LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH

Beeinträchtigte Insulinclearance als Ursache statt als Folge der Insulinresistenz – Eine Überprüfung der Evidenz

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation untersucht die Hypothese, dass eine verringerte Insulinclearance – also die verminderte Fähigkeit des Körpers, insbesondere der Leber, das Hormon aus dem Blut zu entfernen – ein auslösendes Ereignis für eine Insulinresistenz sein könnte. Sie stellt kein neues klinisches Experiment vor, sondern integriert frühere Daten aus Studien am Menschen und an Tiermodellen, um eine Abfolge vorzuschlagen: geringere Insulinelimination, anhaltende Hyperinsulinämie und eine darauf folgende verringerte Reaktion der Gewebe auf das Hormon.Der Hinweis in „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bezieht sich genau auf diese mögliche Umkehrung des traditionellen Paradigmas, bei dem eine geringere Clearance lediglich als Kompensation der Insulinresistenz betrachtet wurde. Eine prospektive Kohortenstudie an amerikanischen Ureinwohnern bringt eine geringere Clearance mit einem höheren zukünftigen Risiko für Typ-2-Diabetes in Verbindung; gezielte Experimente an Mäusen zeigen zudem eine zeitliche Abfolge, die mit einer ursächlichen Rolle vereinbar ist. Eine ältere Studie an Personen mit bereits manifestem Diabetes stellte jedoch eine höhere Clearance fest, was darauf hindeutet, dass das Phänomen vom Stadium der Erkrankung abhängen kann. Insgesamt wird die Darstellung moderat gestützt, wobei die Kausalität vor allem im Tiermodell nachgewiesen wurde.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24305661

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautet, ob eine verringerte Insulin-Clearance eine Ursache und nicht nur eine Folge der Insulinresistenz sein könnte. Die Insulin-Clearance gibt an, wie schnell Insulin nach der Sekretion durch die Bauchspeicheldrüse aus dem Blutkreislauf entfernt wird; die Leber ist das Hauptorgan, das am ersten Durchgang des Hormons von der Pfortader in den allgemeinen Kreislauf beteiligt ist.Die Publikation ist für Abschnitt 3.3 des Buches relevant, da sie den zentralen Punkt seiner Darstellung behandelt: Eine verringerte hepatische Insulin-Elimination kann die Exposition von Muskeln, Leber und Fettgewebe gegenüber dem Hormon dauerhaft erhöhen. Die Autoren schlagen vor, dass diese chronische Hyperinsulinämie eine weniger wirksame Insulinantwort begünstigen kann, was zu einer verringerten Glukoseverwertung und einer anhaltenden Lipidakkumulation führt.Es handelt sich jedoch um einen Artikel, der Hypothesen aufstellt und interpretative Synthesen liefert, nicht um eine experimentelle Originalstudie mit einer neuen Kohorte oder einer neuen Intervention. Er kann daher frühere Ergebnisse biologisch plausibel ordnen, aber nicht allein beweisen, dass eine verringerte Clearance beim Menschen eine Insulinresistenz verursacht.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die analysierte Publikation beschreibt kein eigenes experimentelles Protokoll, rekrutiert keine Teilnehmer und weist keine Behandlungen zu. Die Autoren diskutieren frühere Studien, die mit dem hyperinsulinämisch-euglykämischen
Clamp-Verfahren durchgeführt wurden – einem Verfahren, das es ermöglicht, unter kontrollierten Bedingungen sowohl die Insulinsensitivität als auch die metabolische Clearance des Hormons zu messen.Der Text bezieht sich auf Beobachtungen bei nicht fettleibigen japanischen Männern, Mausmodellen mit Veränderungen von *Slc30A8* oder CEACAM1 sowie auf genetische Daten zur Vererbbarkeit der Clearance. CEACAM1 ist ein Protein, das den Eintritt von Insulin in die Leberzellen erleichtert und zu dessen Abbau beiträgt. Für einen Großteil der genannten Studien sind jedoch in dem verfügbaren Material keine Fallzahlen, Auswahlkriterien, Beobachtungszeiträume, vollständigen quantitativen Werte oder detaillierten statistischen Analysen aufgeführt.Die Struktur des Artikels ist daher argumentativ. Seine pathophysiologische Hypothese lautet, dass eine verringerte Clearance das zirkulierende Insulin erhöht; eine persistierende Hyperinsulinämie würde vor allem die Signale reduzieren, die vom Protein IRS-2 abhängen, einer Komponente der Insulin-Signalübertragung, während einige mit der Fettsynthese verbundene Signale relativ besser erhalten blieben.

4. ERGEBNISSE

Die Veröffentlichung liefert keine neuen experimentellen Ergebnisse. Ihr Hauptergebnis ist eine Neuinterpretation der verfügbaren Literatur: Bei metabolisch gesunden Menschen können Unterschiede in der Insulin-Clearance bestehen, und eine geringere Clearance kann mit einer verminderten Insulinsensitivität der Muskulatur einhergehen. Die Autoren betonen, dass dieser Zusammenhang sowohl mit einer kompensatorischen Reaktion als auch mit der gegenteiligen Hypothese vereinbar ist, nämlich dass die reduzierte Clearance zumindest einem Teil der Insulinresistenz vorausgeht.Der Text schlägt einen möglichen Mechanismus vor. Wenn die Leber weniger Insulin abbaut, steigt die Konzentration des Hormons im Blut. Eine längere Exposition gegenüber erhöhten Konzentrationen könnte einige Wirkungen des Insulins abschwächen, insbesondere den Glukosetransport in den Muskel und die Unterdrückung der Glukoseproduktion durch die Leber. Gleichzeitig könnten die Synthese und Speicherung von Lipiden relativ aktiv bleiben. Dieses Bild wird als selektive Insulinresistenz bezeichnet.Die Autoren führen zudem Mausmodelle an, bei denen eine verringerte CEACAM1-Funktion mit einer geringeren Clearance, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz einherging. Im verfügbaren Material für die analysierte Publikation werden jedoch keine absoluten Werte, Konfidenzintervalle, Wahrscheinlichkeitswerte oder eine quantitative Meta-Analyse berichtet. Die vorgeschlagene Schlussfolgerung bleibt daher eine durch heterogene Daten gestützte Hypothese und kein definitiver klinischer Beweis.

5. INTERPRETATION

Einfach ausgedrückt legt die Publikation nahe, einen hohen Insulinwert im Blut nicht automatisch als Beweis für eine erhöhte Sekretion durch die Bauchspeicheldrüse zu interpretieren. Die zirkulierende Konzentration hängt nämlich von zwei Prozessen ab: wie viel Insulin produziert und wie viel davon abgebaut wird. Eine verringerte Clearance kann den Insulinspiegel im Blut auch ohne einen proportionalen Anstieg der pankreatischen Sekretion erhöhen.Das in der Publikation am direktesten dokumentierte Segment der Kette lautet: verringerte Insulin-Clearance persistierende Hyperinsulinämie mögliche selektive Insulinresistenz. Die Hypothese ist biologisch konsistent mit der Rolle der Leber und mit experimentellen Modellen, die CEACAM1 verändern. Sie beweist jedoch nicht, dass bei allen Menschen mit Insulinresistenz der Prozess durch eine verringerte Clearance begann, noch dass Fettleibigkeit als ursächlicher Faktor an Bedeutung verliert.Die analysierte Publikation wurde daher in den entsprechenden Abschnitt des Buches aufgenommen, um den Perspektivwechsel zu unterstützen: Eine verminderte Insulinelimination kann in einem Teil der Fälle ein anfängliches pathogenetisches Element sein. Die nachfolgende unabhängige Literatur ermöglicht es zu bewerten, inwieweit diese Hypothese beim Menschen und in Tiermodellen gestützt wird.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Die wichtigste Bestätigung beim Menschen stammt aus einer Längsschnittstudie an 570 amerikanischen Ureinwohnern, die bei Studienbeginn nicht an Diabetes litten. Die metabolische Insulin-Clearance und die Insulinsensitivität wurden mittels hyperinsulinämisch-euglykämischem Clamp gemessen. Von den 448 Teilnehmern, die über einen Median von 7,9 Jahren beobachtet wurden, entwickelten 146 einen Diabetes. Eine höhere Clearance war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Diabetes assoziiert: Hazard Ratio (HR) von 0,77 pro Standardabweichung der Clearance, 95%-Konfidenzintervall von 0,61 bis 0,98; P = 0,03. Umgekehrt war eine niedrigere Clearance mit einem höheren zukünftigen Diabetesrisiko verbunden, selbst nach Bereinigung um Adipositas, Insulinsekretion und Insulinsensitivität [1]. Diese Studie bestätigt den prognostischen Aspekt der Darstellung im Buch, beweist jedoch als Beobachtungsstudie nicht, dass die geringere Clearance die Ursache für das Ereignis ist.Ein kausaler Zusammenhang wurde an Mäusen mit einer selektiven Deletion des *Ceacam1*-Gens in der Leber untersucht. Im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigten die mutierten Tiere bereits im Alter von zwei Monaten eine geringere Clearance und Hyperinsulinämie; später entwickelten sie eine mittels Clamp gemessene hepatische Insulinresistenz sowie eine Steatohepatitis. Kontrollierte Fütterungsexperimente konnten zudem die Anfangsphase der verringerten Clearance von der darauffolgenden Hyperphagie, also der gesteigerten Nahrungsaufnahme, unterscheiden [2]. Diese experimentelle Sequenz stützt das Modell reduzierte Clearance Hyperinsulinämie Insulinresistenz, bleibt jedoch ein Nachweis an der Maus und ist kein direkter Beweis beim Menschen.Die beiden Nachweise ergänzen einander. Die Humanstudie zeigt, dass eine niedrigere Clearance statistisch einem höheren Diabetesrisiko in einer definierten Population vorausgeht; das Mausmodell zeigt, dass eine gezielte hepatische Veränderung der Insulinresistenz vorausgehen kann. Zusammen stützen sie die Plausibilität der in der analysierten Publikation vorgeschlagenen Richtung, ohne den Mechanismus jedoch als universell gültig zu erklären.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es gibt direkt relevante Belege, die zur Vorsicht mahnen. In einer kleinen Querschnittsstudie wiesen zehn Pima-Indianer mit bereits bestehendem Typ-2-Diabetes eine höhere metabolische Insulin-Clearance auf als acht nicht-diabetische Kontrollpersonen mit vergleichbarer Adipositas: 436 ± 22 gegenüber 325 ± 24 ml/m²/min, P < 0,005. Auch die Extraktion des nach oraler Glukoseaufnahme sezernierten Insulins war in der Diabetes-Gruppe höher: 88,9 ± 2,5 % gegenüber 72,0 ± 2,8 %, P < 0,001 [3].Dieses Ergebnis widerlegt nicht zwangsläufig die Möglichkeit, dass eine verringerte Clearance in den Anfangsstadien bei anderen Personen eine Rolle spielt. Die Studie verglich nämlich Probanden mit bereits diagnostiziertem Diabetes und eine sehr kleine Gruppe, während die aktuellere Kohortenstudie

Personen untersuchte, die anfangs keinen Diabetes hatten, und das Auftreten der Erkrankung nachverfolgte. Sie zeigt jedoch, dass die Clearance in allen klinischen Stadien nicht einheitlich verläuft: Bei manifestem Diabetes können die verringerte Pankreassekretion, hepatische Veränderungen und andere Anpassungsprozesse das Bild verändern.Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die ausreichend relevant wären, um die gesamte vorgeschlagene Sequenz experimentell beim Menschen vor dem Ausbruch des Diabetes zu widerlegen; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Originalstudie formulierten Hypothese, unabhängigen Bestätigungen und den Nachweisen, die deren Verallgemeinerbarkeit einschränken.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Hypothesen- und narrativer Übersichtsartikel	Bereits veröffentlichte Literatur zu Mensch und Tier	Schlägt vor, dass eine verringerte Clearance einer Hyperinsulinämie und selektiven Insulinresistenz vorausgehen könnte.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Prospektive Beobachtungsstudie	570 Ureinwohner Amerikas ohne Diabetes; 448 nachverfolgt	Eine niedrigere Clearance war mit einer höheren zukünftigen Inzidenz von Typ-2-Diabetes assoziiert.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Experimentelle Tierstudie	Männliche Mäuse mit hepatischer Ceacam1-Deletion und Kontrollgruppe	Eine verringerte Clearance und Hyperinsulinämie gingen einer hepatischen Insulinresistenz voraus.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Querschnittsstudie	10 Pima-Indianer mit Typ-2-Diabetes und 8 Kontrollpersonen mit vergleichbarer Adipositas	Bei bereits manifestem Diabetes war die Clearance in der Diabetes-Gruppe höher.	diskordante Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation stützt konsistent die Hypothese, dass die Insulin-Clearance ein aktiver Regulator der Hyperinsulinämie ist und nicht bloß ein einfacher Ausscheidungsmechanismus. Diese Darstellung wird moderat durch eine prospektive Kohortenstudie am Menschen sowie ein Tiermodell gestützt, in dem die zeitliche Abfolge experimentell manipuliert wurde.Die Belege reichen jedoch nicht aus, um zu schlussfolgern, dass eine verringerte Clearance die initiale Ursache für Insulinresistenz bei allen Menschen oder in jeder Form von Typ-2-Diabetes ist. Die abweichenden Ergebnisse bei bereits manifestem Diabetes deuten darauf hin, dass sich die Clearance je nach Stadium der Erkrankung verändern kann. Der Mechanismus bleibt vielversprechend, erfordert jedoch eine Validierung in verschiedenen Kohorten und durch wiederholte Messungen im Zeitverlauf.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Lower insulin clearance is associated with increased risk of type 2 diabetes in Native Americans**
Shah et al., 2021
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-020-05348-5

[2] **Hyperinsulinemia drives hepatic insulin resistance in male mice with liver-specific Ceacam1 deletion independently of lipolysis**
Ghadieh et al., 2019
Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.008

[3] **Elevated In Vivo Insulin Clearance in Pima Indians with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus**
Vasquez et al., 1985
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diab.34.7.671