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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Hyperinsulinämie und hepatische Insulinresistenz bei Mäusen mit hepatischer Ceacam1-Deletion

M. Moscati[1]

1 Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437885

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte männliche Mäuse mit einer selektiven Deletion des Gens *Ceacam1* in der Leber, das an der Entfernung von Insulin aus dem Blut beteiligt ist. Die Forscher beobachteten zunächst eine verringerte hepatische Insulin-Clearance und Hyperinsulinämie und erst in der Folge eine hepatische Insulinresistenz sowie Steatohepatitis. Das Ergebnis stützt eine zeitliche Abfolge, bei der die gestörte Beseitigung des Hormons anderen Stoffwechselveränderungen vorausgehen kann.Im Abschnitt 3.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Studie zu der Erkenntnis bei, dass eine verringerte Insulin-Clearance am Anfang der Kaskade stehen kann, die zur Hyperinsulinämie und in einigen Zusammenhängen zur nachfolgenden Insulinresistenz führt. Unabhängige Studien am Menschen zeigen, dass eine verringerte Clearance bei leichter Gewichtszunahme zur Hyperinsulinämie beiträgt, mit einem zukünftigen metabolischen Risiko assoziiert ist und sich bei Insulinresistenz verschlechtern kann. Andere Daten deuten jedoch darauf hin, dass bei einigen Menschen mit Adipositas die erhöhte Pankreassekretion gegenüber der verringerten Clearance überwiegen kann. Die Bestätigung ist daher mechanistischer Natur und moderat, stellt jedoch keinen vollständigen kausalen Nachweis beim Menschen dar.

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, ob der Verlust von CEACAM1 in der Leber die Insulin-Clearance beeinträchtigen und im Laufe der Zeit eine Insulinresistenz auslösen kann. CEACAM1 ist ein Protein, das an der Aufnahme und dem Abbau von Insulin durch Leberzellen beteiligt ist. Da die Leber das Hauptorgan für die Entfernung von Insulin unmittelbar nach dessen Sekretion aus der Bauchspeicheldrüse ist, kann eine Verlangsamung dieses Prozesses die Menge des Hormons erhöhen, die in den allgemeinen Blutkreislauf gelangt.Der Bezug zum Buchabschnitt ist präzise: Die Publikation wird nicht dazu verwendet, zu beweisen, dass jeder Fall von Hyperinsulinämie beim Menschen auf die Clearance zurückzuführen ist, sondern um experimentell eine mögliche Abfolge zu dokumentieren. Im Tiermodell waren der Defekt bei der hepatischen Insulin-Clearance und die Hyperinsulinämie bereits vor der hepatischen Insulinresistenz, der viszeralen Adipositas und der verstärkten Lipolyse, also der Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe, beobachtbar.Die Studie kann somit einen zeitlichen und kausalen Zusammenhang innerhalb eines spezifischen genetisch veränderten Mausmodells aufzeigen. Sie kann jedoch nicht belegen, dass dieselbe Abfolge notwendigerweise beim Menschen auftritt, noch quantifizieren, wie häufig eine reduzierte Clearance die ursprüngliche Ursache für eine Insulinresistenz in der Allgemeinbevölkerung ist.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Forscher erzeugten männliche C57BL/6J-Mäuse mit einer leberspezifischen Deletion von *Ceacam1*, bezeichnet als AlbCre+Cc1fl/fl, und verglichen diese mit Wurfgeschwistern als Kontrollgruppe. Die Tiere wurden im Alter zwischen 2 und 9 Monaten charakterisiert.Die Insulinsensitivität wurde mittels hyperinsulinämisch-euglykämischem Clamp bewertet, einem Verfahren, bei dem Insulin infundiert wird, während der Blutzuckerspiegel stabil gehalten wird: Wenn weniger Glukose benötigt wird, um den Blutzuckerspiegel stabil zu halten, deutet dies auf eine geringere Insulinantwort hin. Zudem wurden indirekte Kalorimetrie zur Abschätzung des Energieverbrauchs und der Stoffwechselaktivität sowie Paar-Fütterungsversuche (Pair-Feeding) eingesetzt, bei denen die Kontrolltiere die gleiche Futtermenge erhielten wie die mutierten Mäuse.Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract. Die Gruppengrößen, die Ein- und Ausschlusskriterien für die Tiere, vollständige Details zu den experimentellen Protokollen, die Werte der einzelnen Messungen, die statistischen Analysen sowie die P-Werte sind im vorliegenden Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Im Alter von 2 Monaten zeigten Mäuse mit einem leberspezifischen Verlust von CEACAM1 eine verringerte Insulin-Clearance und Hyperinsulinämie. Einfach ausgedrückt: Die Leber entfernte das Hormon weniger effektiv aus dem Blut, wodurch der Insulinspiegel im Kreislauf erhöht blieb. In diesem frühen Stadium waren laut Abstract noch keine viszerale Adipositas, Steatose, erhöhte Lipolyse oder systemische Insulinresistenz vorhanden.Erst im Alter von etwa 7 Monaten traten eine hepatische Insulinresistenz, die mittels hyperinsulinämisch-euglykämischem Clamp bestimmt wurde, sowie eine Steatohepatitis auf. Im gleichen Zeitraum entwickelten sich viszerale Adipositas, eine gesteigerte Nahrungsaufnahme und ein erhöhter Leptinspiegel. Leptin ist ein Hormon, das zur Appetitkontrolle beiträgt; bei den mutierten Mäusen war die hypothalamische Reaktion auf Leptin abgeschwächt, was durch eine geringere Phosphorylierung von STAT3, einem Protein, das das Leptinsignal in Nervenzellen überträgt, bewertet wurde.Die Autoren berichten zudem, dass die Hyperinsulinämie mit einer Insulinresistenz im Hypothalamus assoziiert war, jener Gehirnregion, die Hunger und Energieverbrauch reguliert. Diese Veränderung trug zusammen mit der verringerten Leptinantwort zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und geringeren körperlichen Aktivität bei. Experimente mit paarweiser Fütterung deuteten darauf hin, dass die Hyperphagie anschließend zur systemischen Insulinresistenz beitrug, die im Alter von 8–9 Monaten beobachtet wurde, einschließlich einer geringeren Insulinantwort im weißen Fettgewebe und einer verstärkten Lipolyse.Das zentrale Ergebnis für den Buchabschnitt ist somit die beobachtete zeitliche Abfolge: Eine

verringerte hepatische Insulin-Clearance und Hyperinsulinämie traten vor der hepatischen Insulinresistenz und vor dem Anstieg der Lipolyse auf. Quantitative Werte der Unterschiede sowie deren statistische Signifikanz sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung besteht darin, dass Insulinresistenz nicht nur als ein Zustand betrachtet werden sollte, der die Bauchspeicheldrüse dazu anregt, mehr Insulin zu produzieren. In diesem Modell führt eine Leber, die weniger Insulin abbaut, zunächst zu einer chronischen Exposition der Gewebe gegenüber diesem Hormon. In der Folge tritt eine verminderte hepatische Reaktion auf Insulin auf.Das direkt dokumentierte Kettenglied lautet: Verlust der CEACAM1-Funktion in der Leber verringerte hepatische Insulin-Clearance frühe Hyperinsulinämie nachfolgende hepatische Insulinresistenz. Experimente mit paarweiser Fütterung stützen die Interpretation, dass die Lipolyse nicht das auslösende Ereignis war, da die hepatische Veränderung auftrat, bevor die Lipolyse zunahm.Die kausale Interpretation ist im Kontext des verwendeten genetischen Modells stark, entspricht jedoch nicht dem Beweis, dass CEACAM1 bei allen Menschen die Hauptursache für Hyperinsulinämie ist. Die vollständige und selektive Deletion eines Gens in der Leber ist eine experimentelle Bedingung, die wesentlich eindeutiger ist als die metabolischen Schwankungen, die üblicherweise beim Menschen beobachtet werden. Da das verfügbare Material zudem nur das Abstract enthält, sind einige Details, die für die Beurteilung des Ausmaßes und der Präzision der Effekte wesentlich wären, nicht zugänglich.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste Bestätigung betrifft die Tatsache, dass eine verringerte Clearance bereits in den frühen Phasen der Gewichtszunahme zur Hyperinsulinämie beitragen kann. In einer experimentellen Studie an 10 gesunden Männern führte eine gezielte Erhöhung des Body-Mass-Index um 2 Punkte innerhalb von etwa viereinhalb Monaten zu einem Anstieg der basalen Insulin-, C-Peptid- und Blutzuckerwerte. Die Schätzungen der Forscher deuteten darauf hin, dass die verringerte Clearance stärker zur Nüchtern-Hyperinsulinämie beitrug als die erhöhte Sekretion; nach einer Mahlzeit, oraler Glukosebelastung und intravenöser Stimulation war der Insulinanstieg auf die geringere Clearance zurückzuführen, während sich C-Peptid und Blutzucker nicht unterschieden. Dies ist eine Bestätigung am Menschen für den Übergang von reduzierter Clearance zu höherem zirkulierendem Insulin, doch die Stichprobe war sehr klein und die Studie konnte nicht belegen, dass die reduzierte Clearance allein die Insulinresistenz verursacht [1].Eine zweite Studie untersuchte 460 Teilnehmer in einer Kohorte sowie 81 in einer zweiten Kohorte, bei denen zusätzlich ein hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp-Test durchgeführt wurde. Bei Erwachsenen mit Adipositas ohne Diabetes war die Insulin-Clearance bei allen adipösen Teilnehmern reduziert und nahm mit zunehmender Insulinresistenz weiter ab. In den frühen Phasen der metabolischen Verschlechterung blieb die Insulinsekretion laut den Autoren im Wesentlichen unverändert. Diese Daten stehen im Einklang mit der Darstellung im Buch, da sie zeigen, dass die Insulinelimination zur Hyperinsulinämie beitragen kann, ohne dass zwingend eine anfängliche Steigerung der Sekretion erforderlich ist. Da es sich jedoch um eine transversale Beobachtungsstudie handelt, kann die vorgeschlagene Zeitlichkeit nicht als bewiesen gelten [2].Ein dritter Beleg stammt von 1.116 hispanischen und afroamerikanischen Erwachsenen ohne Diabetes, die über etwa fünf Jahre beobachtet wurden. Bei 71 Teilnehmern, was 6,4 % entspricht, trat ein Typ-2-Diabetes auf. Eine geringere metabolische Insulin-Clearance-Rate zu Beginn der Studie war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen neu auftretenden Diabetes assoziiert, mit einer Odds Ratio von 2,01 für jede Verringerung um eine Standardabweichung der Clearance nach Bereinigung um mehrere metabolische Faktoren und die Insulinsekretion; das 95%-Konfidenzintervall lag bei 1,30–3,10 und der P-Wert bei 0,0064. Dieser Befund beweist zwar nicht den bei Mäusen beobachteten hepatischen Mechanismus, deutet aber darauf hin, dass eine niedrigere Clearance einem ungünstigen metabolischen Ergebnis beim Menschen vorausgehen kann [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Eine Analyse an 92 Personen ohne Diabetes zeigt, dass der relative Beitrag von Sekretion und Clearance je nach Kontext variiert. Personen mit Adipositas, aber erhaltener Insulinsensitivität wiesen eine größere Fläche unter der Insulinkurve und eine höhere Insulinsekretion auf als übergewichtige, insulinsensitive Personen, während die Clearance ähnlich war. Eine verringerte Clearance trat hingegen in der Untergruppe mit Adipositas und Insulinresistenz auf, bei der sowohl das Insulin als auch die Sekretion erhöht waren und die Clearance reduziert war [4].Dieses Ergebnis widerlegt nicht die bei Mäusen beobachtete experimentelle Sequenz, schränkt jedoch deren Verallgemeinerbarkeit ein: Beim Menschen resultiert die mit Adipositas assoziierte Hyperinsulinämie nicht immer primär aus einer verringerten Clearance. Bei manchen Individuen kann sie vor allem durch eine gesteigerte Pankreassekretion aufrechterhalten werden, während bei anderen die reduzierte Insulinelimination relevanter wird, sobald bereits eine Insulinresistenz vorliegt. Es wurden keine weiteren direkt widersprüchlichen Erkenntnisse von ausreichender Relevanz identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen dem ursprünglichen experimentellen Modell, unabhängigen Überprüfungen am Menschen und den Erkenntnissen, die den Kontext der Darstellung eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Tierstudie, genetischer Eingriff	Männliche Mäuse mit hepatischer Ceacam1-Deletion	Reduzierte Clearance und Hyperinsulinämie nach 2 Monaten; hepatische Insulinresistenz trat vor der erhöhten Lipolyse auf.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentelle Studie am Menschen	10 gesunde Männer mit gezielter Gewichtszunahme	Die reduzierte Clearance trug zum Anstieg des Insulins bei, insbesondere nach Nahrungs- oder Glukoseaufnahme.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Querschnittsstudie	541 Erwachsene in zwei Kohorten, einschließlich adipöser Teilnehmer ohne Diabetes	Die Clearance war bei Adipositas reduziert und nahm mit zunehmender Insulinresistenz weiter ab.	indirekte Bestätigung	moderat

[3]	Prospektive Beobachtungsstudie	1.116 hispanische und afroamerikanische Erwachsene ohne Diabetes	Eine geringere metabolische Clearance war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Diabetes innerhalb von fünf Jahren assoziiert.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[4]	Querschnittsstudie	92 Erwachsene ohne Diabetes, mit Übergewicht oder Adipositas	Bei insulinempfindlicher Adipositas stieg die Sekretion ohne Verringerung der Clearance; die Clearance nahm bei Insulinresistenz ab.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt in ihrem Mausmodell überzeugend, dass ein Defekt der hepatischen Insulin-Clearance der Hyperinsulinämie und der nachfolgenden hepatischen Insulinresistenz vorausgehen kann, ohne dass eine erhöhte Lipolyse das initiale Ereignis darstellt. Unabhängige Nachweise beim Menschen bestätigen, dass die Clearance einen wesentlichen Beitrag zum Insulinspiegel leistet und ungünstigen metabolischen Folgen vorausgehen kann.Die vorsichtigste Schlussfolgerung ist, dass eine reduzierte Insulin-Clearance in bestimmten Kontexten einen möglichen frühen Regulator der Hyperinsulinämie darstellt, jedoch keine alleinige Erklärung bietet. Der relative Beitrag von Clearance und pankreatischer Sekretion variiert je nach Adipositas, Insulinsensitivität, Fettverteilung und Krankheitsstadium. Der vollständige Nachweis der Kausalität beim Menschen erfordert weitere Längsschnittstudien mit direkten und wiederholten Messungen der hepatischen Clearance.

Aggiornato al 24/11/2026. 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] **Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain**
Erdmann et al., 2008
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00560.2007

[2] **Impaired Insulin Clearance as the Initial Regulator of Obesity-Associated Hyperinsulinemia: Novel Insight Into the Underlying Mechanism Based on Serum Bile Acid Profiles**
Fu et al., 2022
Diabetes Care
DOI: https://doi.org/10.2337/dc21-1023

[3] **Insulin Clearance and the Incidence of Type 2 Diabetes in Hispanics and African Americans**
Lee et al., 2013
Diabetes Care
DOI: https://doi.org/10.2337/dc12-1316

[4] **Dissecting the relationship between obesity and hyperinsulinemia: Role of insulin secretion and insulin clearance**
Kim et al., 2017
Obesity
DOI: https://doi.org/10.1002/oby.21699