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

ORIGINAL RESEARCH

Die hepatische Insulin-Clearance ist die wichtigste Determinante der Insulinsensitivität beim gesunden Hund – Eine Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die Originalstudie untersuchte bei 90 gesunden Hunden, ob die Insulinsensitivität primär von der Adipositas, der pankreatischen Sekretion oder der Insulin-Clearance abhängt, also der Fähigkeit des Organismus, das Hormon aus dem Blut zu entfernen. Die metabolische Insulin-Clearance erwies sich als der Faktor, der am stärksten mit einer höheren Insulinsensitivität assoziiert war; im Gegensatz dazu ging eine geringere Clearance mit einem höheren basalen Insulinspiegel und einer geringeren Sensitivität einher.Die Forschung trägt zur Darstellung von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, wonach eine reduzierte Insulinelimination eine Hyperinsulinämie begünstigen und mit einer Insulinresistenz einhergehen kann. Unabhängige Studien am Menschen bestätigen den Zusammenhang zwischen geringerer Clearance, geringerer Sensitivität und einem höheren metabolischen Risiko; Mausmodelle stützen zudem eine mögliche kausale Sequenz. Dennoch deuten einige Daten beim Menschen darauf hin, dass die Clearance bei gleichzeitiger Bewertung von Sekretion und Insulinsensitivität möglicherweise keine unabhängige Determinante für Dysglykämie darstellt. Die vorsichtigste Schlussfolgerung lautet, dass die Clearance eine relevante Komponente der metabolischen Regulation ist, ihre kausale Rolle beim Menschen jedoch weiterer Bestätigung bedarf.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 11, 2026
Updated: November 11, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24140896

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 lautete, welcher Faktor die Unterschiede in der Insulinsensitivität unter basalen Bedingungen am besten erklärt, also nach einer nächtlichen Fastenperiode und vor diätetischen oder pharmakologischen Interventionen. Die Autoren verglichen drei mögliche Determinanten: Menge und Verteilung des Fettgewebes, die sekretorische Reaktion der pankreatischen Beta-Zellen sowie die Insulin-Clearance, also die Geschwindigkeit, mit der das Hormon aus dem Kreislauf entfernt wird.Die Hypothese lautete, dass eine verringerte Clearance, insbesondere in der Leber, das zirkulierende Insulin erhöhen und mit einer fortschreitenden Abnahme der Hormonwirksamkeit im Gewebe einhergehen könnte. Dies ist der relevante Abschnitt zu den Kapiteln 2.2 und 3.3 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi: Die Clearance wäre demnach nicht nur ein reiner Ausscheidungsprozess, sondern ein Regulator für die Insulinexposition des Gewebes.Die Studie belegt einen starken Zusammenhang zwischen einer höheren Clearance und einer höheren Insulinsensitivität bei gesunden Hunden. Da die Daten jedoch überwiegend zu einem einzigen Zeitpunkt und in einem Tiermodell erhoben wurden, lässt sich allein daraus nicht feststellen, ob die verringerte Clearance der Insulinresistenz vorausgeht, eine Folge davon ist oder in beide Richtungen wirkt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren analysierten Basisdaten von 90 männlichen Mischlingshunden im Alter von etwa einem Jahr mit einem durchschnittlichen Gewicht von 28,7 ± 0,3 kg. Die Tiere waren metabolisch gesund, wiesen eine normale Glukosetoleranz auf und die Daten stammten aus mehreren vorangegangenen Studien. Alle Messungen wurden nach nächtlichem Fasten durchgeführt, bevor pharmakologische oder diätetische Behandlungen begannen. Über die Beschreibung des Gesundheitszustands und der normalen Glukosetoleranz hinaus wurden keine formellen Ein- und Ausschlusskriterien genannt.Die Insulinsensitivität des gesamten Organismus wurde hauptsächlich mittels euglykämisch-hyperinsulinämischem Clamp gemessen, einem Verfahren, bei dem Insulin infundiert wird, während der Blutzuckerspiegel stabil gehalten wird: Je mehr Glukose erforderlich ist, um dieses Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, desto höher ist im Allgemeinen die Reaktion auf Insulin. Bei 36 Hunden wurde die Sensitivität zudem mittels intravenösem Glukosetoleranztest und einem minimalen mathematischen Modell bewertet. Die gesamte Fettmasse sowie das viszerale und subkutane Fett wurden bei allen Tieren mittels Magnetresonanztomographie gemessen.Die Insulin-Clearance wurde hauptsächlich während des Clamps berechnet, indem die Menge des infundierten Insulins durch seine stabile Plasmakonzentration dividiert wurde. In einer Untergruppe wurde sie zudem nach einer intravenösen Insulininjektion geschätzt. Die glukosestimulierte Sekretion wurde bei 86 Hunden mittels hyperglykämischem Clamp bei progressiven Spiegeln und bei 36 Hunden mittels intravenösem Test bewertet. Die Zusammenhänge wurden mittels Korrelations- und multipler Regressionsanalyse untersucht, wobei die verfahrensbedingten Unterschiede zwischen den aggregierten Studien berücksichtigt wurden.

4. ERGEBNISSE

Die Hunde wiesen einen relativ einheitlichen Nüchternblutzuckerspiegel von durchschnittlich 93,5 ± 0,7 mg/dl auf, zeigten jedoch sehr große Unterschiede sowohl in der Fettmenge als auch in der Reaktion auf Insulin. Die Fettmasse des Rumpfes variierte fast um das Achtfache, von 172 bis 1.363 cm^3. Die mittels Clamp-Untersuchung gemessene Insulinsensitivität variierte fast um das Dreizehnfache, von 5,9 bis 75,9 dl/min/kg pro µU/ml. Dieser Wert zeigt, dass Tiere mit normalem Blutzuckerspiegel sehr unterschiedliche Fähigkeiten aufweisen können, auf Insulin zu reagieren.Eine größere Menge an Gesamtfett, viszeralem und subkutanem Fett war mit einer geringeren Insulinsensitivität assoziiert; die adjustierten Zusammenhänge waren statistisch signifikant, mit $p<0,012$, $p<0,017$ bzw. $p<0,025$. Auch das Nüchterninsulin war invers mit der Sensitivität assoziiert: Höhere Insulinkonzentrationen gingen mit einer geringeren Reaktion der Gewebe auf das Hormon einher.Das zentrale Ergebnis war jedoch die positive Beziehung zwischen Clearance und Insulinsensitivität. Eine höhere Clearance war mit

einer höheren Sensitivität assoziiert, während eine geringere Clearance eine stärkere Insulinresistenz vorhersagte. Die Korrelation zwischen Clearance und der aus dem Clamp-Test abgeleiteten Sensitivität betrug r=0,53 mit p<0,00001; einfach ausgedrückt war in der Stichprobe die Fähigkeit, Insulin zu eliminieren, enger mit der Sensitivität verknüpft als die Indizes der Pankreassekretion. Die Beziehung wurde in der Untergruppe bestätigt, die mittels intravenösem Test untersucht wurde.Die Indizes der glukosestimulierten Insulinsekretion waren in der Hauptanalyse nicht signifikant mit der Sensitivität assoziiert. Die Autoren berichten von p=0,36 für die akute Insulinantwort auf Glukose und p=0,07 für die Steigung der Glukose-Insulin-Beziehung, die aus dem hyperglykämischen Clamp-Test gewonnen wurde. Diese Ergebnisse beweisen nicht, dass die Sekretion in der Stoffwechselphysiologie irrelevant ist; sie zeigen lediglich, dass sie in dieser Kohorte gesunder, nüchterner Hunde nicht der dominante Prädiktor für die Insulinsensitivität war.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung besteht darin, dass die Insulinmenge im Blut von zwei Prozessen abhängt: wie viel Insulin die Bauchspeicheldrüse freisetzt und wie viel Insulin der Körper, insbesondere die Leber, abbaut. Wenn die Clearance abnimmt, kann die gleiche ausgeschüttete Menge länger im Blut verbleiben und eine Hyperinsulinämie verursachen, also dauerhaft erhöhte Konzentrationen des Hormons.Die analysierte Studie stützt direkt die These, dass eine geringere Clearance mit einer verminderten Insulinsensitivität und einer höheren Insulinämie einhergeht. In diesem experimentellen Modell war der Zusammenhang stärker als der für Adipositas und Insulinsekretion beobachtete. Die Autoren schlugen daher eine mögliche Kette vor: geringere hepatische Clearance höheres zirkulierendes Insulin verlängerte Exposition der Gewebe gegenüber Insulin Verringerung der Insulinsensitivität.Diese Kausalkette bleibt jedoch im Kontext der Studie eine Hypothese. Die Clearance und die Sensitivität wurden zwar mit strengen und unabhängigen Methoden gemessen, die Clearance bei den Hunden wurde jedoch nicht selektiv manipuliert, um zu beweisen, dass ihre Verringerung eine Insulinresistenz hervorruft. Zudem lassen sich die Ergebnisse bei Tieren nicht automatisch auf die Physiologie und den natürlichen Verlauf von Diabetes beim Menschen übertragen.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine Bestätigung des im Buch beschriebenen Zusammenhangs beim Menschen stammt aus einer Studie an 91 Erwachsenen mit Adipositas, aber ohne Diabetes. Die Teilnehmer wurden basierend auf ihrer Insulinresistenz in drei Gruppen unterteilt. Bei der weniger ausgeprägten Resistenz stellte die Verringerung der Insulin-Clearance die erste nachweisbare Anpassung dar; bei den stärkeren Formen wurde zusätzlich ein Anstieg der Insulinsekretion beobachtet. Das Querschnittsdesign definiert zwar keine Ursache, bestätigt aber den Ablauf, wonach eine geringere Clearance vor einer erhöhten kompensatorischen sekretorischen Reaktion auftreten kann [1].Eine zweite Studie untersuchte 110 schlanke oder adipöse Jugendliche mittels Clamp-Untersuchung und oralem Glukosetoleranztest mit einer Nachuntersuchung nach zwei Jahren. Die Insulinsensitivität korrelierte direkt mit der Clearance des gesamten Organismus: Wenn die Sensitivität abnahm, sank auch die hepatische Clearance. Zudem war eine geringere initiale hepatische Insulin-Extraktion ein unabhängiger Bestimmungsfaktor für eine schlechtere Betazellfunktion bei der Nachuntersuchung. Dies ist ein longitudinal aussagekräftiger Beleg beim Menschen, jedoch kein Beweis dafür, dass die Clearance die primäre Ursache für die reduzierte Sensitivität ist [2].Die Konsistenz hinsichtlich einer möglichen klinischen Auswirkung wird durch eine prospektive Kohortenstudie an 570 Ureinwohnern Amerikas ohne Diabetes gestärkt. Von den 448 Teilnehmern, die über einen Median von 7,9 Jahren beobachtet wurden, entwickelten 146 einen Typ-2-Diabetes. Eine geringere metabolische Clearance war nach Bereinigung um die wichtigsten metabolischen Faktoren mit höherer Adipositas, höherem Nüchterninsulin, geringerer Insulinsensitivität und einem höheren Risiko für einen neu auftretenden Diabetes assoziiert. Die Hazard Ratio für eine Differenz von einer Standardabweichung der Clearance betrug 0,77, mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,61–0,98 und

p=0,03: Da der Wert unter eins liegt, war eine höhere Clearance mit einem geringeren Risiko assoziiert, und somit eine geringere Clearance mit einem höheren Risiko. Die Studie ist beobachtend und betrifft eine spezifische Population, daher beweist sie den kausalen Mechanismus nicht allein [3].Ein Mausmodell bietet hingegen eine experimentelle Überprüfung der vorgeschlagenen Sequenz. Bei Mäusen mit einer Inaktivierung von CEACAM1, einem Protein, das die Aufnahme und den Abbau von Insulin in der Leber fördert, war die Clearance reduziert und die Hyperinsulinämie nahm zu, ohne dass ein dokumentierter Anstieg der glukoseinduzierten Insulinsekretion vorlag. In der Folge trat eine Insulinresistenz auf, vor allem in der Leber. Die genetische Manipulation macht diesen Beleg näher an einem kausalen Test, betrifft jedoch Mäuse und eine spezifische molekulare Veränderung, nicht die Gesamtheit der Ursachen für eine menschliche Insulinresistenz [4].

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Eine Analyse von 353 nicht-hispanischen weißen und afroamerikanischen Erwachsenen mittels oralem Glukosetoleranztest ergab, dass eine verringerte Clearance, eine geringere Insulinsensitivität und eine verminderte Betazellfunktion jeweils einzeln mit einer frühen Dysglykämie assoziiert waren. In dem Modell, das jedoch Clearance, Sensitivität und Sekretion gleichzeitig berücksichtigte, blieben nur die Insulinresistenz und die verringerte Sekretion unabhängig mit Prädiabetes oder neu diagnostiziertem Diabetes assoziiert [5].Dieses Ergebnis bestreitet nicht, dass eine geringere Clearance mit Hyperinsulinämie oder einer reduzierten Sensitivität einhergeht. Es deutet jedoch darauf hin, dass die Clearance in dieser Stichprobe und bei den aus dem oralen Test abgeleiteten Schätzungen eher als Anpassungsmechanismus oder als Biomarker fungiert, der mit anderen Stoffwechseldefekten korreliert, anstatt als dominanter unabhängiger Faktor. Der Unterschied zur ursprünglichen Studie könnte auf den Vergleich zwischen Tiermodell und Mensch, das Querschnittsdesign, die Messmethoden sowie das analysierte Krankheitsstadium zurückzuführen sein.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen dem in der ursprünglichen Studie beobachteten assoziativen Ergebnis und den unabhängigen Bestätigungen beim Menschen sowie in experimentellen Modellen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Tierstudie, beobachtend mit direkten physiologischen Messungen	90 gesunde männliche Mischlingshunde	Höhere Clearance assoziiert mit höherer Insulinsensitivität; Sekretion kein dominanter Prädiktor	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[1]	Querschnittsstudie (beobachtend)	91 Erwachsene mit Adipositas ohne Diabetes	Die Verringerung der Clearance erwies sich als primäre Anpassung an eine geringere Sensitivität; die Sekretion stieg in den resistenteren Gruppen an	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Beobachtungsstudie mit Follow-up	110 schlanke und adipöse Jugendliche	Geringere Sensitivität korrelierte mit geringerer Clearance; anfängliche hepatische Extraktion assoziiert mit späterer Beta-Zell-Funktion	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Prospektive Kohortenstudie	570 erwachsene amerikanische Ureinwohner ohne Diabetes	Geringere Clearance assoziiert mit einem höheren Risiko für späteren Typ-2-Diabetes	direkte Bestätigung	moderat
[4]	Genetische Tierstudie	Mäuse mit CEACAM1-Inaktivierung und Kontrollgruppe	Reduzierte Clearance und Hyperinsulinämie gingen der Insulinresistenz voraus, ohne Anstieg der glukosestimulierten Sekretion	direkte Bestätigung	moderat

[5]	Querschnittsstudie (beobachtend)	353 nicht-hispanische weiße und afroamerikanische Erwachsene	Die reduzierte Clearance blieb nach gemeinsamer Betrachtung von Sensitivität und Sekretion nicht unabhängig mit Dysglykämie assoziiert	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Originalstudie zeigt überzeugend, dass bei den untersuchten gesunden Hunden die Insulin-Clearance eng mit der Insulinsensitivität und den basalen Hormonkonzentrationen verknüpft ist. Dies unterstreicht die physiologische Bedeutung der Leber als Regulator der systemischen Insulinexposition. Unabhängige Belege beim Menschen stimmen damit überein, dass eine geringere Clearance mit einer verminderten Sensitivität und einem höheren metabolischen Risiko assoziiert ist, während Experimente an Mäusen einen kausalen Zusammenhang plausibel machen. Der Nachweis, dass eine reduzierte Clearance ein frühes und ursächliches Ereignis bei menschlichem Typ-2-Diabetes ist, bleibt jedoch unvollständig und erfordert eine Validierung in größeren longitudinalen und interventionellen Studien.

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] **Adapting to insulin resistance in obesity: role of insulin secretion and clearance**
Jung et al., 2018
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4511-0

[2] **Lower Insulin Clearance Parallels a Reduced Insulin Sensitivity in Obese Youths and Is Associated With a Decline in b-Cell Function Over Time**
Galderisi et al., 2019
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db19-0120

[3] **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

[4] **Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1**
DeAngelis et al., 2008
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db08-0379

[5] **Defining the Relative Role of Insulin Clearance in Early Dysglycemia in Relation to Insulin Sensitivity and Insulin Secretion: The Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES)**
Wood et al., 2021
Metabolites
DOI: https://doi.org/10.3390/metabo11070420