl**-Gruppe. Deren **rosafarbene Gesamtumrandung** verdeutlicht diesen Umstand. – **Proband Nr. 15** wurde vor allem aufgrund der geringeren Differenz seiner sGNS von 160 mg/dl zu 147 im Gegensatz zu 179 mg/dl (und auch wegen der dadurch erreichten homogenen Gruppengrößen) der ersten statt der zweiten Gruppe zugeteilt.

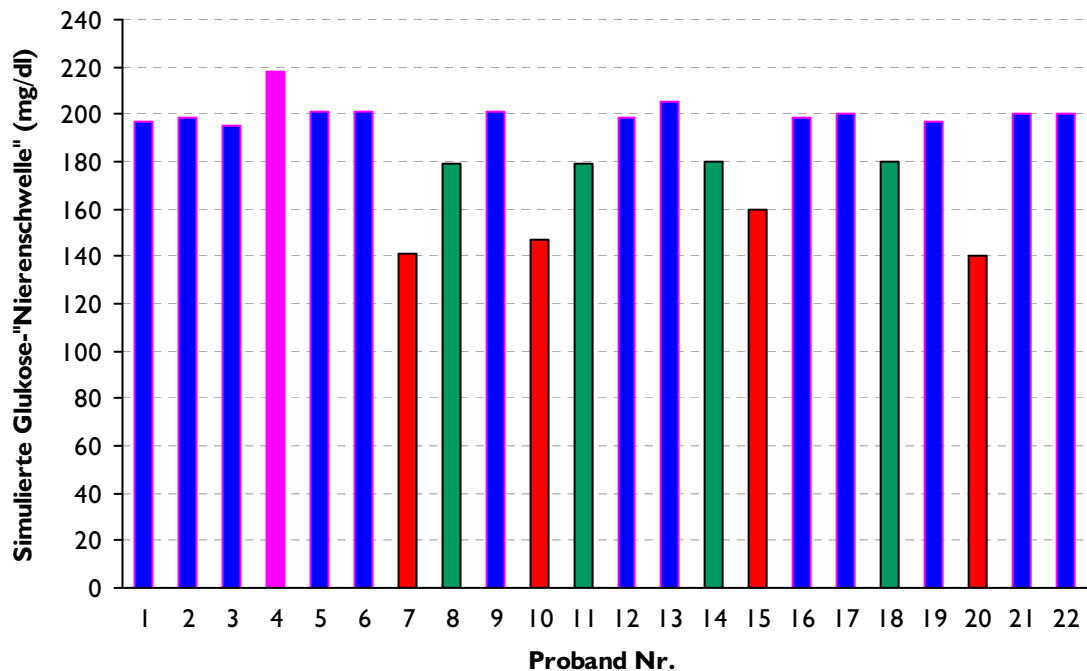


Abbildung 33: Probandenweise Darstellung der simulierten Glukose-, „Nierenschwellen“ (sGNS) mit farblicher Kennzeichnung zur Verdeutlichung der vorgenommenen Gruppierung nach Höhe der sGNS (► Tabelle 5__74)

3.4 Ergebnisse zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung

3.4.1 Ergebnisse zur Qualität der Glukose-Clamp-Untersuchungen

3.4.1.1 Ergebnisse zur Quantifizierung der Variabilität der Blutglukosekonzentration innerhalb der Glukose-Clamp-Stufen

In jedem der 220 zweieinhalbstündigen Glukose-Clamp-Abschnitte (bei 22 Probanden jeweils zweimal fünf Stufen) wurden durch den Biostator 150 minütliche Blutglukosekonzentrationen ermittelt. Deren Standardabweichung und Mittelwert ergaben mittels Division den stufeneigenen Variationskoeffizienten. Diese 220 Variationskoeffizienten waren unimodal und schief (linksgipflig) verteilt mit lediglich zwei Werten über 0,132 (►Abbildung 34__76). Ihr Median war $0,038 \pm 0,011$. Der Minimalwert betrug 0,014 und das Maximum

0,366.

Die Variabilität der Blutglukosekonzentration innerhalb der Glukose-Clamp-Stufen findet sich zusätzlich in Diagrammen auf Basis einer fünfminütigen Mittelung im Anhang probandenweise visualisiert (► 7__115).

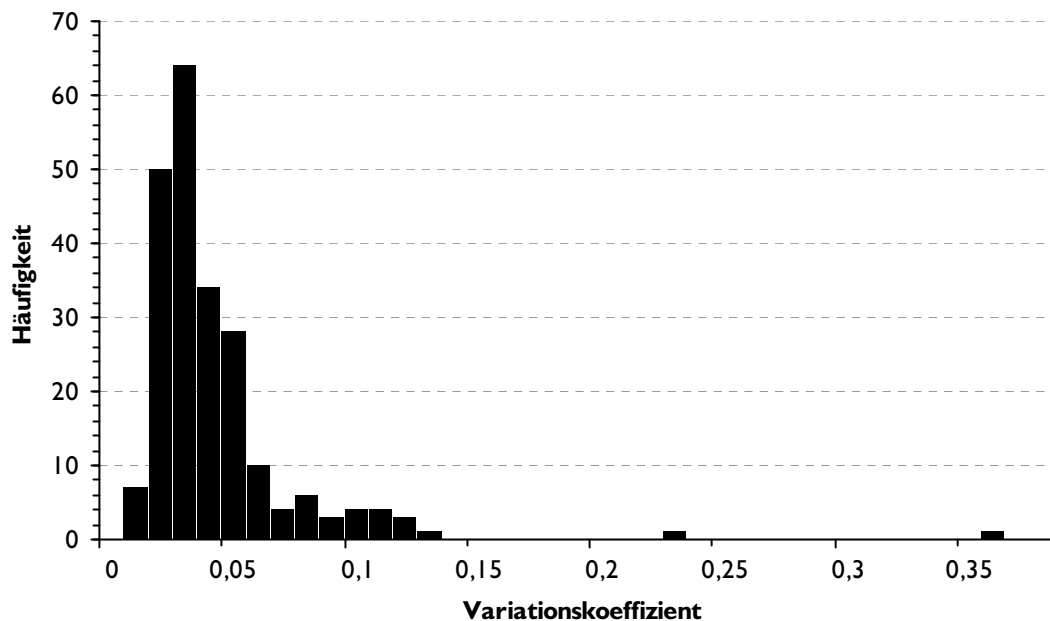


Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung der 220 Variationskoeffizienten aller Stufen der 44 durchgeführten Glukose-Clamp-Untersuchungen (zwei fünfstufige Untersuchungen für jeden der 22 Probanden) mit einer Klassenbreite von 0,01. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

3.4.1.2 Ergebnisse zur Quantifizierung der Variabilität der Blutglukosekonzentration zwischen den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen eines Probanden

Laut Studienprotokoll waren bei der jeweils zweiten Glukose-Clamp-Untersuchung die fünf Blutglukose-Zielkonzentrationen in Höhe und Abfolge so wie in der ersten Untersuchung zu etablieren (► 2.4.2__28).

Die prozentuale Übereinstimmung der Blutglukosekonzentrationsmittelwerte einander entsprechender Stufen der beiden Untersuchungen jedes Probanden – insgesamt 110 Stufenpaare – lag median bei $99,3 \pm 0,6$ %. Minimale Übereinstimmung war 90,6 %, die maximale

100 %. Die 110 paarweisen prozentualen Übereinstimmungsgrade waren unimodal schief (rechtsgipflig) verteilt. 93 % davon (102 Paare) lagen oberhalb von 97 % (► *Abbildung 35*–77). Die mediane absolute Differenz betrug 1 ± 1 mg/dl (Minimum 0, Maximum 17 mg/dl).

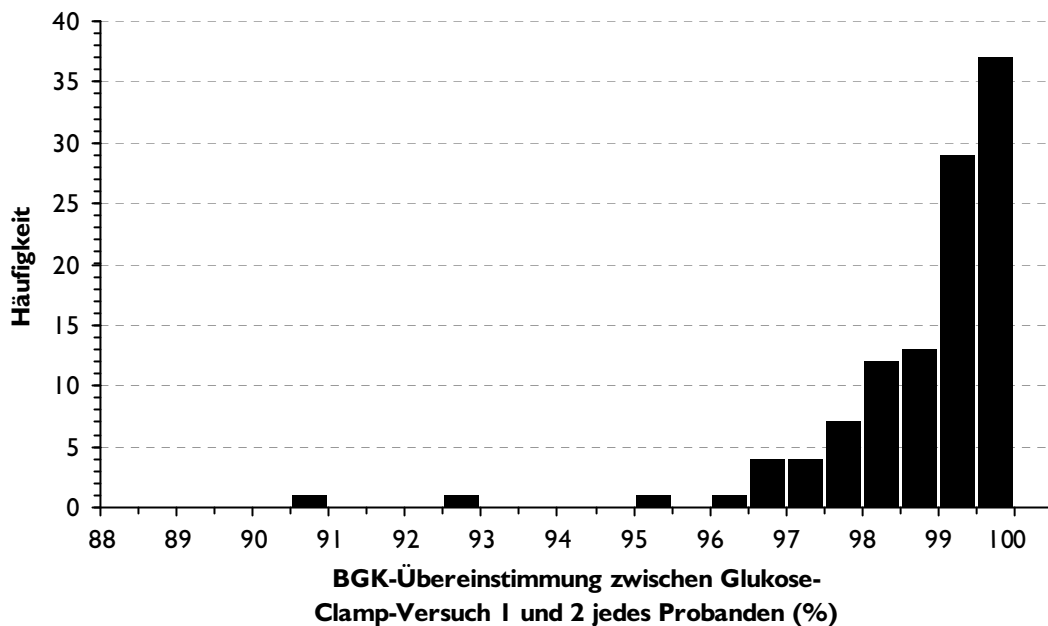


Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Übereinstimmungsgrade zwischen den beiden mittleren Blutglukosekonzentrationen (BGK) zweier korrespondierender Stufen ($n=110$ Stufenpaare) der beiden fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen bei jedem der 22 Probanden mit einer Klassenbreite von 0,5 Prozentpunkten. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Bei der Betrachtung der fünf Blutglukosekonzentrationsmittelwerte der ersten gegenüber den fünf der zweiten Untersuchung jedes Probanden ergaben sich 22 Korrelationskoeffizienten mit einem Median von $0,99 \pm 0,01$ (Minimum -0,06 und Maximum 1,00).

Wurden alle 110 mittleren BGK der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung geschlossen denen der zweiten gegenübergestellt, so resultierte ein Gesamt-Korrelationskoeffizient von 0,98 mit Signifikanz angesichts einer Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,001 nach Fisher-Transformation.

Eine Visualisierung der vorstehenden Angaben bezüglich der Variabilitäten im Blutglukose-

konzentrationsprofil zwischen den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen aller Probanden findet sich in ►Abbildung 36__78:

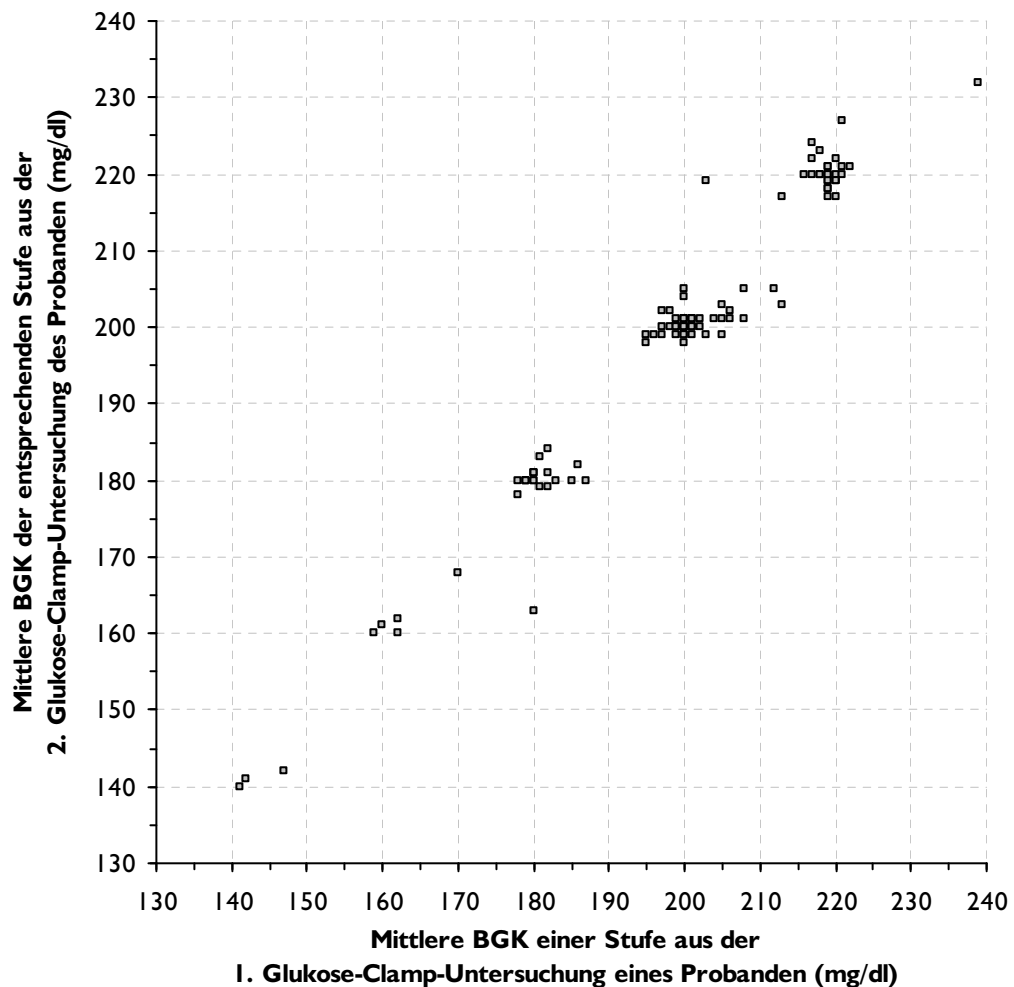


Abbildung 36: Mittlere Blutglukosekonzentrationen (BGK) einander entsprechender Stufenpaare ($n=110$) aus den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden (fünf Stufen bei 22 Probanden) jeweils auf Abszisse und Ordinate. Bei einer durchgängig 100%igen Übereinstimmung lägen alle Punkte auf der Winkelhalbierenden. Je größer der Abstand eines Punktes von dieser Geraden, desto geringer die Übereinstimmung innerhalb des betreffenden Wertepaares.

3.4.2 Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion

Die Kreatinin-Serumkonzentration blieb stets unter 1,1 mg/dl (Median: $0,72 \pm 0,1$ mg/dl).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unterschritt mit einem Median von $111 \pm 7,8$ ml/min

3.4 Ergebnisse zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung

nie den altersgemäßen Referenzbereich [32, 33, 55]. An Pathologika fand sich lediglich ein qualitativer Mikroalbuminurie-Nachweis bei Proband Nr. 4.

Tabelle 6: Relevante Parameter bezüglich der Nierenfunktion der Probanden

Nr.	Initialen	Geschlecht	S_{Krea} (mg/dl)	GFR (ml/min) [§]	Mikroalbuminurie
1	A-E	m	0,78	110	nein
2	E-I	m	0,68	124	nein
3	E-C	w	0,60	89	nein
4	U-E	m	0,76	123	ja
5	U-O	m	0,71	111	nein
6	E-R	m	0,86	112	nein
7	H-A	m	0,72	116	nein
8	O-A	m	0,63	112	nein
9	O-T	m	1,07	92	nein
10	A-S	w	0,58	100	nein
11	A-N	w	0,58	92	nein
12	A-E	m	0,88	115	nein
13	B-U	m	0,86	108	nein
14	I-I	m	0,65	123	nein
15	E-U	m	0,67	111	nein
16	H-E	m	1,02	99	nein
17	O-E	m	0,63	120	nein
18	A-O	m	0,69	118	nein
19	D-E	m	0,84	109	nein
20	U-I	m	0,72	120	nein
21	A-U	m	1,08	91	nein
22	A-C	m	0,89	110	nein
Median:			0,72	111	Verhältnis ja/nein: 1/21
Halber Quartilabstand:			0,1	7,8	
Minimum:			0,58	89	
Maximum:			1,08	124	

S_{Krea} = Kreatinin-Serumkonzentration

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, berechnet nach Rule et al.
[55: Table 1 – „Equation 5“]

[§] Normierung auf 1,73 m² Körperoberfläche inbegriffen

Weitere deskriptive statistische Angaben zu den Probanden sind an anderer Stelle aufgeführt

(► 2.3.1: Tabelle 2__21).

3.4.3 Ergebnisse bezüglich des Urinzeitvolumens

3.4.3.1 Deskriptiv-statistische Ergebnisse bezüglich der erhobenen Urinzeitvolumina

Die 220 für jede Glukose-Clamp-Stufe (fünfmal bei 22 Probanden, jeweils mit Wiederholung) bestimmten Urinzeitvolumina (UZV) waren unimodal und schief mit linksseitigem Gipfel verteilt (► *Abbildung 37__80*):

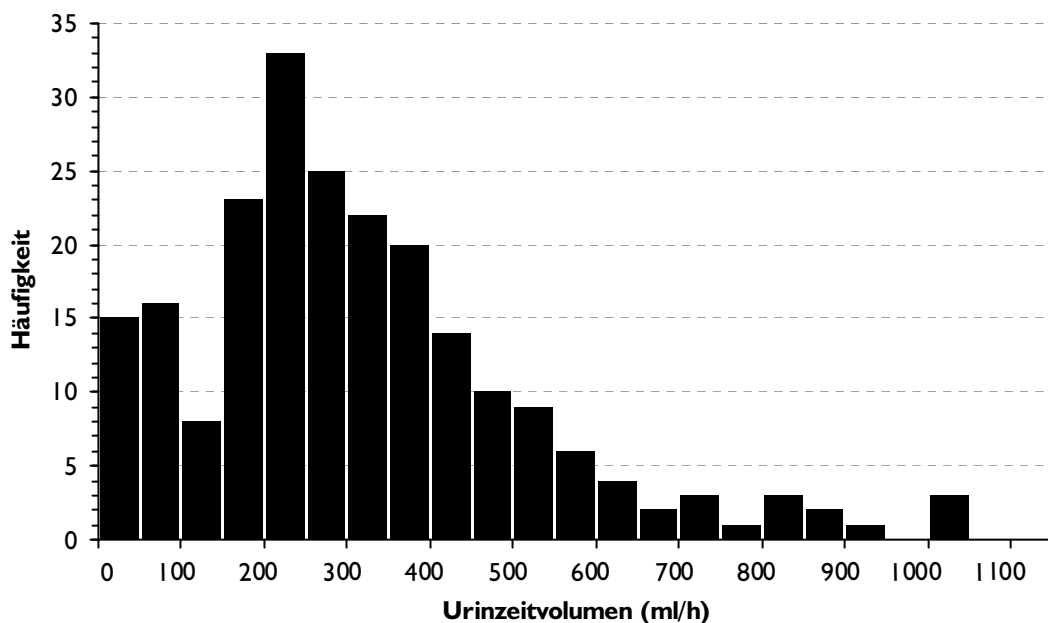


Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung der Urinzeitvolumina aller 220 Glukose-Clamp-Stufen (jeweils zwei fünfstufige Untersuchungen bei 22 Probanden) mit einer Klassenbreite von 50 ml/h. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Die mediane Urinflussrate **aller 220 Werte** betrug 279 ml/h, der halbe Quartilabstand 106 ml/h (Minimalwert 7 und Maximalwert 1028 ml/h).

Bei **isolierter Betrachtung jeder Glukose-Clamp-Untersuchung** konnten 44 mediane UZV zwischen 33 und 627 ml/h errechnet werden, deren Median wiederum bei 282 ± 78 ml/h lag. Median aller 44 zugehörigen halben Quartilabstände war 59 ± 27 ml/h (Minimum 17 und Maximum 252 ml/h).

Die 44 Spannweiten der Urinzeitvolumina jedes fünfstufigen Versuchs lagen median bei

305 ± 114 ml/h mit einem Minimum von 133 und einem Maximum von 813 ml/h.

Innerhalb der Glukose-Clamp-Untersuchungen schwankten die jeweils fünf UZV maximal mit dem Faktor 3,3 ± 1,6 (Median ± halber Quartilabstand der 44 Quotienten aus größtem und kleinstem UZV jeder Untersuchung). Minimaler Faktor war 1,5 und maximaler 90.

3.4.3.2 Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität des Urinzeitvolumens

Da bei jedem der 22 Probanden eine fünfstufige Glukose-Clamp-Untersuchung durchgeführt und unter möglichst identischen Bedingungen wiederholt werden sollte, ergaben sich 110 einander entsprechende Stufenpaare. Deren Übereinstimmung bezüglich der Urinzeitvolumina (UZV) betrug 71,0 ± 20,0 % (Median ± halber Quartilabstand), Minimum 4,4 und Maximum 100 %. Die 110 paarweisen prozentualen Übereinstimmungsgrade zeigten eine heterogene, mehrgipflige Verteilung (► *Abbildung 38__82*).

Die mediane absolute Differenz war 105 ± 65 ml/h (minimal 0 und maximal 845 ml/h). Das ausgeschiedene Urin-Gesamtvolumen des ersten Versuchs unterschied sich von dem des zweiten um 224 ± 354 ml (Median ± halber Quartilabstand der 22 Differenzen, Minimum war 7 und Maximum 2295 ml).

Die intraindividuellen Differenzen der UZV-Spannweiten über die jeweils fünf Stufen betrugen median 94 ± 57 ml/h (minimal 3 und maximal 412 ml/h). Median war der UZV-Schwankungsfaktor (Quotient aus größtem und kleinstem UZV) bei einem der beiden fünfstufigen Versuche um 1,2 ± 0,8 Einheiten höher als bei dem anderen (minimal 0,0 und maximal 50,0).

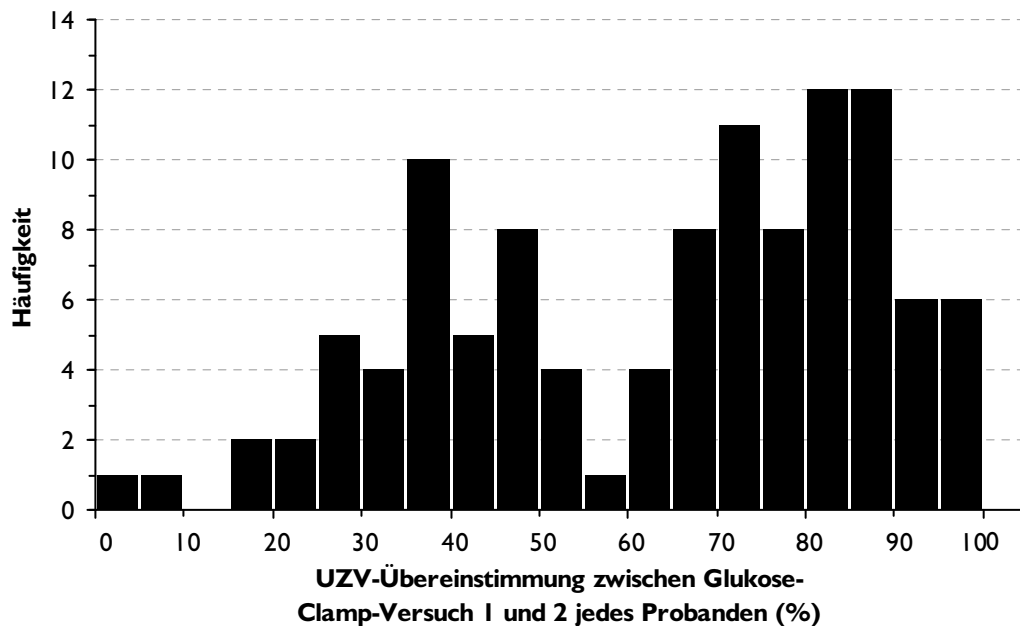


Abbildung 38: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Übereinstimmungsgrade zwischen den beiden Urinzeitvolumina (UZV) zweier korrespondierender Stufen ($n=110$ Stufenpaare) der beiden fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen bei jedem der 22 Probanden mit einer Klassenbreite von 5 Prozentpunkten. Werte auf Klassengrenzen wurden den jeweils vorhergehenden Intervallen zugeteilt.

Bei Betrachtung der fünf UZV der ersten im Vergleich zu den fünf Werten der zweiten Glukose-Clamp-Untersuchung bei jedem Probanden resultierten 22 Korrelationskoeffizienten mit einem Median von $0,26 \pm 0,46$ (Minimum -0,70 und Maximum 0,92).

Die Korrelation aller 110 UZV aus Glukose-Clamp-Untersuchung 1 zu den entsprechenden Werten aus Untersuchung 2 ergab mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$ einen Koeffizienten $r = 0,44$. Die vorgenannten Ergebnisse können auch an ►Abbildung 39__83 nachvollzogen werden.

3.4 Ergebnisse zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung

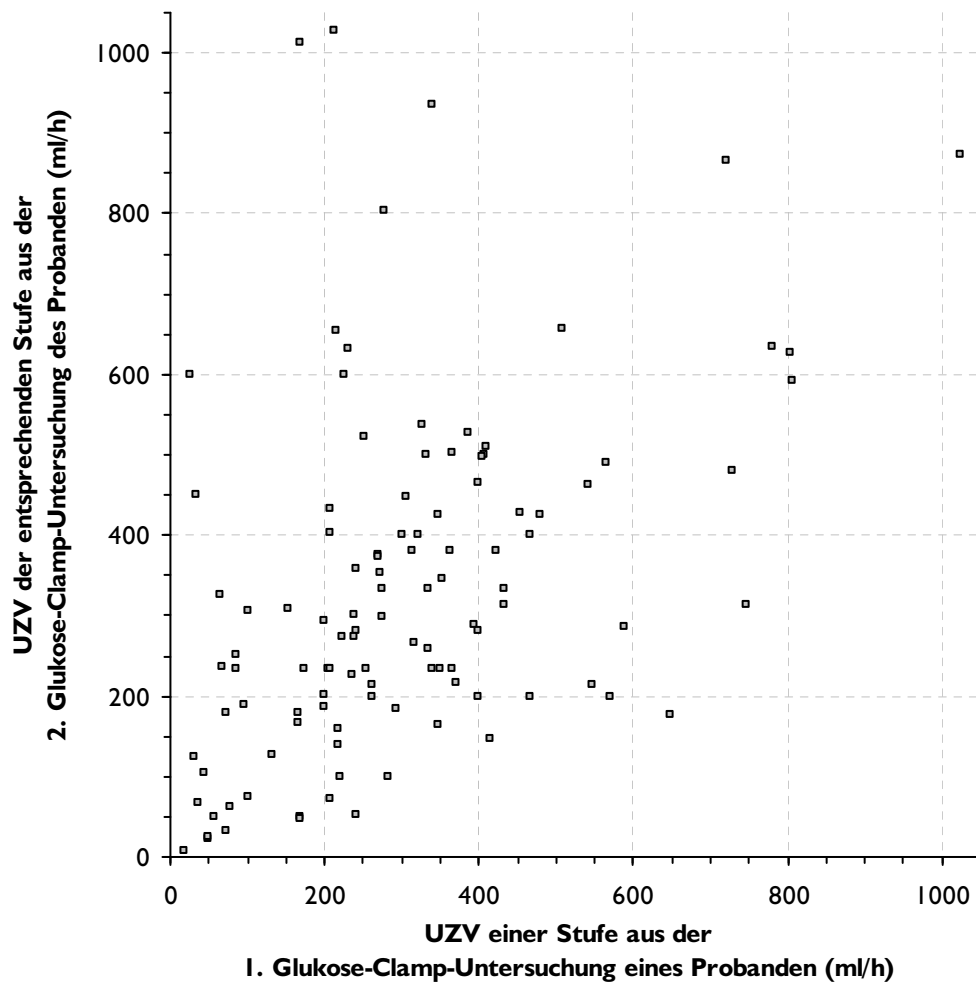


Abbildung 39: Urinzeitvolumina (UZV) einander entsprechender Stufenpaare ($n=110$) aus den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden (fünf Stufen bei 22 Probanden) jeweils auf Abszisse und Ordinate. Bei einer durchgängig 100%igen Übereinstimmung lägen alle Punkte auf der Winkelhalbierenden. Je größer der Abstand eines Punktes von dieser Geraden, desto geringer die Übereinstimmung innerhalb des betreffenden Wertepaares.

3.5 Ergebnisse bezüglich unerwünschter Ereignisse

Die Untersuchungen verliefen insgesamt ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Lediglich drei Probanden berichteten im Laufe der Studie über gesundheitliche Störungen milder Ausprägung:

Proband Nummer 16, H-E, klagte an seinem ersten Untersuchungstermin morgens nach Abschluss des Glukose-Clamp-Versuchs über Kopfschmerzen, die jedoch nach 45 Minuten ohne Intervention sistierten und nicht wieder auftraten.

Ebenfalls Kopfschmerzen gab Proband Nummer 19, D-E, am Morgen nach seinem ersten Untersuchungsgang an. Auch diese bestanden ohne Therapie bei der 45 Minuten nach Meldung wiederholten anamnestischen Exploration nicht mehr und blieben danach ohne Rezidiv.

Zwischen seinen beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen erlitt Proband Nummer 21, A-U, einen am ehesten viralen Infekt der oberen Atemwege, der nach sechs Tagen ohne spezifische Medikation weitgehend abgeklungen war.

Für alle Probanden war die Studie jeweils nach der Abschlussuntersuchung beendet. Das heißt, es gab keine neu aufgetretenen klinisch relevanten pathologischen Untersuchungsergebnisse über das Ende der Studienprozeduren hinaus, die beobachtet werden mussten (► 2.2.5__20, ► 2.4.4__33).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse zur renalen Glukoseausscheidung

4.1.1 Diskussion der deskriptiv-statistischen Ergebnisse bezüglich der Glukoseausscheidungsraten

Median der 220 renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) aus den beiden fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes der 22 Probanden war 5,8 mg/min mit einer allerdings beträchtlichen Streuung von 5,0 mg/min (halber Quartilabstand) und einer Häufung im Minimalbereich (► 3.1.1__39 mit ► Abbildung 3__39 und ► Abbildung 4__40). Dieser Befund darf jedoch nicht isoliert (als interindividuelle Variabilität der renalen Glukoseausscheidung im Allgemeinen) betrachtet werden, sind die rGAR doch interindividuell nicht unter identischen Bedingungen entstanden. Vielmehr muss die Verteilung der renalen Glukoseausscheidungs-raten vor dem Hintergrund der etablierten mittleren Blutglukosekonzentrationen (BGK) gedeutet werden (weshalb das Hauptaugenmerk der Arbeit unter anderem auf der Beschreibung der Beziehung zwischen diesen beiden Parametern liegt ► 4.1.4__91). Das der rGAR-Verteilung entsprechende BGK-Profil umfasste mit einem Median von $200 \pm 15,1$ mg/dl Werte zwischen 140 und 239 mg/dl mit einer tendenziell rechtsgipfligen Verteilung (► 3.3.1__72 mit ► Abbildung 31__72) – für Diabetiker durchaus übliche Werte im Tagesprofil. Auf 24 Stunden hochgerechnet ergäbe sich insgesamt betrachtet eine diabetische renale Glukoseausscheidung von median über 8 Gramm Glukose pro Tag mit hoher Streuung (halber Quartilabstand über 7 Gramm pro Tag). Dies bedeutete – gemessen an den diversen Literaturangaben zur basalen Glukosurie – in etwa eine Verzehn- bis Verhundertfachung in Bezug auf den Nichtdiabetiker (► 1.2.3__8). Da ein verlässlicher enger Referenzbereich für die tägliche Glukoseausscheidung über den Harn weder für Diabetiker noch für Gesunde in der Literatur vorliegt (► 1.2.3__8), ist eine weitergehende Einordnung dieser Versuchsergebnisse hier nicht möglich.

Auch eine Deutung, die sich allein aus dem Vergleich der beiden Häufigkeitsverteilungen

von Blutglukosekonzentration (► *Abbildung 31__72*) und renaler Glukoseausscheidungsrate (► *Abbildung 3__39*) ergeben könnte, ist unzulässig, weil nicht ohne weiteres zum Beispiel von einer sehr hohen rGAR auf das Zugrundeliegen einer ebenfalls hohen BGK geschlossen werden kann.

Die renale Glukoseausscheidung variierte nicht nur – wie oben dargestellt – in der Gesamtbetrachtung aller Werte erheblich, sondern auch im Verlauf einer einzelnen Glukose-Clamp-Untersuchung (ebenso wie im Vergleich zwischen zwei Glukose-Clamp-Untersuchungen eines Individuums ► *4.1.2__86*): Als Indikator hierfür kann die Spannweite der renalen Glukoseausscheidungsraten gelten, deren Median aus 44 fünfstufigen Untersuchungen mit $17,2 \pm 14,3$ mg/min bzw. bei probandenweiser Betrachtung (Median aus 22 Spannweiten) mit sogar $25,6 \pm 16,0$ mg/min beachtlich war – und zwar ein Vielfaches der medianen Glukoseausscheidungsrate (5,3 bzw. 4,4 mg/dl) (► *3.1.1__39*). Die entsprechenden Spannweiten für die Blutglukosekonzentration (BGK) waren mit $23,5 \pm 10,1$ mg/dl (untersuchungsweiser Median $\pm$ halber Quartilabstand) bzw. $25,5 \pm 11$ mg/dl (probandenweise) dagegen vergleichsweise gering, da sie jeweils nur einen kleinen Teil der medianen BGK ausmachten (ca. 200 mg/dl) (► *3.3.1__72*). Nur geringen Veränderungen der Blutglukosekonzentration standen demnach im untersuchten Konzentrationsbereich verhältnismäßig starke Schwankungen der renalen Glukoseausscheidung gegenüber. Die vorliegenden Daten können eine Kausalität nicht beweisen, wurden doch weitere mögliche Einflussfaktoren auf die renale Glukoseausscheidung wie zum Beispiel Blutdruck oder Extrazellulärvolumen nicht systematisch untersucht. Der Befund einer stark schwankenden Glukoseausscheidung bei nur gering schwankenden Blutglukosekonzentrationen zeigt sich aber im unten weiter ausgeführten Umstand, dass die Beziehung zwischen diesen beiden Parametern durch Potenzfunktionen beschreibbar war (► *4.1.4__91*).

4.1.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der renalen Glukoseausscheidung

Die mittleren Blutglukosekonzentrationen der fünf Stufen der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung jedes Probanden konnten in der jeweils zweiten Untersuchung mit sehr geringer Variabilität reproduziert werden (► *4.4.1.2__104*). Damit waren die Voraussetzungen für eine

Quantifizierung der intraindividuellen Variabilität abhängiger Parameter wie der renalen Glukoseausscheidung (d.h. zwischen den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen jedes Probanden) prinzipiell gegeben. Hier konnte jedoch nur eine geringe stufenweise Übereinstimmung von median $38,4 \pm 21,7$ % errechnet werden. Auch andere mathematische Methoden des Datenvergleichs führten zum Ergebnis einer hohen intraindividuellen Variabilität der renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) (▶ 3.1.2__41). Zumindest ergab sich bezüglich der rGAR einander entsprechender Glukose-Clamp-Stufen eine mittlere (alle 110 rGAR beider Untersuchungen gegeneinander mit $r = 0,55$) bzw. hohe Korrelation (probandenweise je fünf rGAR-Wertepaare gegeneinander mit einem medianen Korrelationskoeffizienten von $0,74 \pm 0,13$).

Die renale Glukoseausscheidungsrate resultierte aus der Multiplikation von **I.** Uringlukosekonzentration (UGK) und **II.** Urinzeitvolumen (UZV) (▶ 2.4.5.1__35). Bezüglich der Ursachen für die obigen Befunde ergeben sich daraus folgende Überlegungen:

I. Die Uringlukosekonzentration (UGK) wies eine hohe intraindividuelle Variabilität mit einem medianen Übereinstimmungsgrad von lediglich $42,1 \pm 19,9$ % auf (auch wenn die UGK einander entsprechender Stufen hoch miteinander korreliert waren: ▶ 3.1.2.2__44), wohingegen das UZV eine deutlich geringere intraindividuelle Variabilität mit $71,0 \pm 20,0$ % Übereinstimmung zeigte (▶ 3.4.3.2__81). Das Produkt aus UGK und UZV (die renale Glukoseausscheidungsrate) konnte demnach schwerlich eine hohe intraindividuelle Konstanz erlangen. Denn um dies zu erreichen, hätte jede Schwankung des einen Faktors eine prozentual in etwa ebenso große Schwankung des anderen Faktors in die Gegenrichtung nötig gemacht.

Die Interpretation erschwerend kommt hinzu, dass den beiden Faktoren UGK und UZV wechselseitige Effekte aufeinander unterstellt werden müssen: Die Uringlukosekonzentrationen schwankten bei konstanten Blutglukosekonzentrationen und weniger konstanten Urinzeitvolumina intraindividuell deutlich, was einen Hinweis auf die Richtigkeit der theoretischen Überlegungen zum Effekt diuretischer Schwankungen auf die Uringlukosekonzentration gibt (▶ 1.1__1, ▶ 4.1.4__91). Umgekehrt ist auch die Beeinflussung des UZV

durch die UGK denkbar und wahrscheinlich, wie im folgenden Abschnitt (II.B.) ausgeführt wird.

II. Auf die renale Glukoseausscheidung wurde des Weiteren über das **Urinzeitvolumen** (UZV) Einfluss genommen, obwohl Effekte einerseits auf das UZV und andererseits durch Veränderungen im UZV nur unzureichend erfasst werden konnten: Denn einzig die Flüssigkeitszufuhr gestattete in der zugrunde liegenden Studie eine Beeinflussung des Urinzeitvolumens, wobei das Studienprotokoll nur eine enterale Mindest- (▶ 2.2.3__19) und eine parenterale Maximalzufuhr (▶ 2.4.1.2.C__27) vorschrieb.

II.A. Eine Erfassung des Körperwasseranteils oder des Extrazellulärvolumens und damit die mögliche Erkennung eines eventuellen De- oder Hyperhydratationszustandes des Organismus war nicht vorgesehen. Daher konnte selbst eine idealerweise mengenmäßig identische Flüssigkeitszufuhr zum Beispiel bei einem Probanden mit relativem Volumendefizit an seinem ersten Untersuchungstermin zu einem nur geringen Anstieg des UZV (bzw. des Blutdrucks) und bei relativer Überwässerung am zweiten Termin zu einem vergleichsweise hohen UZV (bzw. einem höheren Blutdruck) führen. Über verschiedene Urin-Verdünnungsgrade und auch über unterschiedliche Blutdruck- sowie Elektrolytverhältnisse im Glomerulum sind bei ansonsten nahezu identischen Bedingungen aufgetretene intraindividuelle quantitative Schwankungen in der renalen Glukoseausscheidung erklärbar.

II.B. Ein einfaches Modell wie eine theoretisch mögliche indirekte Proportionalität als einseitiger reiner Verdünnungseffekt zwischen Urinmenge und Uringlukosekonzentration (im Sinne einer Steigerung bzw. Senkung des Urinvolumens mit Verdünnung bzw. Erhöhung der Uringlukosekonzentration jeweils um einen Faktor bzw. dessen Kehrwert) beschreibt die realen Vorgänge im menschlichen Organismus sicherlich nicht hinreichend. Denn eine Steigerung des Urin(zeit)volumens wird auch auf die Elektrolytkonzentrationen im Primärharn Einfluss nehmen und somit zumindest auf den durch Natrium-Konzentrationsdifferenzen getriebenen transepithelialen Glukosetransport. Darüber hinaus ist umgekehrt von einem (osmotisch-diuretischen) Effekt durch die UGK auf das UZV auszugehen, wobei dieser hier nicht beziffert werden kann. Sicher

setzt er nicht erst bei vital bedrohlichen hyperglykämischen Werten (wie pathophysiologisch als Ursache der Polyurie beim Coma diabeticum beschrieben) ein, sondern wirkt bereits bei milden Erhöhungen der BGK in geringem Ausmaß. In den zeitversetzt bei den Individuen erhobenen Daten könnten also die Variabilitäten bezüglich des UZV und damit bezüglich der renalen Glukoseausscheidungsraten durch die starken intraindividuellen Schwankungen der UGK mit verursacht worden sein. – Denkbar ist auch, dass alle vorgenannten Effekte ihrerseits eine durch weitere Einflüsse bedingte hohe intraindividuelle Variabilität besaßen und auf diese Weise zu einer intraindividuell hochvariablen Glukoseausscheidung geführt haben.

II.C. Eine Restharnbestimmung erfolgte in der Studie nicht. Anamnestisch nicht bekannte Harnblasenentleerungsstörungen konnten also prinzipiell eine hohe Variabilität des Parameters Urinzeitvolumen mit bedingen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die renale Glukoseausscheidung bei Typ-2-Diabetikern eines ähnlich der hier untersuchten Stichprobe zusammengesetzten Kollektivs (► 2.3.1__20) unter nahezu identischen Bedingungen bezüglich der zugrunde liegenden mittleren Blutglukosekonzentrationen im Abstand von sieben bis 14 Tagen teils erheblich variierte, obschon die Ausscheidungsraten intraindividuell jeweils signifikant miteinander zu korreliert waren. Hier war eine ausgeprägtere Korrelation zu beobachten, wenn sie für jeden Probanden getrennt geprüft wurde (in Betrachtung der resultierenden 22 Korrelationskoeffizienten). Wenn auch intraindividuell eine hohe zahlenmäßige Übereinstimmung einander entsprechender renaler Glukoseausscheidungsraten (rGAR) nicht zu beobachten war, gab es jedoch angesichts der mittleren bzw. hohen Korrelation zumindest größenordnungsmäßig Ähnlichkeiten in der renalen Glukoseausscheidung bei ein und demselben Individuum zu verschiedenen Untersuchungsterminen.

Ob nun eine möglicherweise vorhandene geringe intraindividuelle Variabilität der renalen Glukoseausscheidungsraten mit den durchgeführten Untersuchungen nur nicht erfasst werden konnte, oder ob die renale Glukoseausscheidung tatsächlich intraindividuell variabel ist, können die vorliegenden Daten letztendlich nicht beantworten, weil das Studiendesign auf diese Fragestellung nicht optimiert war. Einflüsse von Urinzeitvolumen auf Uringlukose-

konzentration und umgekehrt sowie weitere Effekte wie wechselnder Hydratationszustand, Blutdruck oder Elektrolytverschiebungen spielen eine Rolle bei der renalen Glukoseausscheidung und erschweren die Interpretation der Ergebnisse.

4.1.3 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation von renaler Glukoseausscheidung und Blutglukosekonzentration

4.1.3.1 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation von renaler Glukoseausscheidungsrate zur Blutglukosekonzentration

Insgesamt waren alle renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) zu den jeweiligen Blutglukosekonzentrationen (BGK) mit dem Koeffizienten $r = 0,30$ nur gering korreliert (► 3.1.3.1__46). Die Wahrscheinlichkeit für ein Zutreffen der Nullhypothese jedoch – dass keinerlei Korrelation zwischen den beiden Parametern vorlag – war nach Fisher-Transformation mit Überführung des Korrelationskoeffizienten in ein normalverteiltes Maß weitaus kleiner als 1 Prozent ($p < 0,001$). Ursächlich für dieses statistische Ergebnis ist der Umstand, dass die Fallzahl mit 220 Wertepaaren in dieser Betrachtung ausreichend groß war, um auch angesichts eines niedrigen Koeffizienten mit hoher Wahrscheinlichkeit die Existenz einer Korrelation anzunehmen [56].

Bemerkenswert in der weiteren Datenanalyse war, dass die in der Datengesamtheit „verborgene“ Korrelation von renaler Glukoseausscheidungsrate zu Blutglukosekonzentration deutlicher zu Tage trat, wenn auf die einzelnen Glukose-Clamp-Untersuchungen mit ihren jeweils fünf Stufen fokussiert wurde: Dann zeigte sich ein hoher medianer Korrelationskoeffizient von $0,82 \pm 0,12$. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die Parameter im selben Organismus in enger Beziehung zueinander stehen: Sicher können anhand dieser Befunde individuell monoton steigende Zusammenhänge zwischen den beiden Größen unterstellt werden, was durch die folgenden Regressionsanalysen gestützt wird (► 4.1.4__91ff.). Betrachtet man dagegen die korrelativ eher inhomogene Datengesamtheit, so ist (ebenfalls als Vorgriff auf unten besprochene Analysen: ► 4.1.4__91ff.) hier schon zu vermuten, dass die renale Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration interindividuell deutlich schwankt.

4.1.3.2 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation von Uringlukosekonzentration zur Blutglukosekonzentration

Die angesichts eines Koeffizienten von nur 0,24 offenbar geringe Korrelation zwischen Blut- und Uringlukosekonzentration war signifikant (▶ 3.1.3.2__47). Die obigen Überlegungen bezüglich der Höhe des Korrelationskoeffizienten und seiner Signifikanz in Bezug auf die renale Glukoseausscheidungsrate gelten hier analog (▶ 4.1.3.1__90). Auch hier wurde die Korrelation bei untersuchungsweiser Betrachtung mit einem medianen Korrelationskoeffizienten von $0,92 \pm 0,11$ wesentlich deutlicher.

Eine weitergehende Datenanalyse mittels Regression für die Beziehung zwischen Urin- und Blutglukosekonzentration wurde allerdings aus Gründen der wahrscheinlichen Abhängigkeit der Urinkonzentration vom Diuresegrad unterlassen.

4.1.4 Diskussion der Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

Im untersuchten Blutglukosekonzentrationsbereich zwischen 140 und 239 mg/dl mit Klassifizierung in 10 mg/dl breite Abschnitte zeigten die mittleren renalen Glukoseausscheidungsrate dieser Abschnitte durch Potenzfunktionen beschreibbare Verläufe. Wenn die Daten aller Probanden in die Analyse einbezogen wurden, ergab sich folgende Funktion zwischen Blutglukosekonzentration (x) und renaler Glukoseausscheidungsrate (y): $y = 3 \cdot 10^{-8} x^{3,75}$ (▶ 3.1.4.1__49).

Durch individuelle Regressionsanalysen mit den Daten von Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ ergaben sich meist Funktionen mit höheren Genauigkeitsgraden aufgrund geringerer Variabilitäten (▶ 3.1.4.2__50). Eine Zusammenfassung der wichtigsten Regressionsergebnisse aller Gruppen enthält ▶ *Abbildung 18__56* (▶ 3.1.4.3__55): Gemeinsame Merkmale aller berechneten Regressionsfunktionen nach der allgemeinen Potenz-Funktionsvorschrift $y = a \cdot x^b$ waren niedrige Koeffizienten „a“ im Bereich von etwa 10^{-21} bis 10^{-8} und einstellige Exponenten „b“ zwischen 3,75 und 9,43.

Das gewählte Verfahren der Datenreduktion auf verhältnismäßig wenige arithmetische Mittelwerte aller renaler Glukoseausscheidungsraten innerhalb von 10 mg/dl breiten Blutglukosekonzentrationsklassen wurde sicherlich nicht höchsten mathematischen Ansprüchen gerecht, konnte aber ohne wesentliche Modifikationen durchgängig angewandt werden (auch bei analogen Untersuchungen bezüglich der tubulären Glukoserückresorption: ▶ 4.2.4__98ff.) und erwies sich – meist auch graphisch nachvollziehbar – als sinnvoll und nützlich zur Regressionsanalyse.

Der Befund mathematisch stärkerer Beziehungen durch Fokussierung auf Werte von Probanden mit jeweils ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) ist prinzipiell nicht verwunderlich, sofern man ähnliche sGNS als ähnlich effektive Glukoserückresorptionsmechanismen interpretiert: Denn Individuen, die bei ähnlich hohen Blutglukosekonzentrationen eine auf 50 mg/dl oder etwas weniger reduzierte Uringlukosekonzentration aufwiesen, konnten – bei aller berechtigten Kritik am „Nierenschwellen“-Konzept und angesichts der Ungenauigkeit einer Urinkonzentrationsangabe (siehe unten) – zumindest Ähnlichkeiten in der renalen Glukoseausscheidungscharakteristik unterstellt werden (▶ 4.3__101ff.). So fiel auch der beinahe parallele Verlauf der drei Regressionsgraphen der sGNS-„Haupt“-Gruppen (140-160, 179-180 und 195-205 mg/dl) auf (▶ *Abbildung 18__56*). Dies spricht ebenso für identische Resorptionsmechanismen, die sich jedoch in ihrer Belastbarkeit unterscheiden: So wurde eine renale Glukoseausscheidung von zum Beispiel 10 mg/min bei Probanden mit einer sGNS zwischen 140 und 160 mg/dl bereits bei einer Blutglukosekonzentration (BGK) von etwa 170 mg/dl erreicht, wohingegen hierfür bei einer sGNS von 179 bis 180 mg/dl eine Steigerung der BGK auf etwa 190 mg/dl nötig war. Individuen mit einer sGNS zwischen 195 und 205 mg/dl mussten für eine minütliche renale Ausscheidung von 10 mg Glukose durch eine kontinuierliche BGK von über 210 mg/dl belastet werden.

Ein weiterer bemerkenswerter Aspekt kann der zusammenfassenden Darstellung in ▶ *Abbildung 18__56* entnommen werden: Bei einer Blutglukosekonzentration im Bereich der jeweiligen simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ wurden bei allen drei „Haupt“-Gruppen jeweils minütlich etwa 5 mg Glukose renal ausgeschieden. Eine weiterführende Deutung dieses Umstandes erscheint allerdings problematisch aufgrund der Unschärfe, die aus der

Notwendigkeit einer Konzentrationsangabe bei der Definition einer „Nierenschwelle“ entsteht: Ohne eine Information über den Diurese- bzw. Hydratationszustand des Organismus ist eine seriöse vergleichende Aussage zu renaler Glukoseausscheidungsrate und Uringlukosekonzentration prinzipiell nicht möglich. Eine Feststellung in dem Sinne, dass im Bereich der simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ – gleichgültig, wie hoch diese sei – etwa 5 mg Glukose pro Minute renal ausgeschieden werden, kann durch ein hohes Urinzeitvolumen (UZV) bei Zustandekommen der zugrunde liegenden Messungen buchstäblich „verwässert“ werden: Denn ein experimentbedingt besonders hohes Urinzeitvolumen hätte theoretisch durch den Effekt einer Verdünnung einer (bei „normalem“ UZV) im Grunde höheren Uringlukosekonzentration – von zum Beispiel 70 mg/dl – zur Unterschreitung einer Grenzkonzentration von 50 mg/dl führen können. Konsequenz hieraus wäre die Detektion einer fälschlich zu hohen simulierten Glukose-„Nierenschwelle“, weil für ein Absenken der „wahren“ Uringlukosekonzentration von beispielhaft 70 mg/dl auf unter 50 mg/dl eine weitere Reduktion der Blutglukosekonzentration nötig gewesen wäre, welche dann definitionsgemäß als simulierte „Nierenschwelle“ bezeichnet worden wäre.

Zur Gültigkeit der berechneten Regressionsfunktionen muss nochmals betont werden, dass lediglich der Bereich von Blutglukosekonzentrationen zwischen 140 und 239 mg/dl abgedeckt wurde. Eine Extrapolation über diese Grenzen hinaus nach oben oder unten fußt auf keiner Datenbasis und ist deshalb nicht statthaft. Für den untersuchten Bereich jedenfalls zeigt sich – angesichts der Anwendbarkeit von Potenzfunktionen – der bereits oben vermutete Zusammenhang, dass geringe Anpassungen der Blutglukosekonzentration zu weitaus größeren Änderungen in der renalen Glukoseausscheidungsrate führen (► 4.1.1__85).

In Vorgriff auf die folgende Diskussion der zusammengefassten Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption und der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration ist zu erwägen, dass mit den vorliegenden Untersuchungen möglicherweise lediglich ein Teil des „splay“ mit erfasst wurde (► 4.2.4.2__100). Sofern man der T_{mG} -Hypothese folgte, wäre für BGK jenseits der Obergrenze des Gültigkeitsbereichs der berechneten Regressionsfunktionen der Übergang in eine lineare Beziehung zur renalen Glukoseausscheidungsrate zu erwarten.

4.1 Diskussion der Ergebnisse zur renalen Glukoseausscheidung

Trotzdem sollten die „fehlenden“ Bereiche (darüber wie darunter) in weiteren Studien mit Hilfe der Glukose-Clamp-Technik untersucht werden, da auf diese Weise vom Prinzip her verlässliche Daten zur renalen Glukosekonservierung am Menschen erhalten werden könnten. Allerdings wären hierfür einige Modifikationen in der Methodik ratsam:

- zusätzlich zu Untersuchungen an Diabetikern Durchführung auch bei gesunden Personen: um die renale Glukoseausscheidung auch bei Individuen mit nicht pathologischem Glukosestoffwechsel und sicher nicht mikroangiopathisch veränderten Nieren in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration darzustellen,
- geringere Abstände der Blutglukosekonzentrationsstufen von zum Beispiel 10 statt (wie hier) 20 mg/dl für eine höhere Genauigkeit der zu bestimmenden Beziehungen zwischen Blutglukosekonzentration und Glukoseausscheidung,
- Erweiterung des Blutglukosekonzentrationsbereiches auf hypo- bis deutlicher hyperglykämische Werte (zum Beispiel bis etwa 400 mg/dl), um einerseits die in der vorliegenden Arbeit fehlenden Daten zu ergänzen als auch andererseits eine verlässliche Aussage zum Ausmaß der basalen Glukosurie als Ausscheidungsrate treffen zu können,
- unabhängige Variation der Ziel-Blutglukosekonzentrationen, zum Beispiel einfach auf- oder absteigend, aber nicht anhand eines Algorithmus abhängig von der Uringlukosekonzentration oder einem ähnlichen Parameter,
- Versuch des Verzichts auf Etablierung einer höhergradigen Wasserdiurese, eventuell in Kombination mit Verkürzung der Untersuchungsintervalle (im Vergleich zu den 150-minütigen Zeitabschnitten der vorliegenden Arbeit) – möglich angesichts der Notwendigkeit nur geringer Urinvolumina für eine ausschließlich konzentrationsunabhängige Quantifizierung der renalen Glukoseausscheidung als Glukosemenge pro Zeiteinheit, mit
- sonographischer Restharndiagnostik, eventuell transurethraler Katheterisierung,
- Ermittlung der Serumkreatininkonzentration zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate auf jeder Blutglukosekonzentrationsstufe zum Zweck einer möglichst genauen

Bestimmung der stufeneigenen tubulären Glukoserückresorptionsrate (T_G) (► 2.4.5.2__35, ► 2.4.5.4__37),

- Registrierung bzw. Kontrolle anderer theoretischer Effekte auf die renale Glukoseausscheidung (► 4.1.2__86):
 - Blutdruck,
 - Elektrolytkonzentrationen (vor allem Natrium) in Serum und Urin,
 - Extrazellulärvolumen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse zur tubulären Glukoserückresorption

4.2.1 Diskussion der deskriptiv-statistischen Ergebnisse bezüglich aller erhobenen tubulären Glukoserückresorptionsraten

Die Menge an Glukose, die pro Zeiteinheit nach renaler Filtration von tubulär nach intravasal rückresorbiert wird, berechnet sich als Differenz zwischen glomerulärer Glukoselast und renaler Glukoseausscheidungsrate (rGAR). Dabei gehen die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die Blutglukosekonzentration als Produkt ein, von dem die rGAR (als Produkt aus Urinzeitvolumen und -glukosekonzentration) subtrahiert wird (► 2.4.5.2__35).

Vorher wurde bezüglich der renalen Glukoseausscheidung erörtert, dass die dortigen deskriptiven Angaben zu Lage, Streuung und Verteilung nur in Zusammenhang mit den sie bedingenden Blutglukosekonzentrationen (BGK) interpretiert werden können (► 4.1.1__85). Dies gilt auch für die tubuläre Glukoserückresorptionsrate (synonym: tubuläre Transportrate für Glukose, T_G), denn in deren Berechnung geht die jeweilig herrschende Blutglukosekonzentration zu einem gewichtigen Anteil ein: Prinzipiell basiert die Formel zur Bestimmung der T_G neben der Blutglukosekonzentration zwar auf drei weiteren Parametern: Jedoch war die GFR zum einen – vor allem durch die Ausschlusskriterien bedingt – im Probandenkollektiv mit $111 \pm 7,8$ ml/min (► Tabelle 6__79) wegen ihrer geringen Streuung vergleichsweise homogen verteilt. Zum anderen ging sie, wenn man daher vereinfachend einen festen Wert von 100 ml/min annahm, dergestalt in die Berechnung der T_G ein, dass sie durch Multiplika-

tion den Wert der Blutglukosekonzentration praktisch unverändert ließ und nur die Maßeinheit anpasste (Division der BGK als Angabe in mg/dl durch 100 mit dem Resultat einer Angabe in mg/ml und erneute Multiplikation mit der GFR von ca. 100 ml/min). Von diesem Produkt, das weitgehend dem Wert der Blutglukosekonzentration in der Dimension mg/min entsprach, wurde zur T_G -Berechnung die renale Glukoseausscheidungsrate – das Produkt aus Urinzeitvolumen und -glukosekonzentration – subtrahiert. Diese rGAR besaß als Subtrahend am Minuenden gemessen einen meist nur geringen Betrag, wie sich an den Beispielrechnungen im folgenden Abschnitt nachvollziehen lässt (► 4.2.2__97).

Zusammenfassend darf die vermeintliche Normalverteilung der tubulären Glukoserückresorptionsraten (► 3.2.1__57 mit ► *Abbildung 19__57*) daher überwiegend als Konsequenz aus der (mit tendenzieller Rechtsgipfligkeit) ähnlich konfigurierten Verteilung der mittleren Blutglukosekonzentrationen (► 3.3.1__72 mit ► *Abbildung 31__72*) betrachtet werden.

Im Übrigen blieben die tubulären Glukoserückresorptionsraten aufgrund des nach oben begrenzten Blutglukosekonzentrationsbereichs dieser Studie und des praktisch zur Senkung der Blutglukosekonzentrationen tendierenden Algorithmus für die Wahl der Ziel-BGK (► *Abbildung 2__29*) unter ihrem Maximalwert, dem tubulären Transportmaximum für Glukose T_{mG} . Dieses wäre nach der T_{mG} -Hypothese erst erreicht worden, wenn die Beziehung zwischen Blutglukosekonzentration und renaler Glukoseausscheidung jenseits des „splay“ Linearität erlangt hätte, was gemäß den oben dargestellten Regressionsergebnissen noch nicht der Fall war (► 4.1.4__91). Somit kann aus der deskriptiven Statistik bezüglich der T_G (► 3.2.1__57) hier keine Bewertung der von einigen Autoren in ihrer Höhe angezweifelte Literaturangaben zum T_{mG} erfolgen (► 1.2.2__6). Hilfsweise könnte die Betrachtung der unten besprochenen (► 4.2.4__98) T_G -Regressionsgraphen (► *Abbildung 29__70*) durch Extrapolation in höhere BGK-Bereiche der Abschätzung des möglicherweise erreichbaren T_{mG} jeder Gruppe dienen.

4.2.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität der tubulären Glukoserückresorption

Die intraindividuelle Variabilität der tubulären Glukosereabsorption erwies sich als auffallend niedrig, ersichtlich beispielsweise an der medianen Übereinstimmungsquote von $97,7 \pm 1,8 \%$ (▶ 3.2.2__58), visualisiert in ▶ *Abbildung 21__60*.

Die tubuläre Glukosetransportrate ist die Differenz aus glomerulärer Glukoselast (Blutglukosekonzentration mal GFR) und renaler Glukoseausscheidungsrate (rGAR: Uringlukosekonzentration mal Urinzeitvolumen) (▶ 2.4.5.2__35).

Der Minuend (die glomeruläre Glukoselast) war intraindividuell weitgehend konstant: Denn die Blutglukosekonzentrationen ergaben mit einem medianen Übereinstimmungsgrad von $99,3 \pm 0,6 \%$ eine intraindividuell äußerst geringe Variabilität (▶ 3.4.1.2__76). Die glomeruläre Filtrationsrate wurde je Proband nur einmal berechnet und war daher hier intraindividuell identisch.

Der Subtrahend hingegen (die renale Glukoseausscheidungsrate) erwies sich mit einer medianen Übereinstimmung von $38,4 \pm 21,7 \%$ (▶ 3.1.2__41) als intraindividuell wenig konstant. Sein Betrag war jedoch in aller Regel gering: Als repräsentatives Beispiel ergab sich etwa für die fünfte Glukose-Clamp-Stufe des ersten Versuches bei Proband Nr. 2 eine T_G von 241,8 mg/min unter einer BGK von 201 mg/dl bzw. 2,01 mg/ml (▶ *Tabelle 7__118*) und einer GFR von 124 ml/min (▶ *Tabelle 6__79*) sowie einer rGAR (UGK · UZV) von 7,4 mg/min (▶ *Tabelle 7__118*): $2,01 \text{ mg/ml} \cdot 124 \text{ ml/min} - 7,4 \text{ mg/min} = 241,8 \text{ mg/min}$. Die entsprechende Rechnung für die zweite Glukose-Clamp-Untersuchung lautete:

$2,00 \text{ mg/ml} \cdot 124 \text{ ml/min} - 1,2 \text{ mg/min} = 246,8 \text{ mg/min}$. Trotz eines geringen rGAR-Übereinstimmungsgrades von 16,2 % war die Übereinstimmung bezüglich der T_G 98,0 %.

Aufgrund der ausgeprägten zahlenmäßigen Abhängigkeit der tubulären Transportrate für Glukose von der Blutglukosekonzentration (zumindest im untersuchten Konzentrationsbereich) – siehe hierzu auch den vorigen Abschnitt (▶ 4.2.1__95) – übertrug sich deren geringe intraindividuelle Variabilität auch auf die T_G .

4.2.3 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation von tubulärer Glukoserückresorption und Blutglukosekonzentration

Die beiden Parameter waren hoch miteinander korreliert: sowohl über alle 220 Wertepaare signifikant mit 0,53 (deutlich höher als vergleichsweise die renale Glukoseausscheidungsrate, ▶ 3.1.3.1__46) als auch innerhalb der einzelnen Glukose-Clamp-Untersuchungen mit einem medianen Koeffizienten in Höhe von $0,81 \pm 0,25$ (▶ 3.2.3__61). Grund ist die an anderer Stelle bereits diskutierte enge Beziehung zur Blutglukosekonzentration (BGK) durch die Art und Weise der Berechnung der tubulären Glukoserückresorptionsrate, in die die BGK mit einem gewichtigen Anteil eingeht (▶ 4.2.1__95, ▶ 4.2.2__97).

Auch hier gilt die bereits oben getroffene Feststellung (▶ 4.1.3.1__90), dass der Befund einer vorhandenen Korrelation zwischen tubulärer Glukoserückresorption und Blutglukosekonzentration in der folgenden Regressionsanalyse der beiden Parameter bestätigt wird (▶ 4.2.4__98).

4.2.4 Diskussion der Ergebnisse zur Regression der renalen Glukoseausscheidung und der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

4.2.4.1 Diskussion der Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

Obwohl die nach rechnerischer Zusammenfassung der Rohdaten verbleibenden mittleren tubulären Transportraten für Glukose (T_G) mit den entsprechenden Blutglukosekonzentrationen (BGK) auch durch lineare Regression gut in Beziehung hätten gebracht werden können, wurde eine logarithmische Beschreibung des Verlaufs der beiden Parameter vorgezogen. Denn die tubuläre Glukosereabsorption – als antagonistischer Mechanismus zur renalen Glukoseausscheidung und aus derselben berechnet – sollte den im untersuchten Konzentrationsbereich mit höheren BGK überproportional steigenden renalen Glukoseausscheidungsrate (rGAR) (▶ 3.1.4__49ff., ▶ 4.1.4__91) entgegengesetzt verlaufen.

Aus der Gesamtheit der Daten aller Probanden ließen sich die Parameter BGK (x) und T_G (y) zueinander auf die Funktion $y = 198,4 \cdot \ln(x) - 836$ regredieren (▶ 3.2.4.1__62). Durch Fokussierung auf die Daten von Probanden mit ähnlichen simulierten Glukose-„Nierenschwellen“

(sGNS) (► 3.2.4.2__64) ließen sich in zwei von vier Fällen Funktionen mit höheren Genauigkeitsgraden aufgrund geringerer Variabilitäten berechnen: bei den Gruppen mit sGNS zwischen 195 und 205 mg/dl (► *Abbildung 27__67*) sowie mit sGNS zwischen 195 und 218 mg/dl (► *Abbildung 28__68*). Bei den Regressionen für die Probanden mit einer sGNS zwischen 140 und 160 mg/dl (► *Abbildung 25__65*) sowie zwischen 179 und 180 mg/dl (► *Abbildung 26__66*) lagen die Variabilitäten etwas höher.

Die verschiedenen Regressionsfunktionen wiesen Ähnlichkeiten auf: So lagen anhand der allgemeinen Funktionsvorschrift $y = a \cdot \ln(x) - b$ die Koeffizienten „a“ zwischen 79 und 373, die Subtrahenden zwischen 230 und 1767 (► *Abbildung 29__70*).

Gründe für die – im Gegensatz zu den Ergebnissen zur renalen Glukoseausscheidung (► 4.1.4__91) – deutliche Streuung beim Genauigkeitsgrad der Regressionen in beide Richtungen (näherungsweise abschätzbar an den Bestimmtheitsmaßen der Funktionen) bei Differenzierung der Probanden nach ihren sGNS, ausgehend von einem hohen Wert in der Datengesamtheit, sind nicht offensichtlich. Ähnliche sGNS bedeuten im engen Sinne auch nur, dass ein prinzipbedingt – aufgrund seiner wahrscheinlichen Diureseabhängigkeit – variabler Parameter, die Uringlukosekonzentration, bei ähnlich ausgeprägten Blutglukosekonzentrationen einen ähnlichen Wert annahm. Die Probandengruppierung auf Basis dieses Umstandes erwies sich bei der Betrachtung der renalen Glukoseausscheidung als hilfreich. Ein analoges Verhalten bei einem Parameter, in dessen Berechnung die Blutglukosekonzentration selbst und zusätzlich die renale Glukoseausscheidungs- und glomeruläre Filtrationsrate eingeht, kann nicht zwingend erwartet werden.

Was die Berechnung der GFR angeht, muss eingeräumt werden, dass gemäß dem Studienprotokoll die hierfür essentielle Serumkreatininkonzentration (► 2.4.5.4__37) für jeden Probanden lediglich einmal bestimmt wurde. Wünschenswert wäre (unter anderem: ► 4.1.4__91) eine Messung während jeder 90-minütigen Urinsammelperiode gewesen, um die stufenweise tubuläre Glukoserückresorption genauer berechnen zu können.

Zur Gültigkeit der Regressionsgleichungen ist im Übrigen Folgendes festzustellen: Eine versuchsweise Berechnung mittels der oben genannten Funktionsvorschrift für alle Probanden ergäbe bei einer BGK von 600 mg/dl beispielsweise eine T_G von 620 mg/min oder bei einer BGK von 1000 mg/dl eine T_G von 811 mg/min. Die aus der Literatur bekannte – und

möglicherweise zu hoch angesetzte – Maximalrate der tubulären Glukoserückresorption beim Menschen von etwa 300 bis 350 mg/min (▶ 1.2.2__6) wäre damit weit überschritten. Daraus wird nochmals ersichtlich, dass die gefundenen Funktionen zum einen nur als Näherungen zu verstehen sind und zum anderen lediglich für die Untersuchungsbereiche gelten. Eine Angabe des T_{mG} ist auf Basis der Daten der vorliegenden Studie nicht möglich.

4.2.4.2 Zusammenfassende Diskussion der relevanten Ergebnisse zur Regression der tubulären Glukoserückresorption und der renalen Glukoseausscheidung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration

Die Beziehung zwischen Blutglukosekonzentration (BGK) und renaler Glukoseausscheidung war mittels Regression anhand der vorliegenden Studiendaten am besten durch Potenzfunktionen zu beschreiben (▶ 4.1.4__91). Analog der T_{mG} -Hypothese (▶ 1.2.1__3) wurden für die mathematische Charakterisierung der Beziehung zwischen BGK und der (mit steigenden BGK) theoretisch einem Sättigungswert zustrebenden tubulären Glukoserückresorption logarithmische Funktionsgleichungen vorgezogen (▶ 4.2.4.1__98). Beim Vergleich des Diagramms, das in der Literatur regelmäßig zur Verdeutlichung der zentralen Vorgänge bei der renalen Glukosekonservierung genutzt wurde (unverändert wiedergegeben in ▶ *Abbildung 1__5*), mit der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse (▶ *Abbildung 30__71*) zeigen sich im Großen und Ganzen wesentliche Übereinstimmungen. Offenbar wurde mit den Studiendaten – bedingt durch den mit Werten zwischen 140 und 239 mg/dl begrenzten Bereich der Blutglukosekonzentrationen – ein Teil des „splay“ (▶ 1.2.1__3) mit erfasst, wie es oben bereits angedeutet wurde (▶ 4.1.4__91).

Ein entscheidender Unterschied der beiden Abbildungen jedoch, der letztlich auch die Veranlassung zur vorliegenden Untersuchung gab, muss nochmals herausgestellt werden: das im ersteren, seit den 1940er Jahren oftmals zitierten Diagramm ignorierte – obwohl Jahrzehnte vor dessen Entwicklung bekannte – Phänomen der basalen Glukosurie (▶ 1.2.3__8). Deren Quantifizierung als ausgeschiedene Glukosemenge pro Zeiteinheit bleibt auch die vorliegende Arbeit schuldig, weil ihre Daten unter ausschließlich hyperglykämischen Bedingungen erhoben wurden. Die Abschätzung einer Obergrenze jedoch, die die basale Glukosurie aller Wahrscheinlichkeit nach nicht überschreitet, ist anhand der ermittel-

ten Regressionskurven möglich: Die minimalen Glukoseausscheidungsraten bei Blutglukosekonzentrationen von mindestens 130 mg/dl lagen um 2 mg/min (*Abbildung 18__56*). Umgerechnet ergäbe dies eine ungefähre Obergrenze der basalen Glukosurie in Höhe von 2,8 Gramm pro Tag, wobei dieser Wert eine nur grobe Näherung darstellt: Die Literaturangaben zur täglichen Glukoseausscheidung mit dem Urin übertrifft diese Schätzung um das etwa 3,8- bis 38fache (*1.2.3__8*).

Die Kurvenverläufe jenseits des untersuchten BGK-Bereichs sollten Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein, wobei an anderer Stelle bereits besprochene Hinweise für Modifikationen in der Methodik (*4.1.4__91ff.*) zu berücksichtigen wären. Anhand der vorliegenden Daten können die Kurvenverläufe an dieser Stelle nur vermutet werden: Vieles spricht jedoch dafür, dass bei niedrigeren Blutglukosekonzentrationen ein zur Abszisse paralleler Verlauf der Glukoseausscheidung beobachtet würde, wohingegen oberhalb der Übergang in einen linearen Zusammenhang wahrscheinlich wäre. Bezüglich der tubulären Glukoserückresorption erschiene der vermutete Kurvenverlauf jenseits der jeweiligen Obergrenze der untersuchten Blutglukosekonzentrationen weitaus interessanter als der unterhalb der Untergrenze, gestattete er doch eine Aussage über die zentrale Größe des gängigen Modells der renalen Glukosekonservierung beim Menschen: das tubuläre Transportmaximum für Glukose T_{mG} .

4.3 Diskussion der Ergebnisse zur simulierten Glukose-„Nierenschwelle“

Bereits im Vorfeld der Untersuchungen zur vorliegenden Studie wurde klar, dass das auch in aktuellen physiologischen und diabetologischen Publikationen noch erwähnte Konzept einer „Nierenschwelle“ für Glukose vor allem angesichts des – zumindest seit 1904 bekannten – Phänomens der basalen Glukosurie in seiner klassischen Form nicht stimmig ist. Auch in Anbetracht der in der Vergangenheit erfolgten Quantifizierungen auf Basis von Uringlukosekonzentrationen, die aller Wahrscheinlichkeit nach prinzipiell vom variablen Diuresezustand des Organismus abhängen, erwies sich das „Nierenschwellen“-Modell in seiner ursprünglichen Form als nicht akzeptabel. Dies ist ausführlich bereits im Rahmen der Einleitung dieser

4.3 Diskussion der Ergebnisse zur simulierten Glukose-„Nierenschwelle“

Arbeit dargelegt worden (► 1__1ff.). Dort wurden auch die Überlegungen genannt, die trotzdem zur Simulation einer Glukose-„Nierenschwelle“ (► 3.3.2__73) in der vorliegenden Arbeit führten (► 1.2.6__14): Diese sollte lediglich als Indikator für die individuelle Leistungsfähigkeit der Glukosekonservierungsmechanismen eines Organismus dienen, weil sich mittels Regressionsanalysen engere mathematische Beziehungen zwischen Blutglukosekonzentration (BGK) und renaler Glukoseausscheidung erkennen ließen, wenn jeweils auf Daten von Probanden mit ähnlichen simulierten „Nierenschwellen“ fokussiert wurde (► 4.1.4__91).

Unbestritten ist – das zeigen auch die Daten der vorliegenden Arbeit – ein sprunghafter Anstieg in der renalen Glukoseausscheidung, sobald höhere Blutglukosekonzentrationsbereiche erreicht werden (► Abbildung 18__56). Vor diesem Hintergrund wäre die Definition eines „Nierenschwellen“-Äquivalents möglich, das eine (konstant gehaltene) Blutglukose-Grenzkonzentration bezeichnet, oberhalb deren eine über die physiologische hinausgehende (pathologische) Glukosurie (in mg/min) beobachtet würde. Allerdings wäre der klinische Nutzen dieses Vorgehens eher gering: Diese BGK-Grenze wäre interessant zur Stoffwechselkontrolle bei Diabetikern über die Glukosurie, was angesichts der heute zumindest in Industrieländern flächendeckend verfügbaren BGK-Selbstmessgeräte bereits weitgehend verlassen worden ist. Im Übrigen müsste hierfür in einer noch durchzuführenden Studie mit ähnlicher Methodik wie in der vorliegenden die basale Glukosurie als Ausscheidungsrate quantifiziert werden (► 4.1.4__91).

Hilfsweise wurde in der vorliegenden Arbeit die simulierte Glukose-„Nierenschwelle“ (sGNS) als BGK definiert, unter deren Einfluss die Uringlukosekonzentration (UGK) einen Wert von 50 mg/dl erreichte oder knapp unterschritt (► 2.4.5.3__36), weil Daten bezüglich der basalen Glukosurie zumindest als Konzentrationsangabe – im Gegensatz zur Angabe als Ausscheidungsrate – in der Literatur existierten und eine willkürliche Obergrenze von 50 mg/dl einen Großteil dieser Angaben berücksichtigte (► Tabelle 1__9).

Mit ihrem Median von $198 \pm 10,4$ mg/dl und dem Minimum von 140 sowie dem Maximalwert von 218 mg/dl lagen die sGNS, verglichen mit den in der Vergangenheit erfolgten „Nierenschwellen“-Bestimmungen (► 1.2.4__10), trotz deren teils angreifbarer Methodik (► 1.2.5__12) grob im Bereich dieser Literaturangaben. Weitergehende Überlegungen zu

diesen Befunden sind an anderer Stelle dargelegt (► 4.4.3.1__105).

In jedem Falle ist festzustellen, dass das untersuchte Kollektiv von 22 überwiegend männlichen Typ-2-Diabetikern mit normaler glomerulärer Filtrationsrate (► Tabelle 6__79), einem medianen Alter von $57,0 \pm 6,0$ Jahren, einer medianen Erkrankungsdauer von $6,5 \pm 2,9$ Jahren und einem medianen BMI von $29,6 \pm 1,9$ kg/m² (► Tabelle 2__21) bezüglich der BGK bei einer UGK von 50 mg/dl oder weniger (d.h. bezüglich der sGNS) mit einer tendenziell rechtsgipfligen Verteilung zu klassifizieren war (► Abbildung 32__73). Mit Einschränkungen (vor allem durch den variablen Diuresefaktor bedingt) kann diese Verteilung als Verteilung der tubulären Glukoserückresorptionskapazität der Probanden gewertet und mit Erfolg für genauere Regressionen von Blutglukosekonzentration und renaler Glukoseausscheidungsrate genutzt werden.

4.4 Diskussion der Ergebnisse zur Einschätzung der Güte der Ergebnisse zur renalen Glukosekonservierung

4.4.1 Diskussion der Ergebnisse zur Qualität der Glukose-Clamp-Untersuchungen

4.4.1.1 Diskussion der Ergebnisse zur Quantifizierung der Variabilität der Blutglukosekonzentration innerhalb der Glukose-Clamp-Stufen

Während der automatisierten Glukose-Clamp-Untersuchungen blieben die Blutglukosekonzentrationen auf den jeweiligen voreingestellten Niveaus ausgesprochen stabil. Dies zeigt sich vor allem bei Heranziehung der deskriptiven statistischen Angaben (► 3.4.1.1__75), aber auch in der graphischen Aufbereitung der fünfminütigen Mittelung (► 7__115ff.) sowie in den stufeneigenen einzelnen Standardabweichungen (► Tabelle 7__118): Die Standardabweichungen schwankten um die für die weiteren Berechnungen verwendeten 220 BGK-Mittelwerte median um nur $3,8 \pm 1,1$ Prozent (Variationskoeffizient). Einzelne Ausreißer traten während ansonsten durchweg befriedigend konstanter Blutglukosekonzentrationen auf, wie zum Beispiel in der Clamp-Stufe mit dem höchsten Variationskoeffizienten von 0,366 (bei

Versuch 2 des Probanden Nummer 11 zwischen 7,5 und 10 Stunden (► *Abbildung 52__124*), dem ein kurzzeitiger Funktionsausfall des Glukosesensors im Biostator zugrunde lag. Einige weitere Beispiele lassen sich finden, sind jedoch als Messfehler der technisch anspruchsvollen kontinuierlichen Membranmessung des Biostators zu deuten, deren Schwierigkeiten an anderer Stelle thematisiert wurden (► *2.4.1.2.C__27*).

Die theoretische Forderung nach geringer Variabilität der Blutglukosespiegel („steady state“) für einen hohen Grad an Verlässlichkeit der Ergebnisse wurde trotz einiger Ausreißer angesichts von 183 (d.h. 83 %) der 220 Variationskoeffizienten mit einem Wert von unter 6 Prozent (► *Abbildung 34__76*) überwiegend erfüllt.

4.4.1.2 Diskussion der Ergebnisse zur Quantifizierung der Variabilität der Blutglukosekonzentration zwischen den beiden Glukose-Clamp-Untersuchungen eines Probanden

Die Übereinstimmung bezüglich der Blutglukosekonzentrationen einander entsprechender Stufen jeweils der ersten und zweiten Glukose-Clamp-Untersuchung war bei allen Probanden ausgesprochen gut: beispielsweise betrug die mediane Differenz 1 ± 1 mg/dl, die mediane Übereinstimmungsquote lag bei $99,3 \pm 0,6$ % (► *3.4.1.2__76*).

Die Voraussetzungen für die Quantifizierung der intraindividuellen Variabilität von renaler Glukoseausscheidung (► *3.1.2.1__41*, ► *4.1.2__86*) und tubulärer Glukoserückresorption (► *3.2.2__58*, ► *4.2.2__97*) waren somit gegeben.

4.4.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion

Obschon die Probanden zum Teil viele (median $6,5 \pm 2,9$) Jahre an Diabetes mellitus erkrankt gewesen waren (► *Tabelle 2__21*), ließ sich mit den hier angewandten – wegen ihrer begrenzten Invasivität vertretbaren – Methoden keine Einschränkung der Nierenfunktion feststellen. Lediglich bei einem Studienteilnehmer war eine isolierte Mikroalbuminurie (qualitativ) aufgefallen (► *Tabelle 6__79*). Insbesondere die glomeruläre Filtrationsrate – von den aktuelleren Leitlinien der US-amerikanischen National Kidney Foundation als wichtigster Parameter im Zusammenhang mit chronischen Nierenerkrankungen herausgehoben – entsprach jedoch in allen Fällen den Normalwerten Nierengesunder [32, 33, 55].

Es ist davon auszugehen, dass eine renale Vorschädigung durch Beeinträchtigung der Glukosefiltrations- und/oder -rückresorptionsmechanismen zur Beeinflussung der renalen Glukosekonservierung führen kann. Eine diabetische Nephropathie, wie sie in leichter Form allein bei einem mikroalbuminurischen Probanden zu vermuten war, ist somit ein potenziell ergebnisverfälschender Faktor [63]. Prinzipiell ist jedoch bei allen Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern und Nicht-Hypertonikern von zumindest beginnenden mikroangiopathischen Veränderungen auch im Bereich der Nieren auszugehen. Veränderte Befunde relativ zu einem Kollektiv von gesunden Personen sind daher wahrscheinlich, obwohl eine renale Vorschädigung nicht durch veränderte Nierenfunktionsparameter objektivierbar war.

Eine sichere Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist somit letztlich nur auf ein ähnliches Kollektiv von – soweit durch Blut- und Urinuntersuchungen feststellbar – größtenteils noch nierengesunden Typ-2-Diabetikern gewährleistet, das bezüglich Geschlechterverhältnis, Altersstruktur, BMI-Verteilung, Diabetesdauer (► *Tabelle 2__21*) und Nierenfunktionsparametern (► *3.4.2__78*) sowie prinzipiell bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien (► *2.3.2__21*, ► *2.3.3__22*) mit der untersuchten Stichprobe übereinstimmt.

4.4.3 Diskussion der Ergebnisse bezüglich des Urinzeitvolumens

4.4.3.1 Diskussion der deskriptiv-statistischen Ergebnisse bezüglich der erhobenen Urinzeitvolumina

Das mediane Urinzeitvolumen (UZV) lag mit 279 ± 106 ml/h (► *3.4.3.1__80*) im unteren Bereich der Werte, die in älteren Studien mit Bestimmung einer „Nierenschwelle“ für Glukose erreicht wurden (► *1.2.4__10*). Allerdings waren die Spannweiten über die fünf Stufen jeder der 44 Glukose-Clamp-Untersuchungen (zwei je Proband) mit median 305 ± 114 ml/h (minimal 133, maximal 813 ml/h) hoch; die entsprechenden maximalen Schwankungsfaktoren betrugen median $3,3 \pm 1,6$ (minimal 1,5 und maximal 90) (► *3.4.3.1__80*).

Bei ein und demselben Individuum differierten also die Urinflussraten während jedes fünfstufigen Untersuchungsganges dergestalt, dass – unter Voraussetzung des Zutreffens der Überlegungen zum diuretisch bedingten Dilutionseffekt auf den Primärharn (► *1.1__1*,

► 4.1.2__86, ► 4.1.4__91) – die resultierenden Uringlukosekonzentrationen nur schwerlich vergleichbar und damit wenig verwertbar erscheinen. Trotzdem lagen die hierauf basierenden simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (sGNS) grob im Bereich der Ergebnisse der meisten Vorstudien (► 4.3__101). Eine mögliche Erklärung für diesen Befund ist, dass der vermutete Verdünnungseffekt auf Solute im Glomerulumfiltrat durch Steigerung des Urinzeitvolumens nur gering oder nicht vorhanden sein könnte. Dagegen spricht allerdings die Feststellung, dass in den Vorstudien ebenso wenig wie in der vorliegenden Studie Einfluss auf die Diurese zum Zwecke ihrer Konstanthaltung genommen worden ist (► 1.2.5__12). Die Schwankungen im Urinzeitvolumen waren dort – weil nahezu unkontrolliert – vermutlich ähnlich hoch, was hier angesichts ähnlicher Bedingungen wahrscheinlich zu ähnlichen Ergebnissen geführt hat. Möglicherweise konnte in der vorliegenden Studie die durch Urinflussratenschwankungen hervorgerufene Ungenauigkeit durch präzisere Methodik an anderer Stelle („steady state“ bezüglich der Blutglukosekonzentration, exakte Uringlukosebestimmung) nicht kompensiert werden. Hinzu kommt sicherlich begünstigend die Existenz des „splay“, dem in einem begrenzten Bereich zögerlichen Anstieg der Glukoseausscheidung während Erhöhung der Blutglukosekonzentration (► *Abbildung 1__5*): Denn die Erfassung einer Steigerung bzw. Steigung der renalen Glukoseausscheidungskurve – worin die Bestimmung eines „Nierenschwellen“-Äquivalents im Grunde besteht (► 4.3__101) – ist im Bereich eines nur allmählichen Anstiegs des Graphen lediglich mit einer gewissen Unschärfe möglich: In der einen fünfstufigen Glukose-Clamp-Untersuchung wurde die „Nierenschwelle“ – prinzipbedingt punktuell, d.h. durch Registrierung einer bestimmten Uringlukosekonzentration – möglicherweise zufällig zu Beginn des „splay“ ermittelt, während sich die renale Glukoseausscheidung bei einer anderen punktuellen „Nierenschwellen“-Bestimmung im Mittel- oder Endbereich des „splay“ befand. Die weitergehende Überlegung, dass die – einer Gauß'schen Glockenkurve nicht unähnliche – Verteilung der simulierten Glukose-„Nierenschwellen“ (► *Abbildung 32__73*) lediglich Ausdruck eines unschärfebedingten Messfehlers ist, könnte vor diesem Hintergrund zutreffen, wäre da nicht die Bestätigung der Klassifizierung der Probanden anhand ihrer sGNS durch die Befunde bei der Regression von renaler Glukoseausscheidung und Blutglukosekonzentration (► 4.1.4__91).

4.4.3.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der intraindividuellen Variabilität des Urinzeitvolumens

Eine Steigerung des Urinzeitvolumens (UZV) sollte einen Konzentrationsabfall im Harn gelöster Substanzen bewirken. An zwei Terminen bei demselben Individuum bestimmte Uringlukosekonzentrationen sind demnach nur vergleichbar, wenn das UZV annähernd gleich war (wobei weitere Effekte zu unterstellen sind: ▶ 4.1.2__86). Die auf Bestimmungen der Uringlukosekonzentration basierende Simulation einer Glukose-„Nierenschwelle“ wurde aufgrund der vergleichsweise hohen intraindividuellen Variabilität des Urinzeitvolumens bei jedem Probanden nur einmal durchgeführt (▶ 2.4.5.3__36, ▶ 3.3.2__73): Denn obwohl die mediane UZV-Übereinstimmungsquote einander entsprechender Untersuchungsstufen mit 71,0 % vermeintlich hoch war, zeigte die deutliche Streuung mit einem halben Quartilabstand von 20,0 % (▶ 3.4.3.2__81) und die heterogene Häufigkeitsverteilung der prozentualen Übereinstimmungsgrade (▶ *Abbildung 38*__82) ein anderes Bild. Auch die anderen Parameter einschließlich der nur äußerst schwachen untersuchungsweisen intraindividuellen Korrelationen (▶ 3.4.3.2__81) ergaben Hinweise auf eine für die Quantifizierung der intraindividuellen Variabilität der simulierten Glukose-„Nierenschwelle“ (die als Hilfskonstrukt ohnehin nicht im Fokus der Studie stand) zu niedrige intraindividuelle Konstanz im Urinzeitvolumen.

4.5 Diskussion der Ergebnisse bezüglich unerwünschter Ereignisse

Die mehr als zwölf Stunden andauernden Glukose-Clamp-Untersuchungen wurden über Nacht durchgeführt. Für die Probanden bedeutete dieses Vorgehen Schlafstörungen bis teilweise hin zum Schlafentzug, denn häufig waren Manipulationen an den Biostatoren nötig, die vom ständig anwesenden Bedienungspersonal vorgenommen wurden. Ferner mussten regelmäßig mit nur kurzen Ruhepausen Blut- und Urinproben abgegeben werden, deren Analytik im Versuchsraum durchgeführt wurde. Nicht zuletzt aufgrund der Bewegungseinschränkung mit drei einliegenden konnektierten Venenkathetern an beiden Armen war erholsamer Schlaf praktisch nicht möglich. Aufgrund der Bindung an die Planungen im Studienprotokoll war dieses Vorgehen aber unvermeidbar. Am ehesten hierdurch sowie möglicher-

4.5 Diskussion der Ergebnisse bezüglich unerwünschter Ereignisse

weise durch die ungewohnte intravasale Volumenbelastung klagten zwei Probanden jeweils einmalig über bis zu 45 Minuten andauernde Zephalgien nach dem Experiment, die jedoch ohne Therapie rezidivlos sistierten (► 3.5__84).

Ein weiterer Studienteilnehmer erlitt einen Atemwegsinfekt zwischen seinen beiden Untersuchungsgängen. Ein Zusammenhang mit den Studienprozeduren ist allenfalls über eine durch die Schlafstörung bedingte temporäre Immundepression denkbar. Eine Pathogenese über eine akzidentelle Bakteriämie angesichts der multiplen intravenösen Katheterisierung ist bei der aufgetretenen Erkrankung unwahrscheinlich. Weil sie beim zweiten Untersuchungstermin zudem weitgehend abgeklungen war, ist maximal von einem milden unerwünschten Ereignis auszugehen.

Insgesamt verlief die Studie ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

5 Zusammenfassung

Hintergründe, Fragestellung und Zielsetzung: Gängige Vorstellungen über die Physiologie der renalen Glukosekonservierung beim Menschen basieren auf der T_{mG} -Hypothese (tubuläres Transportmaximum für Glukose) mit ihrem zentralen Modell einer „Nierenschwelle“ für Glukose. Deren definitionsgemäßes Postulat eines „unterschwellig“ glukose-freien Urins ist jedoch angesichts des Phänomens der basalen Glukosurie (Glukose im Harn des gesunden Menschen bei Euglykämie) fragwürdig. Ferner wurde in bisherigen Studien zur Erforschung dieser „Nierenschwelle“ für Glukose überwiegend die Uringlukose nicht exakt quantitativ bestimmt und die Blutglukosekonzentration (BGK) nicht ausreichend konstant gehalten. Da zudem von einer Beeinflussbarkeit der Uringlukosekonzentration (UGK) durch unterschiedliche Diuresegrade ausgegangen werden kann, wurde der Fokus dieser Arbeit auf die Charakterisierung einer Beziehung zwischen BGK und renaler Glukoseausscheidung bzw. tubulärer Glukoserückresorption als Stoffmengen pro Zeiteinheit gelegt – einschließlich der Etablierung von „steady states“ bezüglich der BGK mittels Glukose-Clamp-Technik sowie einer präzisen quantitativen Messung der UGK.

Methodik: Bei 19 männlichen und drei weiblichen Typ-2-Diabetikern im Alter von $57,0 \pm 6,0$ Jahren mit einem BMI von $29,6 \pm 1,9$ kg/m² und einer Erkrankungsdauer von $6,5 \pm 2,9$ Jahren (jeweils Median $\pm$ halber Quartilabstand) wurden an zwei Untersuchungsterminen im Abstand von sieben bis 14 Tagen mittels Biostatoren automatisierte Glukose-Clamp-Versuche über jeweils 12,5 Stunden mit identischem Ablauf durchgeführt: Unter Berücksichtigung der jeweils unter Bedingungen eines BGK-„steady state“ entstandenen, quantitativ enzymatisch bestimmten UGK wurden die BGK in fünf aufeinander folgenden 2,5-stündigen Stufen, ausgehend von 220 mg/dl, in Abständen von 20 mg/dl variiert.

Ergebnisse und Diskussion: Die BGK schwankten innerhalb der Glukose-Clamp-Stufen ausgesprochen gering mit einem medianen Variationskoeffizienten von $0,038 \pm 0,011$: „steady state“-Bedingungen waren somit weitgehend gegeben. Es wurden in 220 Glukose-Clamp-Stufen (je Proband zweimal fünf Stufen) mittlere BGK zwischen 140 und 239 mg/dl (median $200 \pm 15,1$ mg/dl) etabliert. Die einander entsprechenden Stufen beider Glukose-Clamp-Versuche jedes Probanden stimmten bezüglich der etablierten mittleren BGK zu $99,3 \pm 0,6$ % überein, weshalb ideale Voraussetzungen für den Wertevergleich BGK-abhängiger Parameter bei demselben Individuum zu verschiedenen Terminen (d.h. intraindividuell) bestanden. Bei durchweg normwertiger Nierenfunktion der 22 Diabetiker (berechnete GFR $111 \pm 7,8$ ml/min) betrug die renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) median 5,8 mg/min mit bemerkenswert hoher Streuung (halber Quartilabstand 5,0 mg/min) und hoher intraindividueller Variabilität (mediane Übereinstimmung $38,4 \pm 21,7$ %), aber deutlicher intraindividueller Korrelation zueinander (probandenweise je fünf rGAR gegeneinander: medianer Koeffizient $0,74 \pm 0,13$). Die rGAR ist – über alle Probanden und BGK –

nicht streng von der BGK abhängig. Betrachtet man BGK und rGAR innerhalb der einzelnen Untersuchungen, so ergibt sich aber eine deutliche Korrelation ($r: 0,82 \pm 0,12$), die auf mathematische Beziehungen zwischen den beiden Parametern hindeutet (siehe unten). Die tubulären Glukoserückresorptionsraten (Synonym: -transportraten) T_G lagen mit median $211,5 \pm 21,5$ mg/min unterhalb des Maximums, dem T_{mG} , das mit den Studiendaten allerdings nicht beziffert werden konnte. Im Widerspruch zur T_{mG} -Hypothese konnte im untersuchten BGK-Bereich zwischen 140 und 239 mg/dl keine Schwelle für die renale Glukoseausscheidung detektiert werden, denn stets war eine Glukosurie nachweisbar. Die – als begleitende BGK einer UGK von 50 mg/dl oder gerade darunter – hier definierte, zur Klassifizierung der Probanden anhand der Leistungsfähigkeit ihrer renalen Glukosekonservierungsmechanismen simulierte „Nierenschwelle“ für Glukose (sGNS) betrug median $198 \pm 10,4$ mg/dl (Minimum 140, Maximum 218 mg/dl). Durch die derartige Emulation einer virtuellen unteren Uringlukose-Nachweisgrenze waren die Ergebnisse früherer Publikationen mit „Nierenschwellen“-Bestimmung somit trotz dort überwiegend fehlendem Blutglukose-„steady-state“ im Prinzip reproduzierbar (obwohl wahrscheinlich hier wie dort wegen hoher Diuresegrade mit Harndilution systematisch überschätzt). Der eigentliche Nutzen der sGNS-Bestimmung zeigte sich aber in der möglichen Differenzierung der Probanden nach unterschiedlicher Effektivität ihrer renalen Glukoserückresorptionsmechanismen: So konnten formelmäßige Zusammenhänge mit abnehmender Variabilität unter Fokussierung auf Daten von Probanden ähnlich hoher sGNS gefunden werden, die die renale Glukoseausscheidungsrate (y) als Funktion der BGK (x) für den Bereich von 140 bis 239 mg/dl beschrieben. Ergebnisse der Regressionen auf Potenzfunktionen waren: für alle Probanden $y = 3 \cdot 10^{-8} x^{3,75}$, bei ausschließlich Probanden mit niedriger sGNS $y = 9 \cdot 10^{-15} x^{6,75}$, mit mittlerer $y = 3 \cdot 10^{-21} x^{9,43}$ und mit hoher sGNS $y = 7 \cdot 10^{-21} x^{9,06}$ bzw. $y = 9 \cdot 10^{-14} x^{5,98}$. Entsprechende logarithmische Regressionsfunktionen der Beziehung zwischen T_G und BGK waren: für alle Probanden $y = 198,4 \cdot \ln(x) - 836$, bei ausschließlich Probanden mit niedriger sGNS $y = 79 \cdot \ln(x) - 230$, mit mittlerer $y = 198,5 \cdot \ln(x) - 848$ und mit hoher sGNS $y = 281,7 \cdot \ln(x) - 1288$ bzw. $y = 373,2 \cdot \ln(x) - 1767$. Durch den BGK-Untersuchungsbereich der Studie wurde mit den obigen Regressionsfunktionen aller Wahrscheinlichkeit nach vorrangig der Bereich des „splay“ erfasst (jener begrenzte Abschnitt der Glukoseausscheidungskurve mit verzögertem Anstieg bei Steigerung der BGK), weshalb eine Extrapolation auf Basis dieser Formeln über den untersuchten BGK-Bereich hinaus nicht legitim ist. Die Studiendaten sind mit den Grundzügen der T_{mG} -Hypothese vereinbar, in die allerdings bis dato das zumindest 1904 bereits wissenschaftlich beschriebene Faktum der basalen Glukosurie noch nicht integriert worden ist. Aus diesem Grunde und wegen fehlender entsprechender Befunde bei Nicht-Diabetikern wie auch solcher unter Eu- sowie stärkerer Hyperglykämie bei Diabetikern und Gesunden sollten ergänzende Studien mit optimierter Methodik durchgeführt werden.

6 Literatur

1. Benedict SR, Osterberg E (1918): A method for the determination of sugar in normal urine. *J Biol Chem* 34: 195-201
2. Berger M, Sawicki PT (2000): Coma diabeticum. In: Berger M (Hrsg.): *Diabetes mellitus*. 2. Aufl. Urban & Fischer, München Jena, 387-393
3. Bojunga J, Badenhop K, Althoff PH, Usadel KH (2003): Akute Stoffwechselentgleisungen. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart New York, 376-399
4. Brodehl J, Franken A, Gellissen K (1972): Maximal tubular reabsorption of glucose in infants and children. *Acta Paediatr Scand* 61: 413-420
5. Brodehl J, Oemar BS, Hoyer PF (1987): Renal glucosuria. *Pediatr Nephrol* 1: 502-508
6. Butterfield WJ, Keen H, Whichelow MJ (1967): Renal glucose threshold variations with age. *Br Med J* 4: 505-507
7. Chantelau EA (2000): Diät(?) bei Diabetes mellitus. In: Berger M (Hrsg.): *Diabetes mellitus*. 2. Aufl. Urban & Fischer, München Jena, 150-180
8. Clemens AH, Hough DL, Orazio PA (1982): Development of the Biostator glucose clamp algorithm. *Clin Chem* 28: 1899-1904
9. Davison JM, Cheyne GA (1972): Renal reabsorption of glucose. *Lancet* 299: 787-788
10. Davison JM, Cheyne GA (1974): History of the measurement of glucose in urine: a cautionary tale. *Med Hist* 18: 194-197
11. Deetjen P, Baeyer H von, Drexel H (1992): Renal glucose transport. In: Seldin DW, Giebisch G (Hrsg.): *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2. Aufl. Raven Press, New York, 2873-2888
12. Deetjen P, Drexel H, Aczel S (2001): Renal handling of D-glucose and other sugars. In: Massry SG, Glasscock RJ (Hrsg.): *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology*. 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 87-90
13. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214-E223
14. Erkelens DW, Dullaart R, Peuker N (1983): Tubular reabsorption of glucose in quantifying the relation between blood glucose and urinary glucose excretion in diabetic patients. *Neth J Med* 26: 1-9
15. Fine J (1965): Glucose content of normal urine. *Br Med J* 1: 1209-1214
16. Folin O (1915): A qualitative (reduction) test for sugar in normal human urine. *J Biol Chem* 22: 327-329
17. Frercks HJ, Renz-Polster H (2001): Stoffwechsel. In: Renz-Polster H, Braun J (Hrsg.): *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, 768-839
18. Frohnert PP, Höhmann B, Zwiebel R, Baumann K (1970): Free flow micropuncture studies of glucose transport in the rat nephron. *Pflügers Arch* 315: 66-85
19. Golenhofen K (1997): *Physiologie*. 1. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 386-392

20. Grünekle D (2005): Diagnostik und Therapiekontrolle des Diabetes mellitus. In: Rosak C (Hrsg.): Angewandte Diabetologie. 4. Aufl. UNI-MED, Bremen, London, Boston, 40-65
21. Gupta RC, Goyal A, Ghosh R, Punjabi M, Singh PP (1982): Normal range for glucose in urine: age-related changes. Clin Chem 28: 2335-2335
22. Hanusch AW, Kaiser G (1968): Beitrag zur Harnglukoseausscheidung Stoffwechselgesunder. Dtsch Gesundheitsw 23: 1888-1892
23. Heimsoth VH, Graffe-Achelis C, Banauch D, Vollmar J (1978): Referenzwerte für die Glukosekonzentration im Urin von Erwachsenen. Med Lab (Stuttg) 31: 236-240
24. Heinemann L (1999): Wirkprofile von Insulin-Präparationen. Habilitationsschrift, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
25. Heinemann L, Ampudia-Blasco FJ (1994): Glucose clamps with the Biostator: a critical reappraisal. Horm Metab Res 26: 579-583
26. Heinemann L, Heise T, Kamper K (1993): Biotrans: description of a data transfer program for the biostator. Int J Artif Organs 16: 213-217
27. Heinemann L, Kamper K, Kunze W (1992): Data transfer from biostator. Facilitation of analysis of glucose-clamp experiments. Diabetes Care 15: 718-719
28. Heinemann L, Sawicki PT, Niederau CM, Starke AAR (2000): Klinische Chemie. In: Berger M (Hrsg.): Diabetes mellitus. 2. Aufl. Urban & Fischer, München Jena, 44-65
29. Heise T, Rave K, Weyer C, Heinemann L (1998): Measurement of insulin sensitivity with the euglycaemic clamp technique: Methodological pitfalls. Int J Diabetes 6: 70-75
30. Herwig J, Böhles HJ (2003): Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU: Diabetologie in Klinik und Praxis. 5. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart New York, 312-344
31. Hierholzer K, Fromm M (1997): Funktionen der Nieren. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 27. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, 737-777
32. Hörl WH (1998): Diagnostische Verfahren (Kap. 21, Nierenerkrankungen). In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg.): Innere Medizin. 4. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1244-1254
33. Jakob M (2004): Normalwerte pocket. 5. Aufl. Börm Bruckmeier, Grünwald, 43 und 113
34. Jain S (1986): Reference interval for urinary glucose in elderly subjects. Clin Chem 32: 711-712
35. Jain S (1986): Reference interval for urinary glucose: effect of age. Clin Chem 32: 1426-1426
36. Johansen K, Svendsen PA, Lørup B (1984): Variations in renal threshold for glucose in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 26: 180-182
37. Krautzig S (2001): Niere. In: Renz-Polster H, Braun J (Hrsg.): Basislehrbuch Innere Medizin. 2. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, 840-913
38. Kruse-Jarres JD, Reinauer H, Witt I (1995): Kohlenhydratstoffwechsel. In: Greiling H, Gressner AM: Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York, 248-299

39. Kwong TF, Bennett CM (1974): Relationship between glomerular filtration rate and maximum tubular reabsorptive rate of glucose. *Kidney Int* 5: 23-29
40. Landgraf R, Haslbeck M (2003): Diagnose und Differenzialdiagnose. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart New York, 81-122
41. Lazarus A (1904): 3. Über alimentäre Glykosurie. *Z Ärztl Fortbild (Jena)* Jahrgang 1, Nr. 18: 517-520
42. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130(6): 461-470
43. Löffler G, Petrides PE (1998): *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, 1042-1054
44. Mather HM, Oakley NW (1982): Symptomless abnormalities: asymptomatic glycosuria. *Br J Hosp Med* 27: 357-358
45. Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S (1998): A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 15: 816-820
46. Moe OW, Berry CA, Rector FC (2000): Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water. In: Brenner B, Rector FC: *Brenner & Rector's The kidney*. 6th Ed. Saunders, Philadelphia, 375-380
47. Mogensen CE (1971): Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 28: 101-109
48. Mohnike G, Lisewski G, Israel HJ (1961): Die Eintrittsschwelle für Glukose bei Diabetes mellitus und Diabetes renalis. *Z Gesamte Inn Med* 16: 1073-1077
49. Mühlhauser I, Spraul M, Berger M (2000): Insulinsubstitutionstherapie inkl. Insulinpumpentherapie. In: Berger M (Hrsg.): *Diabetes mellitus*. 2. Aufl. Urban & Fischer, München Jena, 287-325
50. Pense G, Banzhaf E, Panzram G (1971): Physiologische Glukosurie bei Gesunden und Gefäßsklerosen. *Z Gesamte Inn Med* 26: 230-233
51. Ponchner M, Heine RJ, Pernet A, Hanning I, Francis AJ, Cook D, Ørskov H, Alberti KGMM (1984): A comparison of the artificial pancreas (glucose controlled insulin infusion system) and a manual technique for assessing insulin sensitivity during euglycaemic clamping. *Diabetologia* 26: 420-425
52. Renschler HE, Weicker H, von Bayer H (1965): Die obere Normgrenze der Glukose-Konzentration im Urin Gesunder. *Dtsch Med Wochenschr* 90: 2349-2353
53. Rohde R, Deetjen P (1968): Die Glukoseresorption in der Rattenniere. *Pflügers Arch* 302: 219-232
54. Ruhnau B, Faber OK, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B (1997): Renal threshold for glucose in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 36: 27-33
55. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG (2004): Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141(12): 929-937

56. SAS Institute Inc. (1998): StatView Reference. Second Edition. SAS Institute Inc., Cary (USA), 43-50
57. Scherstén B, Fritz H (1967): Subnormal levels of glucose in urine. *J Am Med Assoc* 201: 949-952
58. Scholer H, Zanoni G, Suter C (1977): Das renale Rückgewinnungsvermögen für Glukose und der Diabetes mellitus als tubuläres Problem. *Med Welt* 28: 1720-1724
59. Shankel SW, Robson AM, Bricker NS (1967): On the mechanism of the splay in the glucose titration curve in advanced experimental renal disease in the rat. *J Clin Invest* 46: 164-172
60. Shannon JA, Farber S, Troast L (1941): The measurement of glucose Tm in the normal dog. *Am J Physiol* 133: 752-761
61. Sindoni A (1939): Blood sugar versus urine sugar. *J Am Med Assoc* 112: 2503-2504
62. Thomas L (1998): Glucose im Harn und anderen Körperflüssigkeiten. In: Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 141-142
63. Tögel E (2005): Pathogenese, Diagnostik und Therapie der diabetesassoziierten Begleit- und Folgeerkrankungen. In: Rosak C (Hrsg.): Angewandte Diabetologie. 4. Aufl. UNI-MED, Bremen, London, Boston, 67-112
64. Vitelli A, Cattaneo C, Martini PF (1965): Maximum tubular reabsorption capacity of glucose in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 50: 79-94
65. Waldhäusl W (2004): Selbstkontrolle. In: Waldhäusl W, Gries FA, Scherbaum W: Diabetes in der Praxis. 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, 234-242
66. Walford S, Page MM, Allison SP (1980): The influence of renal threshold on the interpretation of urine tests for glucose in diabetic patients. *Diabetes Care* 3: 672-674
67. White MF, Kahn CR (1994): Molecular Aspects of Insulin Action. In: Kahn CR, Weir GC (Ed.): Joslin's Diabetes mellitus. 13th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia Baltimore Hong Kong, 139-162
68. Winter KA (1973): Blut-Harnzucker-Verhältnisse und ihre klinische Bedeutung. 1. Mitteilung: Methodische Untersuchungen und Ergebnisse. *Z Gesamte Inn Med* 28: 189-194
69. Winter KA (1973): Blut-Harnzucker-Verhältnisse und ihre klinische Bedeutung. 2. Mitteilung: Zur klinischen Bedeutung von Blutzuckergrenzwertermittlungen. *Z Gesamte Inn Med* 28: 217-222

7 Anhang: Erhobene Daten

Die etablierten mittleren Blutglukosekonzentrationen (BGK) der jeweils ersten Glukose-Clamp-Untersuchung aller Probanden sind der folgenden graphischen Darstellung zu entnehmen (► *Abbildung 40__115*). Die BGK der jeweils zweiten Untersuchung waren – wie durch das Studienprotokoll vorgegeben – nahezu identisch (► *3.4.1.2__76*). Weitere statistische Angaben zur BGK sind dem Kapitel „Ergebnisse“ zu entnehmen (► *3.3.1__72*).

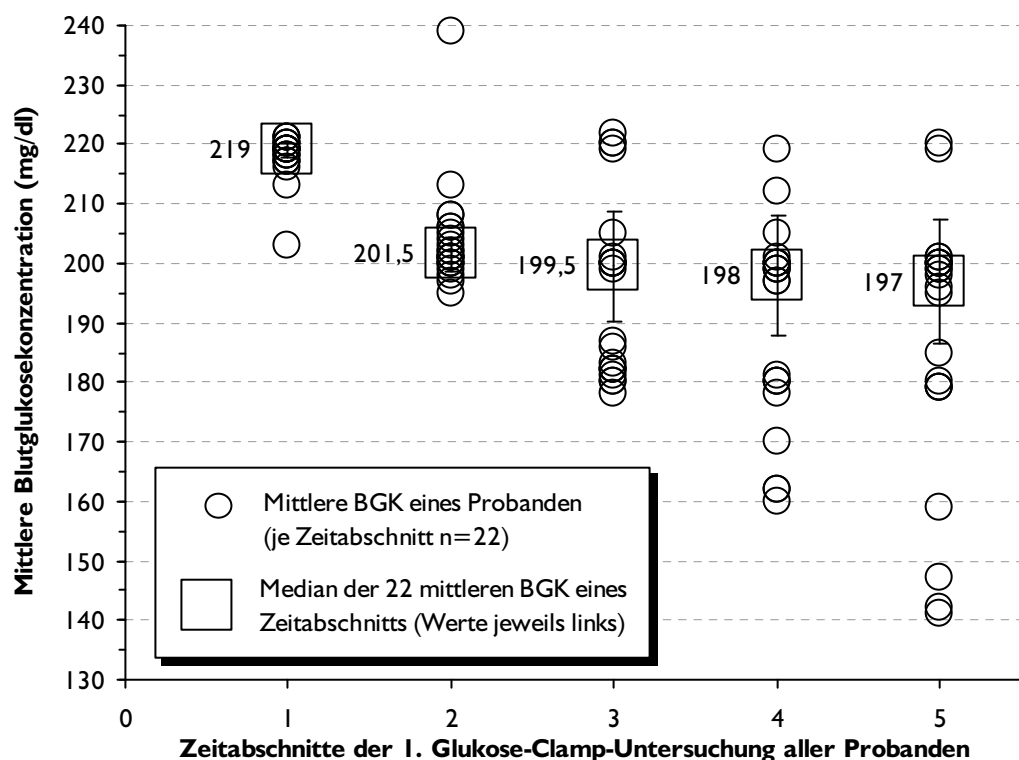


Abbildung 40: Mittlere Blutglukosekonzentrationen während der fünf Zeitabschnitte der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung jedes Probanden sowie Median $\pm$ halber Quartilabstand (Quadratmittelpunkt mit Fehlerbalken) jedes Zeitabschnitts

Zusammenfassende Darstellungen der individuellen BGK-Verläufe sind auf der nächsten Seite zu finden (► *Abbildung 41__116*). Darauf folgen ab Seite 119 weitere Diagramme, denen die BGK untersuchungsweise zu entnehmen sind.

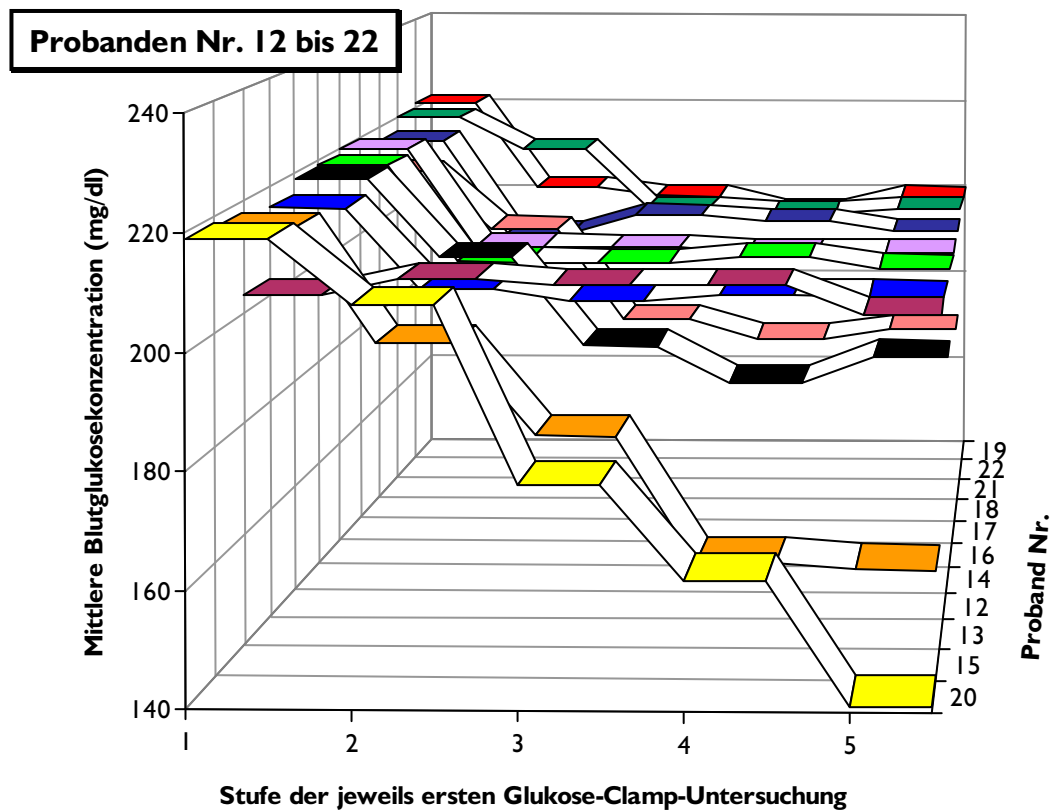
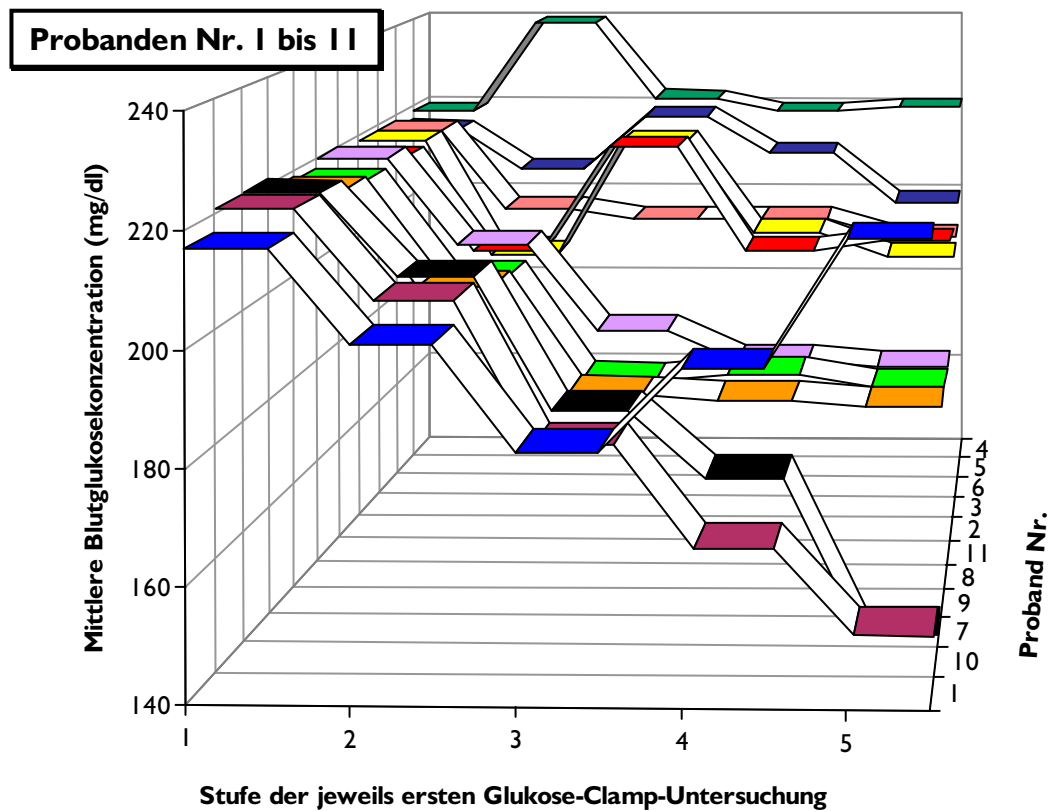


Abbildung 41: Mittlere Blutglukosekonzentrationen (farbige Flächen) im Verlauf der ersten Glukose-Clamp-Untersuchung bei allen Probanden (in ungeordneter Abfolge zum Zweck einer optimalen Darstellbarkeit)

Tabellarisch sind alle Werte der Parameter Blutglukosekonzentration (BGK), renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) und tubuläre Glukoserückresorptionsrate (Glukosetransportrate: T_G) auf der nächsten Seite aufgeführt (► *Tabelle 7__118*). Probandenweise graphische Darstellungen folgen dahinter:

- Proband Nr. 1: ► *Abbildung 42__119*
- Proband Nr. 2: ► *Abbildung 43__120*
- Proband Nr. 3: ► *Abbildung 44__120*
- Proband Nr. 4: ► *Abbildung 45__121*
- Proband Nr. 5: ► *Abbildung 46__121*
- Proband Nr. 6: ► *Abbildung 47__122*
- Proband Nr. 7: ► *Abbildung 48__122*
- Proband Nr. 8: ► *Abbildung 49__123*
- Proband Nr. 9: ► *Abbildung 50__123*
- Proband Nr. 10: ► *Abbildung 51__124*
- Proband Nr. 11: ► *Abbildung 52__124*
- Proband Nr. 12: ► *Abbildung 53__125*
- Proband Nr. 13: ► *Abbildung 54__125*
- Proband Nr. 14: ► *Abbildung 55__126*
- Proband Nr. 15: ► *Abbildung 56__126*
- Proband Nr. 16: ► *Abbildung 57__127*
- Proband Nr. 17: ► *Abbildung 58__127*
- Proband Nr. 18: ► *Abbildung 59__128*
- Proband Nr. 19: ► *Abbildung 60__128*
- Proband Nr. 20: ► *Abbildung 61__129*
- Proband Nr. 21: ► *Abbildung 62__129*
- Proband Nr. 22: ► *Abbildung 63__130*

Tabelle 7: Wesentliche Daten aller durchgeführten Glukose-Clamp-Untersuchungen

Prob.	Clamp	Stufe 1			Stufe 2			Stufe 3			Stufe 4			Stufe 5		
		BGK	rGAR	T _G	BGK	rGAR	T _G	BGK	rGAR	T _G	BGK	rGAR	T _G	BGK	rGAR	T _G
		(mg/dl)	(mg/min)		(mg/dl)	(mg/min)		(mg/dl)	(mg/min)		(mg/dl)	(mg/min)		(mg/dl)	(mg/min)	
1	1	217±11	20,4	218,3	201±7	7,5	213,6	183±14	3,3	198,0	197±11	1,2	215,5	219±13	5,3	235,6
	2	220±5	7,8	234,2	200±5	1,8	218,2	180±6	1,4	196,6	199±4	0,3	218,6	220±8	5,8	236,2
2	1	218±10	3,1	267,2	199±9	1,1	245,6	220±8	11,8	261,0	199±8	4,6	242,2	201±11	7,4	241,8
	2	220±6	29,7	243,1	201±7	3,4	245,9	219±5	4,1	267,5	200±5	4,4	243,6	200±6	1,2	246,8
3	1	219±8	10,7	184,3	195±21	7,9	165,6	219±8	14,8	180,1	200±13	15,0	163,0	195±18	2,9	170,7
	2	221±8	10,5	186,2	199±10	6,4	170,7	217±13	18,2	175,0	205±13	9,9	172,5	198±6	3,1	173,1
4	1	219±7	6,0	263,4	239±11	13,0	280,9	222±10	9,0	264,0	219±8	8,0	261,4	220±5	9,7	260,9
	2	218±8	1,4	266,8	232±18	8,1	277,2	221±7	10,7	261,1	220±7	7,0	263,6	220±6	19,9	250,7
5	1	217±19	7,9	233,0	208±9	0,4	230,5	220±7	7,3	236,9	212±13	3,4	231,9	201±22	0,4	222,7
	2	224±6	6,8	241,8	205±11	0,7	226,8	222±8	1,5	244,9	205±10	0,9	226,6	201±6	0,4	222,7
6	1	219±7	17,9	227,4	202±25	8,5	217,7	200±22	0,6	223,4	200±8	9,5	214,5	196±11	6,6	213,0
	2	219±6	46,5	198,8	201±9	1,0	224,1	200±8	11,9	212,1	200±6	7,6	216,4	199±5	3,2	219,6
7	1	221±11	70,8	185,5	206±12	22,3	216,6	182±9	4,7	206,5	170±21	3,1	194,1	142±7	2,4	162,4
	2	227±14	72,3	191,0	202±12	4,0	230,3	184±8	3,7	209,8	168±8	1,2	193,7	141±6	0,8	162,8
8	1	218±5	42,7	201,4	200±7	12,3	211,7	180±6	3,7	197,9	181±4	2,9	199,8	179±5	3,7	196,8
	2	223±29	15,5	234,3	204±10	3,7	224,8	181±7	1,1	201,6	179±5	1,8	198,7	180±4	6,7	194,9
9	1	219±4	8,1	193,4	201±8	7,3	177,6	181±7	3,0	163,5	180±4	5,4	160,2	179±5	5,4	159,3
	2	218±8	2,1	198,5	201±8	2,7	182,2	183±15	1,1	167,2	180±7	0,8	164,8	180±9	0,9	164,7
10	1	221±6	71,9	149,1	205±9	33,0	172,0	180±8	9,7	170,3	162±9	11,7	150,3	147±15	1,0	146,0
	2	221±7	56,6	164,4	203±11	14,6	188,4	181±9	31,9	149,1	160±6	9,1	150,9	142±8	3,9	138,1
11	1	220±5	9,1	193,3	203±11	50,7	136,1	186±44	0,3	170,8	180±4	0,4	165,2	179±8	0,1	164,6
	2	219±26	10,0	191,5	199±21	7,3	175,8	182±9	0,01	167,4	163±60	1,7	148,2	180±8	8,8	156,8
12	1	216±19	19,0	229,4	201±6	5,3	225,9	199±5	1,9	227,0	200±5	8,6	221,4	200±6	4,3	225,7
	2	220±9	9,1	243,9	200±6	3,8	226,2	200±3	3,2	226,8	199±3	7,4	221,5	201±5	9,3	221,8
13	1	203±25	14,1	205,1	206±14	10,1	212,4	205±15	3,0	218,4	205±24	2,3	219,1	200±11	2,5	213,5
	2	219±8	1,8	234,8	201±7	1,2	215,9	201±7	1,3	215,7	199±8	1,7	213,2	198±10	1,0	212,9
14	1	219±7	127,3	142,1	204±11	37,4	213,5	187±9	7,3	222,8	180±17	23,3	198,1	185±11	8,5	219,0
	2	219±7	38,0	231,4	201±5	6,1	241,1	180±5	2,1	219,3	181±5	1,4	221,2	180±4	2,3	219,1
15	1	218±8	70,5	171,5	198±17	33,1	186,7	182±8	8,4	193,6	160±5	5,2	172,4	159±14	3,6	172,9
	2	220±9	14,3	229,9	202±8	15,1	209,1	181±5	12,3	188,6	161±6	1,9	176,8	160±3	6,6	171,0
16	1	219±5	23,1	193,8	200±6	3,5	194,5	200±6	3,7	194,3	201±6	4,4	194,6	199±5	3,3	193,7
	2	220±12	5,9	211,9	199±8	1,2	195,8	201±13	0,9	198,1	201±10	1,3	197,6	200±8	1,8	196,2
17	1	220±11	29,8	234,2	200±6	0,8	239,2	200±4	1,0	239,0	199±6	1,1	237,7	199±7	1,9	236,9
	2	217±8	15,7	244,7	201±7	0,5	240,7	200±5	0,2	239,8	200±6	0,9	239,1	199±5	0,6	238,2
18	1	213±10	16,6	234,8	201±6	29,0	208,1	182±9	17,8	197,0	178±8	9,6	200,5	180±7	4,8	207,6
	2	217±11	1,8	254,2	199±11	40,7	194,1	179±9	6,1	205,1	178±7	6,5	203,6	180±4	1,9	210,5
19	1	221±9	17,7	223,2	202±11	8,8	211,3	200±8	7,1	210,9	197±6	1,0	213,7	200±5	4,2	213,8
	2	220±7	15,2	224,6	200±8	2,6	215,4	200±6	3,5	214,5	200±4	3,2	214,8	200±5	2,7	215,3
20	1	219±7	34,7	228,1	208±13	64,0	185,6	178±10	32,7	180,9	162±6	14,0	180,4	141±5	18,5	150,7
	2	221±6	139,2	126,0	201±6	43,9	197,3	180±19	27,0	189,0	162±8	6,1	188,3	140±13	1,3	166,7
21	1	217±17	10,6	186,9	197±6	1,4	177,9	201±6	3,1	179,8	200±7	1,6	180,4	198±7	5,3	174,9
	2	222±18	21,6	180,4	202±14	13,7	170,2	200±7	0,8	181,2	200±8	1,2	180,8	200±3	1,2	180,8
22	1	220±12	18,3	223,7	213±9	7,2	227,1	200±9	11,3	208,7	199±5	6,9	212,1	200±11	1,3	218,7
	2	219±5	23,8	217,1	203±8	5,8	217,5	199±3	3,9	215,0	200±3	13,1	206,9	200±5	3,7	216,3

BGK: Angabe in MW±SD

In den folgenden 22 Abbildungen finden sich die Ergebnisse aller Glukose-Clamp-Versuche bezüglich Blutglukosekonzentration und renaler Glukoseausscheidung probandenweise zusammengefasst: Die Graphen der Blutglukosekonzentrationen (BGK) basieren auf den arithmetischen Mittelwerten von jeweils fünf Minuten und visualisieren somit die Konstanz während der Glukose-Clamp-Stufen. Eingetragen sind auch die zugehörigen fünf renalen Glukoseausscheidungsraten (rGAR) je Versuch. Man beachte die teils variablen Skalierungen der rechten Ordinate:

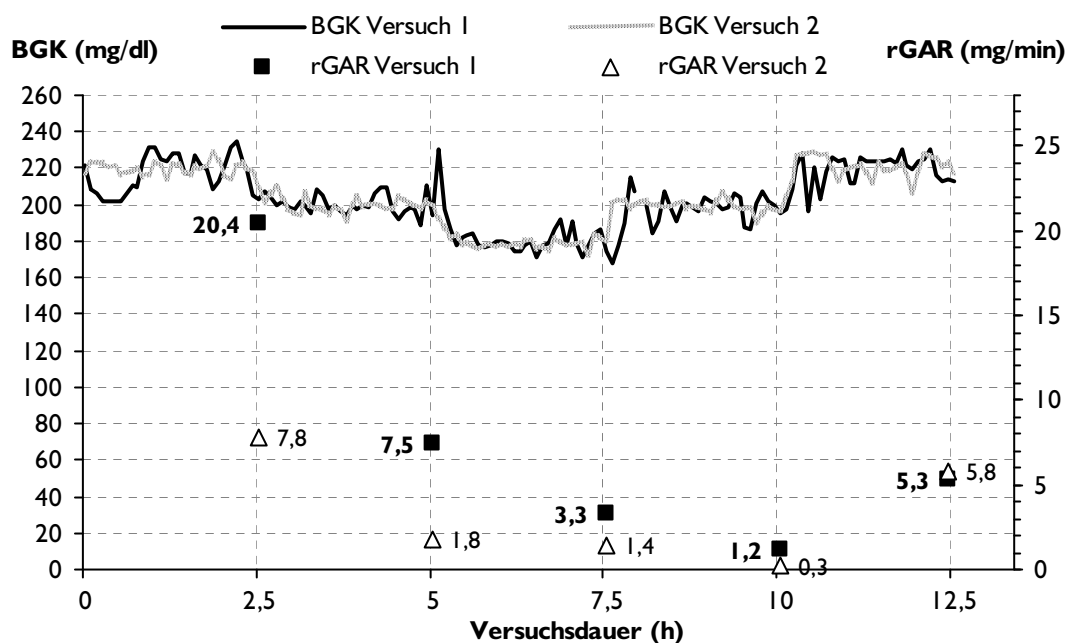


Abbildung 42: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 1. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

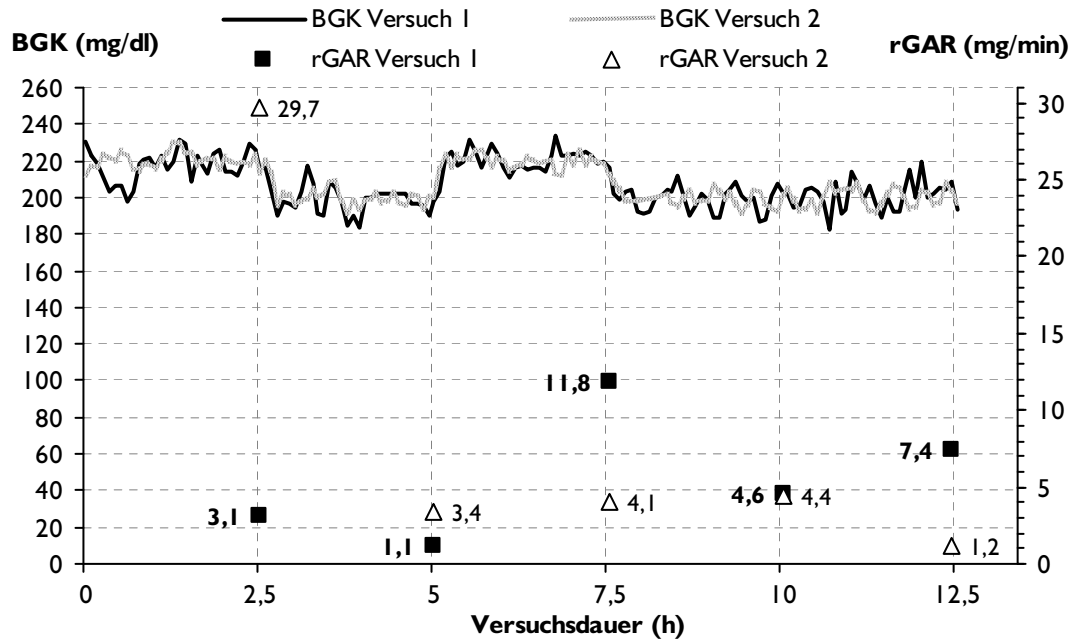


Abbildung 43: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 2. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

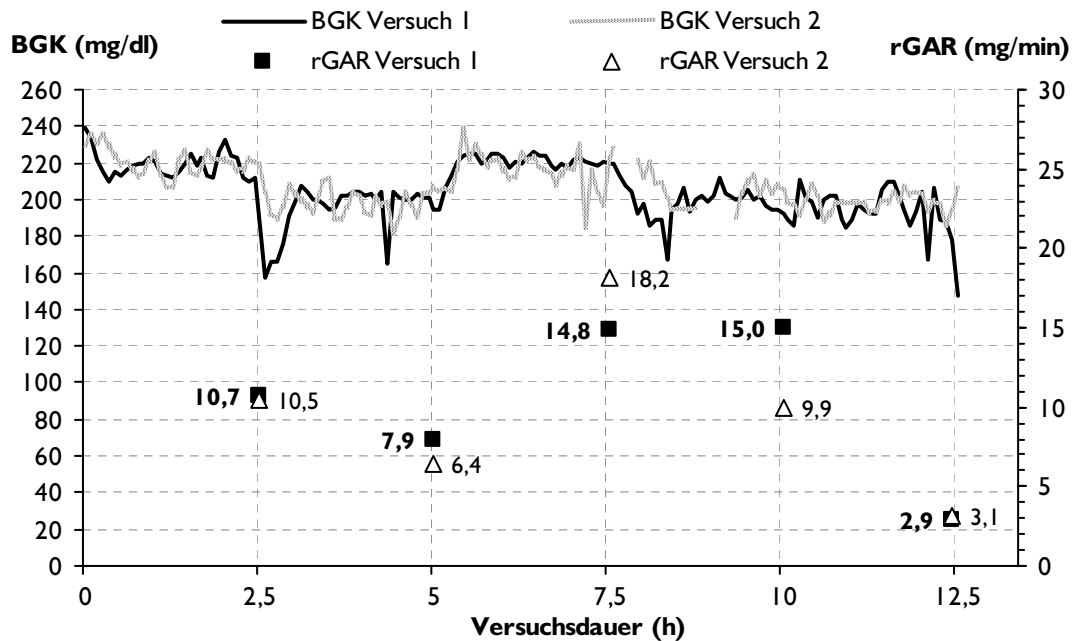


Abbildung 44: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 3. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

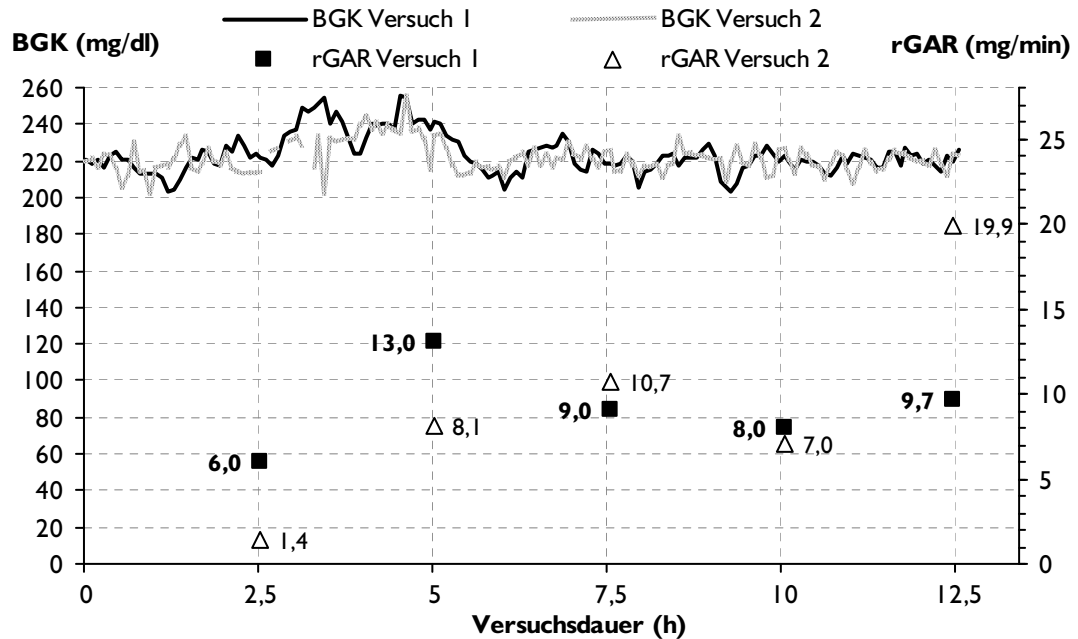


Abbildung 45: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 4. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

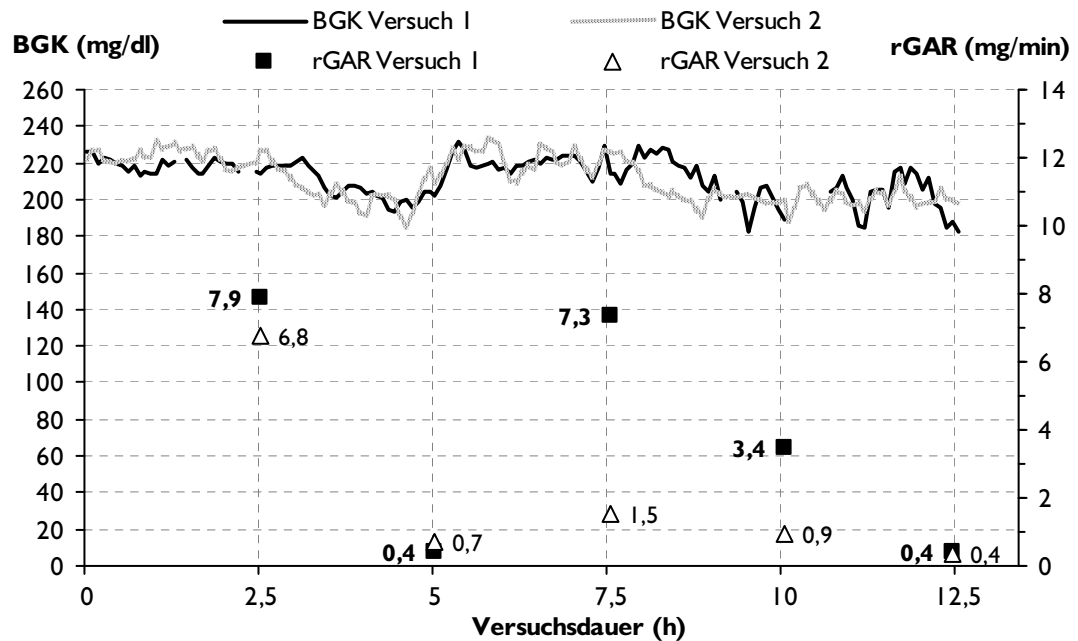


Abbildung 46: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 5. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

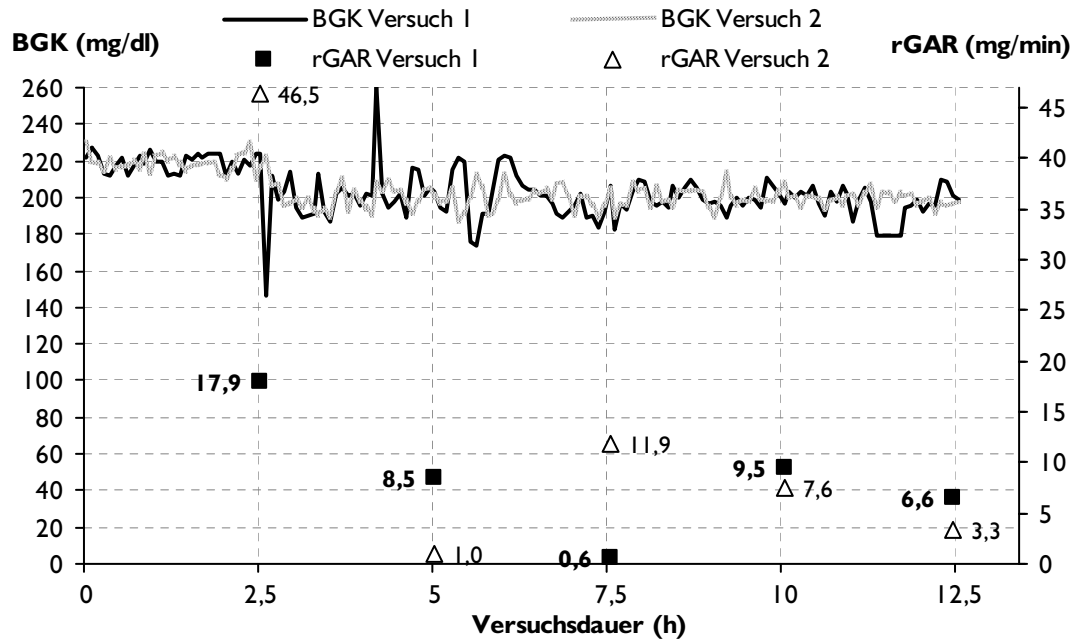


Abbildung 47: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 6. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

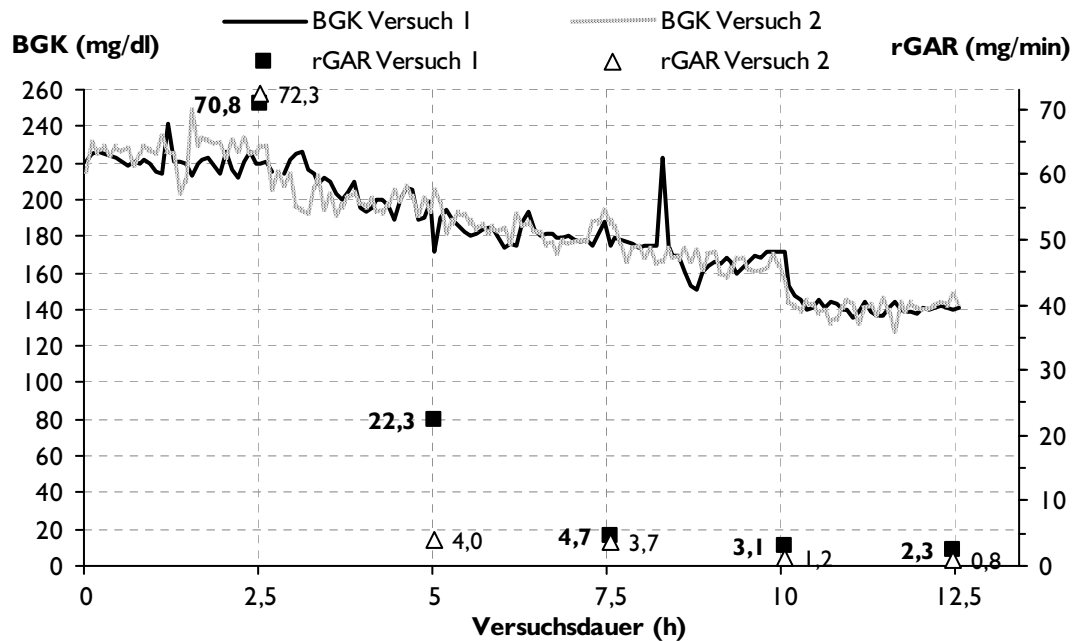


Abbildung 48: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 7. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

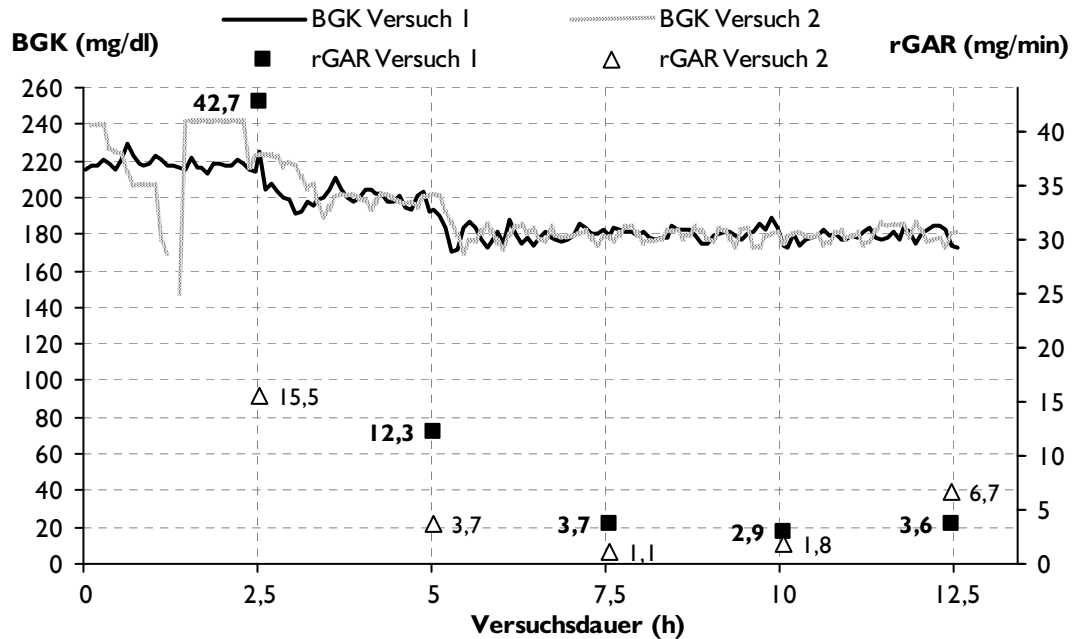


Abbildung 49: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 8. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

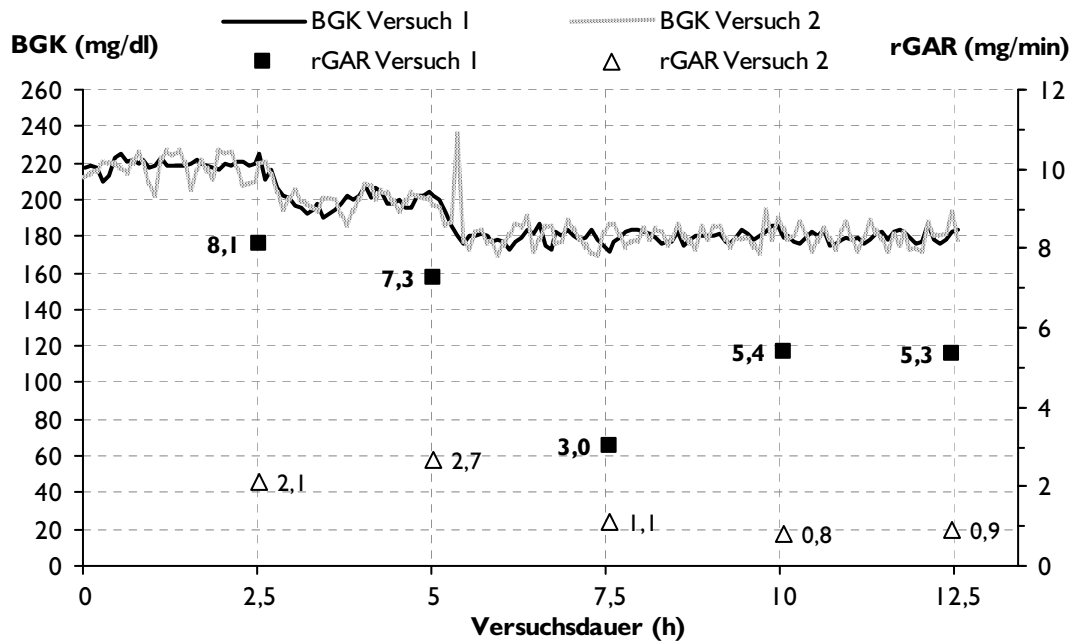


Abbildung 50: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 9. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

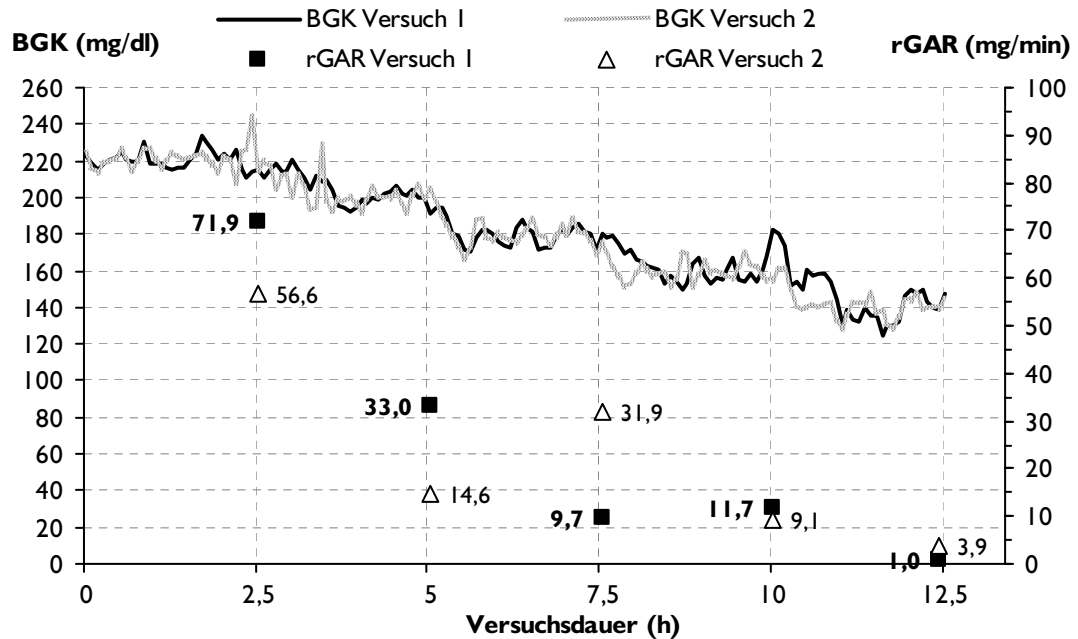


Abbildung 51: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 10. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

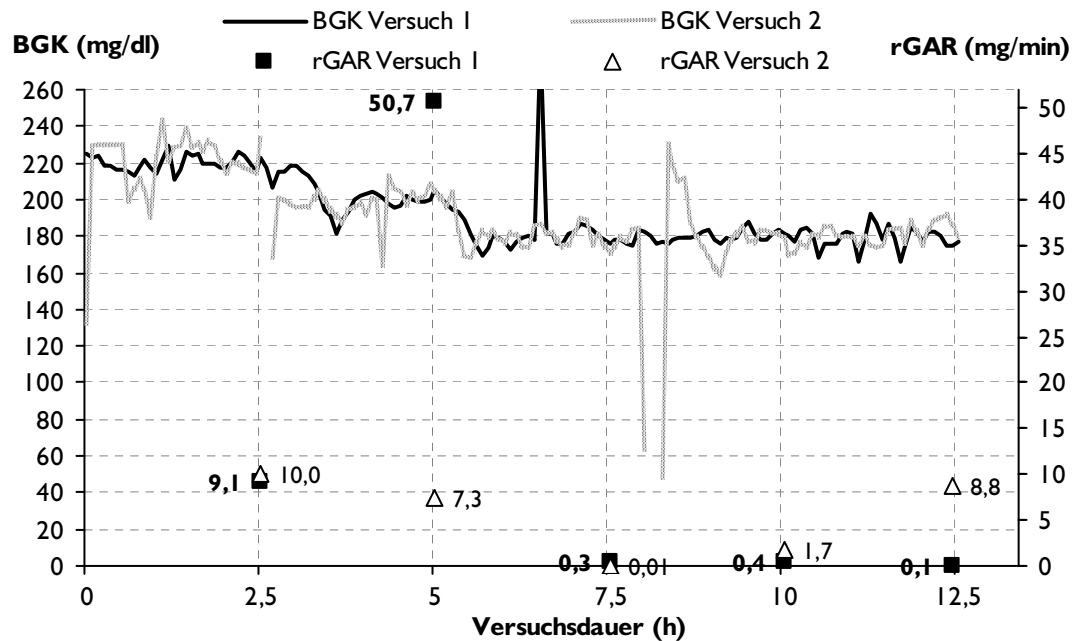


Abbildung 52: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 11. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

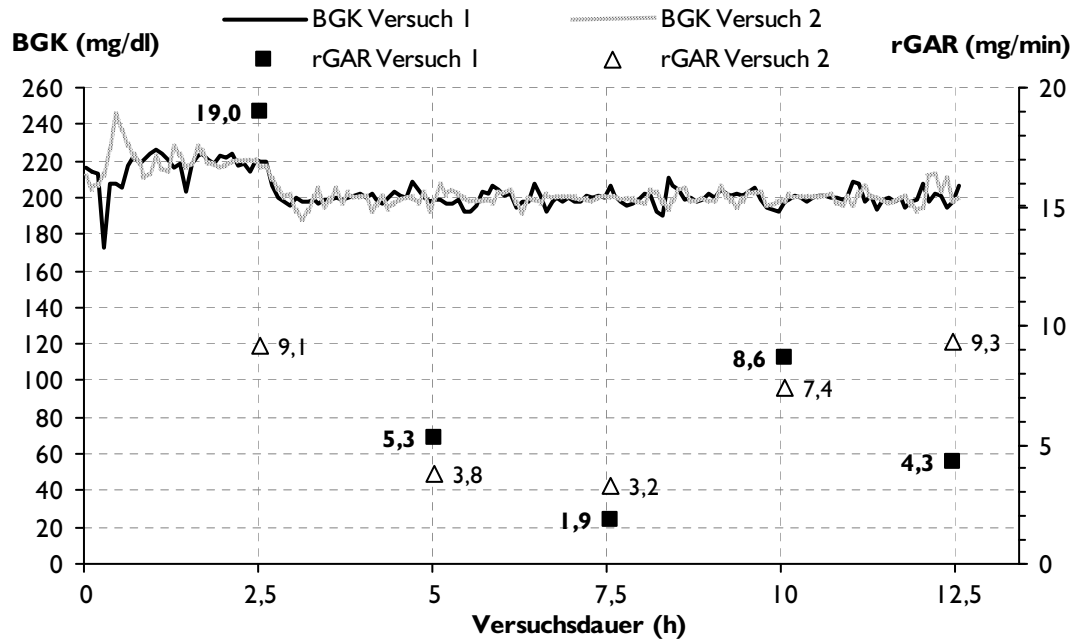


Abbildung 53: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 12. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

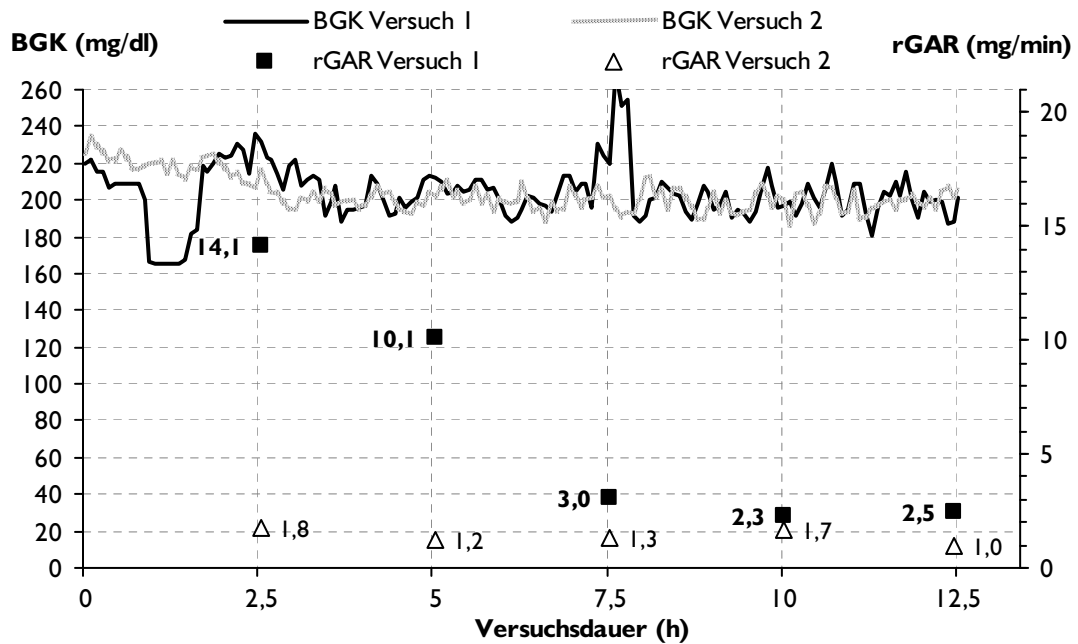


Abbildung 54: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 13. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

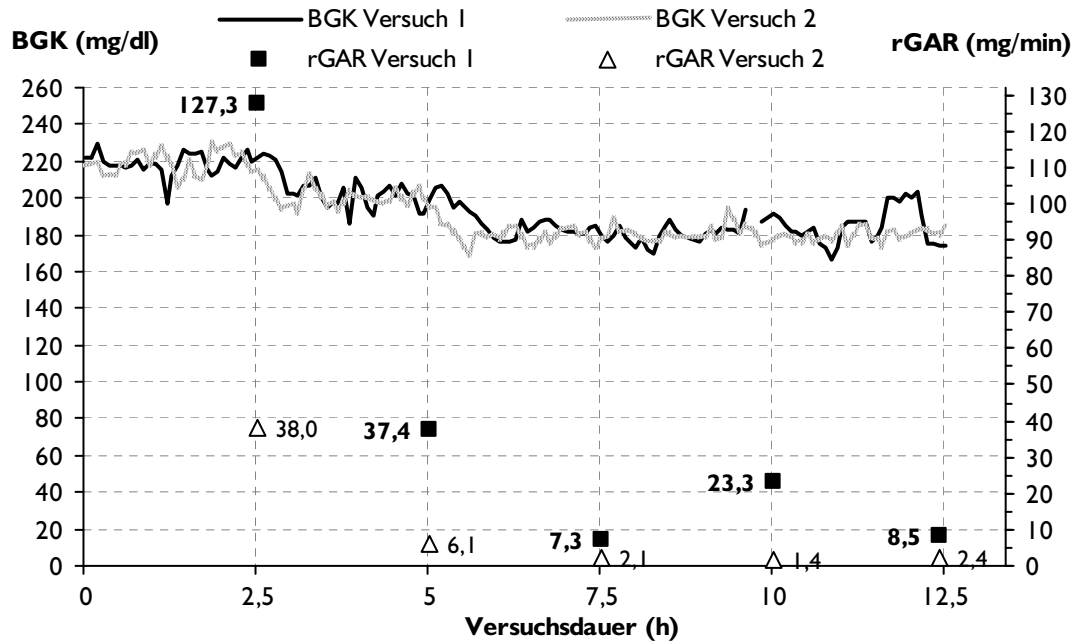


Abbildung 55: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 14. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

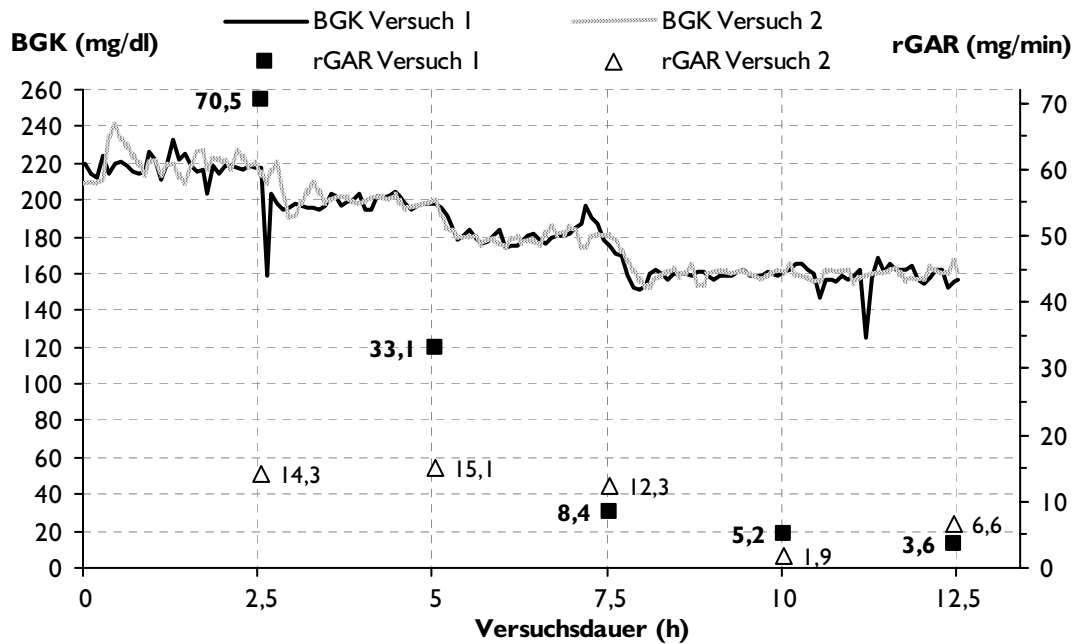


Abbildung 56: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 15. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

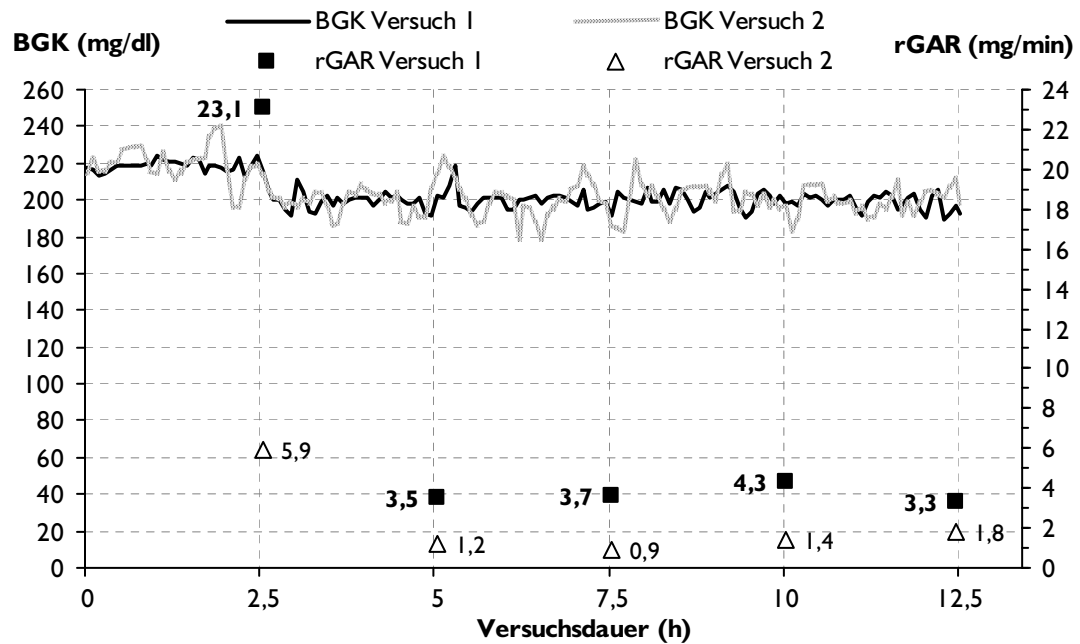


Abbildung 57: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 16. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

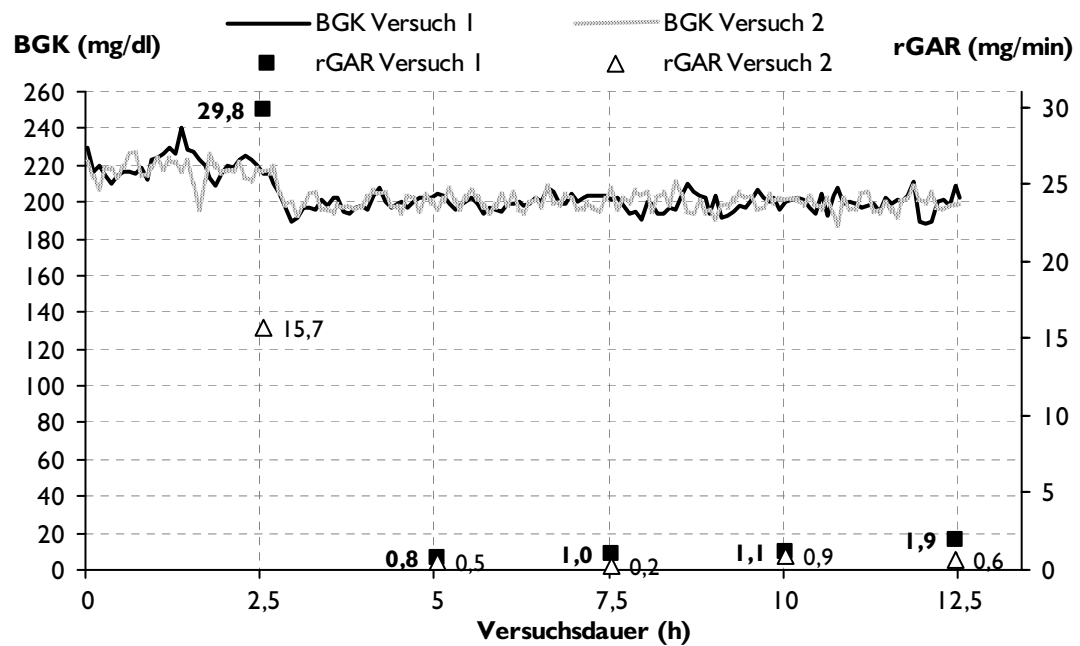


Abbildung 58: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 17. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

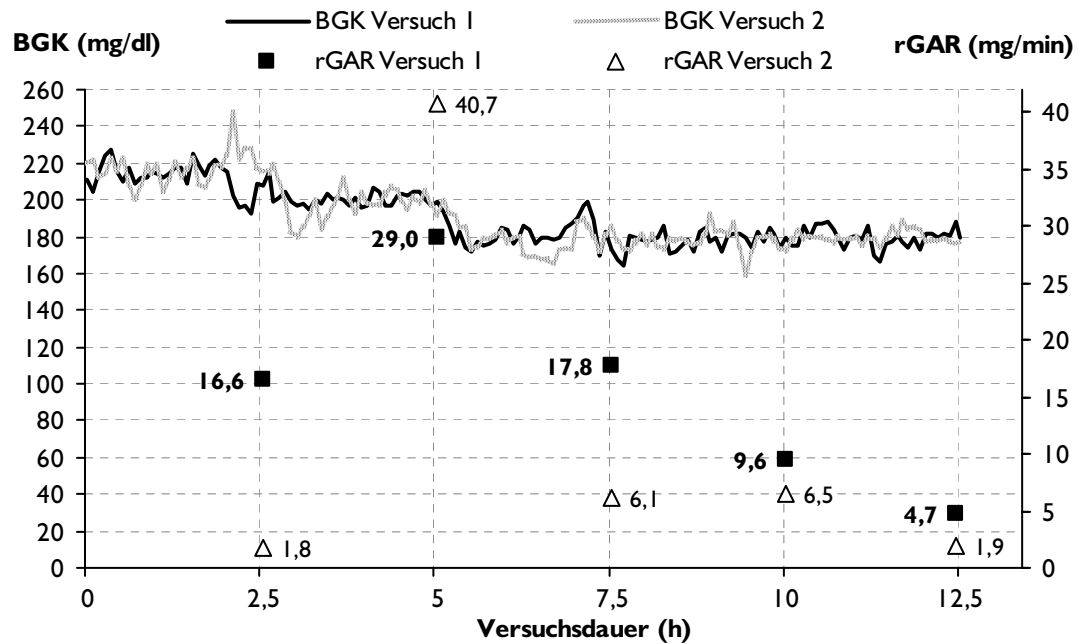


Abbildung 59: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 18. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

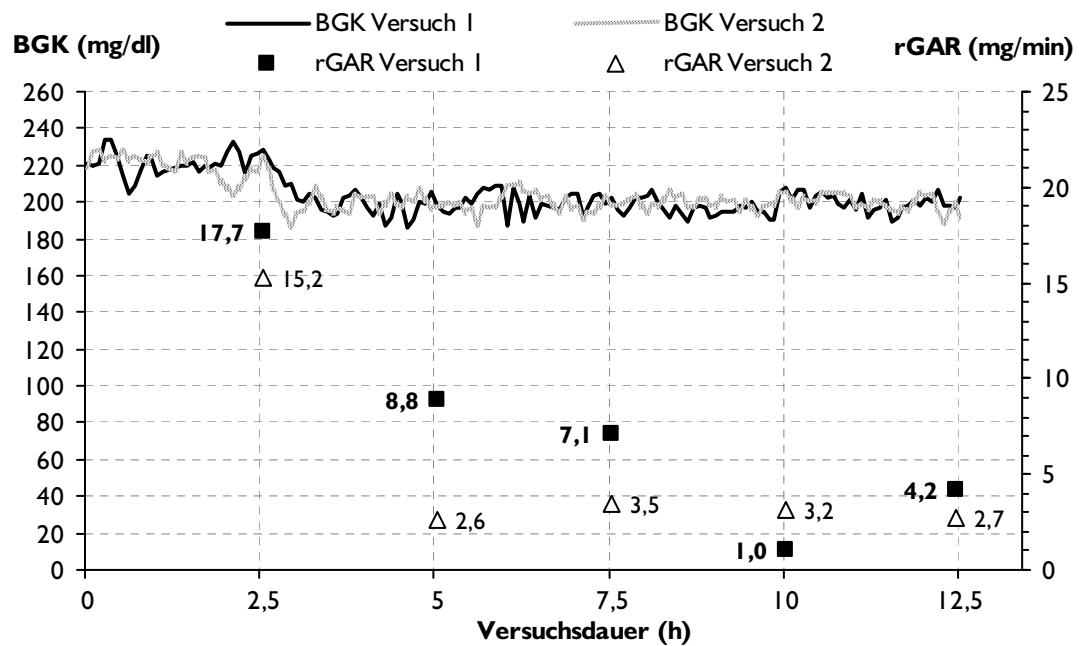


Abbildung 60: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 19. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

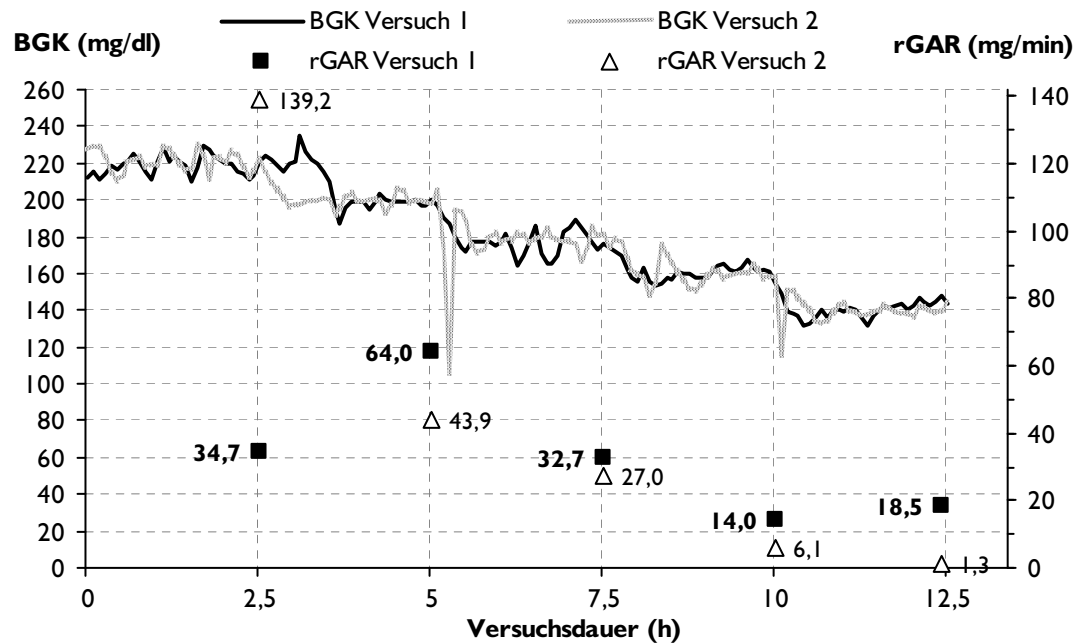


Abbildung 61: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 20. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

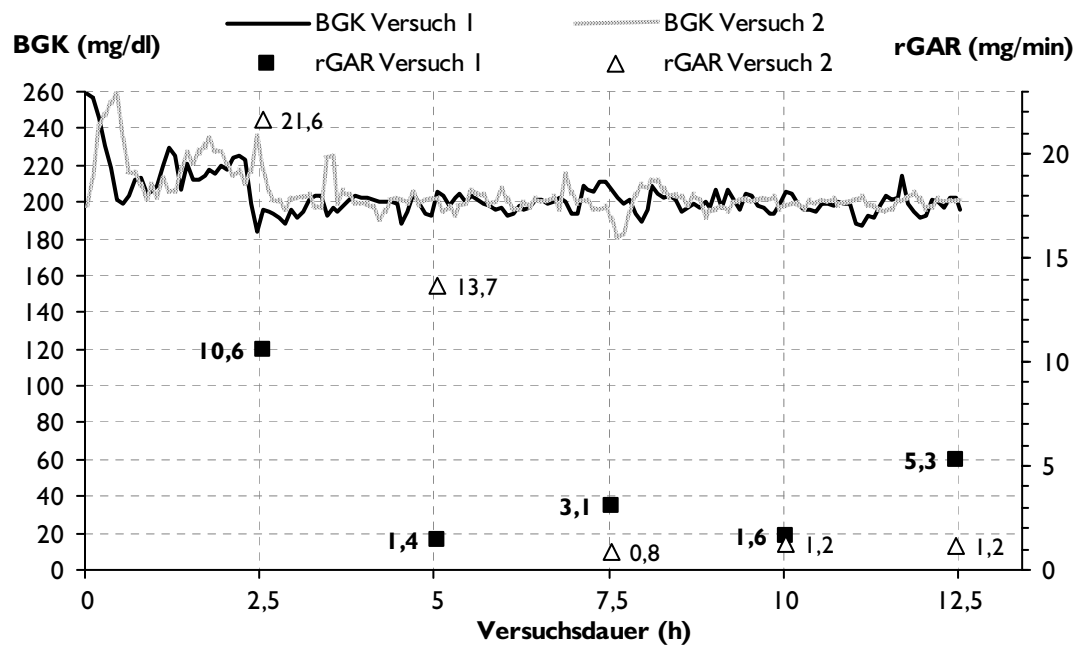


Abbildung 62: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 21. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fett-druck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

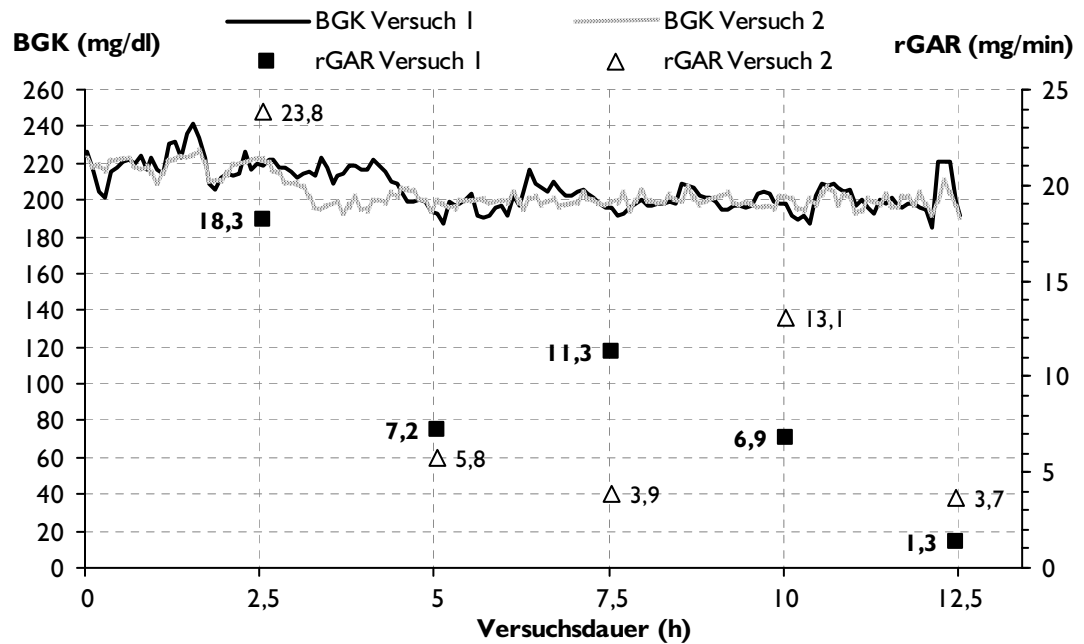


Abbildung 63: Blutglukosekonzentrationsverlauf (BGK; fünfminütige Mittelung) und renale Glukoseausscheidungsraten (rGAR) beider Glukose-Clamp-Untersuchungen des Probanden Nr. 22. Messwerte „rGAR Versuch 1“ jeweils links in Fettdruck, Messwerte „rGAR Versuch 2“ jeweils rechts.

STEFAN WOLF

Geboren: am 11.11.1976 in Bonn

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. med. Anita Wolf-Bohnen
Dr. med. Bernhard Clemens Wolf

Schulbildung: 1983-1987 Gemeinschaftsgrundschule Oberkrüchten
1987-1996 Gymnasium St. Wolfhelm Schwalmtal mit
Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst: 1996-1997 Altenheim St. Laurentius Elmpt

Medizinstudium: 1997-2004 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf:

- Ärztliche Vorprüfung 2000
- Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2001
- Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2003
- Praktisches Jahr (Universitätskliniken Düsseldorf) 2003-2004
- Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2004

Approbation: am 18.11.2004

Berufsausübung: 1-3/2005 Assistenzarzt: Allgemeinmedizinische Gemeinschaftspraxis
Dres. Wolf, Wolf-Bohnen und Stelten in Niederkrüchten
4-12/2005 Assistenzarzt: Medizinische Klinik des
Krankenhauses Neuwerk in Mönchengladbach
1-9/2006 Assistenzarzt: Allgemeinmedizinische Gemeinschaftspraxis
Dres. Wolf, Wolf-Bohnen und Stelten in Niederkrüchten
10/2006
- 3/2009 Assistenzarzt: Medizinische Klinik des
St.-Irmgardis-Krankenhauses in Viersen
ab 4/2009 Assistenzarzt: Allgemeinmedizinische Gemeinschaftspraxis
Dres. Wolf, Wolf-Bohnen und Stelten in Niederkrüchten

Promotion: 2009 Medizinische Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Publikation: Wolf S, Rave K, Heinemann L, Roggen K (2009): Renal Glucose
Excretion and Tubular Reabsorption Rate Related to Blood Glucose in
Subjects with Type 2 Diabetes with a Critical Reappraisal of the "Renal
Glucose Threshold" Model.
Horm Metab Res, DOI: 10.1055/s-0029-1220723
(Abstract: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1220723>)

Herrn Prof. Dr. Heinemann und Herrn Dr. med. Klaus Rave bin ich zu großem Dank verpflichtet: Sie überließen mir die Studiendaten und standen mir mit kompetentem fachlichen Rat stets hilfreich zur Seite. Einer besonderen Erwähnung wert ist Herrn Dr. Raves über all die Jahre fortwährendes Engagement für das Gelingen dieser Dissertation.

Dank schulde ich auch allen in die Studie involvierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Forschungseinrichtung PROFIL Institut für Stoffwechselforschung GmbH in Neuss.

Meiner Verlobten Edith Fritzen danke ich für ihr Verständnis, ihre Geduld und den Freiraum, den sie mir für die zeitaufwändige Erstellung dieser Arbeit zugestanden hat.

Meinen Eltern werde ich für all das, was sie für mich getan haben (und tun werden), nie gebührend danken können. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Hintergründe, Fragestellung und Zielsetzung: Gängige Vorstellungen über die Physiologie der renalen Glukosekonservierung beim Menschen basieren auf der T_{mG} -Hypothese (Existenz eines Transportmaximums für Glukose bei der tubulären Rückresorption aus dem Primärharn) mit ihrem Modell einer „Nierenschwelle“ für Glukose. Das Konzept einer „Nierenschwelle“ ist jedoch mit dem Phänomen der basalen Glukosurie (Vorliegen von Glukose im Harn des gesunden Menschen bei Euglykämie) nicht vereinbar. In der vorliegenden Arbeit wurde die Beziehung zwischen Blutglukosekonzentration (BGK) und renaler Glukoseausscheidung bzw. tubulärer Glukoserückresorption als Stoffmengen pro Zeiteinheit untersucht. Dazu wurden „steady state“-Bedingungen bezüglich der BGK mittels der Glukose-Clamp-Technik etabliert sowie die Uringlukosekonzentration (UGK) mit einer sensitiven Messmethode bestimmt.

Methodik: Bei 19 männlichen und drei weiblichen Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter von 57 ± 6 Jahren und einem BMI von $29,6 \pm 1,9$ kg/m² (Median $\pm$ halber Quartilabstand) wurden an zwei Untersuchungstagen im Abstand von 7 bis 14 Tagen automatisierte Glukose-Clamp-Versuche über jeweils 12,5 Stunden mit identischem Ablauf durchgeführt: Unter Berücksichtigung der aktuell gemessenen UGK (Zielwert $< xx$ mg/dl) wurden die BGK in fünf aufeinander folgenden 2,5-stündigen Stufen, ausgehend von 220 mg/dl, in Abständen von 20 mg/dl variiert.

Ergebnisse und Diskussion: Es wurden insgesamt 220 Glukose-Clamp-Stufen (je Proband zweimal fünf Stufen) etabliert, dabei betrug die mittlere BGK zwischen 140 und 239 mg/dl (Median 200 ± 15 mg/dl). Bei normaler Nierenfunktion der 22 Patienten (berechnete GFR $111,0 \pm 7,8$ ml/min) betrug die renale Glukoseausscheidungsrate (rGAR) im Median 5,8 mg/min mit einer Streuung (halber Quartilabstand) von 5,0 mg/min und einer intraindividuellen Variabilität (medianen Übereinstimmung) von $38,4 \pm 21,7$ %. Betrachtet man die Beziehung zwischen BGK und rGAR im Verlauf jeder einzelnen Untersuchung, so ergibt sich eine ausgeprägte Korrelation zwischen beiden Parametern ($r = 0,82 \pm 0,12$). Die Beziehung zwischen BGK und rGAR unter den gewählten Rahmenbedingungen ließ sich am besten durch eine Potenzfunktion beschreiben ($y = 3 \cdot 10^{-8} x^{3,75}$). Die tubulären Glukosetransportraten (T_G) lagen mit $211,5 \pm 21,5$ mg/min unterhalb des Transportmaximums für Glukose (T_{mG}), das unter den gewählten experimentellen Bedingungen allerdings nicht bestimmt werden konnte. Im Widerspruch zur T_{mG} -Hypothese konnte im untersuchten BGK-Bereich zwischen 140 und 239 mg/dl keine Schwelle für die renale Glukoseausscheidung detektiert werden, stets war eine Glukosurie nachweisbar. Als simulierte „Nierenschwelle“ für Glukose (sGNS) wurde die BGK definiert, die mit einer UGK von maximal 50 mg/dl einherging. Im Median betrug die sGNS $198 \pm 10,4$ mg/dl (Minimum 140, Maximum 218 mg/dl). Durch die Emulation einer unteren Uringlukose-Nachweisgrenze (hier 50 mg/dl) ergab sich eine weitgehende Übereinstimmung der aktuellen Ergebnisse mit denen früherer Publikationen. Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Zusammenhang zwischen BGK und rGAR erfasst vorrangig den Bereich des „splay“, d. h. jenes begrenzten Abschnitts der Glukoseausscheidungskurve mit verzögertem Anstieg bei Steigerung der BGK. Daher ist eine Extrapolation der Untersuchungsergebnisse über den untersuchten BGK-Bereich hinaus nicht zulässig.

C. Heumann
18.2.08