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

ORIGINAL RESEARCH

Hypothese: Die Rolle der verringerten hepatischen Insulin-Clearance bei der Pathogenese von Typ-2-Diabetes – Eine Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation ist ein Hypothesen-Artikel, der eine mögliche Veränderung in der Abfolge der Entstehung von Typ-2-Diabetes vorschlägt. Die Autoren legen nahe, dass die Leber bei einigen prädisponierten Personen weniger Insulin als normal abbauen könnte; infolgedessen würde eine größere Menge des Hormons die Muskeln und das Fettgewebe erreichen. Eine anhaltende Hyperinsulinämie könnte daraufhin die Insulinresistenz verschlimmern und die funktionelle Belastung der pankreatischen Betazellen erhöhen.Dieser Vorschlag ergänzt die Abschnitte über Insulin-Clearance, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz im Werk „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi. Unabhängige Nachweise bestätigen, dass die Clearance einen maßgeblichen Einfluss auf das zirkulierende Insulin hat und dass eine geringere Clearance einem erhöhten Diabetesrisiko vorausgehen kann. Die Frage nach der Kausalität bleibt jedoch offen: Andere Studien interpretieren die verringerte Clearance vor allem als kompensatorische Anpassung an eine bereits bestehende Insulinresistenz.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306158

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 eine verringerte hepatische Insulin-Clearance, also eine verminderte Fähigkeit der Leber, das Hormon während der ersten Passage vom Pankreas in den allgemeinen Kreislauf abzubauen, ein frühes Ereignis in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes sein könnte. Die untersuchte Hypothese unterscheidet sich somit vom traditionelleren Modell, bei dem die Insulinresistenz zuerst auftritt und die verringerte Clearance vor allem eine kompensatorische Reaktion darstellt.Der Grund für den Bezug zu den Abschnitten des Buches ist präzise: Die Publikation stützt das Segment der Kette, wonach eine geringere hepatische Insulin-Elimination den Insulinspiegel im Blut erhöhen kann, ohne dass eine proportionale Steigerung der pankreatischen Sekretion erforderlich ist. Einfach ausgedrückt hängt der Insulinspiegel sowohl davon ab, wie viel Hormon aus dem Pankreas freigesetzt wird, als auch davon, wie schnell es abgebaut wird.Die analysierte Studie ist weder eine klinische Prüfung noch eine prospektive Kohortenstudie. Es handelt sich um einen Hypothesenartikel, der auf bereits verfügbaren Daten basiert, einschließlich der großen individuellen Variabilität des Anteils des von der Leber entfernten Insulins sowie Beobachtungen, wonach die Clearance in einigen Populationen geringer ist. Er kann daher eine schlüssige pathophysiologische Erklärung formulieren, aber nicht allein beweisen, dass eine verringerte Clearance beim Menschen Diabetes verursacht.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material enthält lediglich das Abstract der Publikation. Daraus geht hervor, dass es sich um einen Artikel handelt, der eine Hypothese aufstellt, und nicht um eine neue experimentelle Studie mit von den Autoren rekrutierten Teilnehmern.Im verfügbaren Material werden weder eine Gesamtzahl der Teilnehmer, Ein- oder Ausschlusskriterien, der Zeitraum der Datenerhebung, eine Kontrollgruppe, Interventionen, Nachbeobachtungszeiträume, Labortechniken, vordefinierte Endpunkte noch ursprüngliche statistische Analysen aufgeführt. Daher liegen keine Informationen vor, um das Risiko eines Selektionsbias oder die Präzision etwaiger von den Autoren erstellter Schätzungen zu bewerten.Das Abstract enthält jedoch einige Kontextdaten, die zur Konstruktion der Hypothese verwendet wurden: Der Anteil des Insulins, der von der Leber abgebaut wird, kann zwischen Individuen um etwa 20 % bis 80 % variieren; zudem wird von einer um 67 % geringeren hepatischen Clearance bei Afroamerikanern im Vergleich zu Euroamerikanern sowie einer niedrigeren Clearance bei afroamerikanischen Kindern im Alter zwischen 7 und 13 Jahren berichtet. Die detaillierten Merkmale der Studien, aus denen diese Daten stammen, sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis des Artikels ist konzeptioneller Natur. Die Autoren schlagen vor, dass eine verringerte Insulinelimination durch die Leber die Insulinmenge erhöht, die den systemischen Kreislauf erreicht. Dieser Zustand wird als periphere Hyperinsulinämie bezeichnet: Das bedeutet, dass Muskeln, Fettgewebe und andere Organe höheren Insulinkonzentrationen ausgesetzt sind.Der Hypothese zufolge kann die chronische Exposition gegenüber erhöhten Hormonkonzentrationen die Insulinresistenz verschlimmern, das heißt, die Reaktion der Gewebe auf Insulin schrittweise verringern. Um die Blutzuckerkontrolle aufrechtzuerhalten, müssten die Betazellen der Bauchspeicheldrüse dann stärker arbeiten; mit der Zeit könnte diese Überlastung zu ihrem Funktionsverlust und zum Auftreten von Typ-2-Diabetes beitragen.Das Abstract gibt an, dass der Anteil des von der Leber entfernten Insulins zwischen 20 % und 80 % variiert und dass die hepatische Clearance bei Afroamerikanern um 67 % niedriger sein soll als bei Euroamerikanern. Diese Daten zeigen, dass die Insulinelimination kein fester Parameter ist und einen wesentlichen Beitrag zu den zirkulierenden Hormonspiegeln leisten kann. In dem vorliegenden Artikel werden jedoch weder die Stichproben, die Konfidenzintervalle, die P-Werte noch die Methoden genannt, mit denen diese Vergleiche ermittelt wurden.Das für das Buch direkt relevante Ergebnis lautet daher: Eine geringere Clearance kann das zirkulierende Insulin erhöhen, auch ohne einen proportionalen Anstieg der pankreatischen Sekretion nachzuweisen. Der weitere Schritt von der erhöhten Insulinexposition zur

Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes wird als plausible pathophysiologische Hypothese dargestellt und nicht als direkter kausaler Beweis, der durch diese Publikation erbracht wurde.

5. INTERPRETATION

Für den Leser ist der entscheidende Punkt, dass ein hoher Insulinwert im Blut nicht automatisch bedeutet, dass die Bauchspeicheldrüse zu viel Hormon produziert. Es kann auch bedeuten, dass die Leber und teilweise auch andere Organe es langsamer abbauen. Die Insulinclearance ist somit ein Regulator für die Menge an Insulin, die das Gewebe erreicht.Die vorgeschlagene Kette ist biologisch schlüssig: geringere hepatische Insulin-Extraktion höheres peripheres Insulin mögliche Verringerung der Gewebereaktion auf das Hormon höherer funktioneller Bedarf der Betazellen. Der durch die in der Evidenzprüfung untersuchte Publikation direkt belegte Teil ist vor allem der Anfang, von der reduzierten Clearance bis zur höheren systemischen Verfügbarkeit von Insulin.Die Stärke der Interpretation wird durch das Studiendesign begrenzt. Eine Hypothese kann experimentelle, klinische und physiologische Beobachtungen integrieren, legt jedoch nicht die zeitliche Abfolge der Ereignisse bei einzelnen Personen fest und schließt alternative Erklärungen nicht aus. Beispielsweise können viszerale Adipositas, Fettleber, ein Anstieg freier Fettsäuren und eine bereits bestehende Insulinresistenz gleichzeitig die Clearance verringern und das zirkulierende Insulin erhöhen.Folglich beweist die Publikation nicht, dass jeder Fall von Typ-2-Diabetes mit einer reduzierten hepatischen Clearance beginnt. Sie stützt jedoch auf plausible Weise die Annahme, dass dieser Prozess eine der Determinanten der Hyperinsulinämie und in manchen Kontexten ein möglicher früher Faktor für die metabolische Progression sein kann.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE EVIDENZ

Eine erste Bestätigung betrifft die Bedeutung der Nüchterninsulinspiegel. In einer Beobachtungsstudie an 470 mexikanisch-amerikanischen Erwachsenen erwies sich die metabolische Insulin-Clearance als der stärkste unabhängige Faktor, der mit den Nüchterninsulin-Konzentrationen assoziiert war. Ein Anstieg der Clearance war mit einer Verringerung des Nüchterninsulins verbunden, während eine geringere Clearance mit höheren Werten einherging. Der standardisierte Koeffizient für die Clearance betrug –0,35 bei P <0,0001, was im Absolutwert höher war als der für die Insulinsensitivität. Dieses Ergebnis bestätigt direkt die Textstelle im Buch, wonach die Insulinämie nicht nur von der pankreatischen Sekretion, sondern auch von der Eliminationsrate des Hormons abhängt. Da es sich um eine Querschnittsstudie handelt, lässt sich nicht feststellen, welches Phänomen zuerst auftritt. [1]Ein Hinweis, der der vorgeschlagenen zeitlichen Abfolge näherkommt, stammt aus einer Kohorte von 570 amerikanischen Ureinwohnern ohne Diabetes zu Studienbeginn. Unter den 448 Teilnehmern, die über einen Median von 7,9 Jahren beobachtet wurden, traten 146 neue Diabetesfälle auf, was 32 % entspricht. Eine höhere metabolische Insulin-Clearance war mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Diabetes assoziiert: Für jeden Anstieg der Clearance um eine Standardabweichung betrug die Hazard Ratio (HR) 0,77; dies entspricht einer relativen Verringerung der Ereignisrate um 23 %. Das 95%-Konfidenzintervall lag bei 0,61–0,98 und der P-Wert bei 0,03, nach Korrektur für Adipositas, Insulinsekretion, Insulinsensitivität und andere Faktoren. Die Daten stützen die Vorstellung, dass eine niedrigere Clearance einem höheren Diabetesrisiko vorausgehen könnte, bleiben jedoch eine beobachtete Assoziation und kein Beweis für eine Kausalität. [2]Insgesamt bilden diese beiden unabhängigen Untersuchungen eine konvergente Beweiskette: Die Clearance trägt zu den zirkulierenden Insulinspiegeln bei, und eine niedrigere Clearance ist, zumindest in einer spezifischen Kohorte, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen zukünftigen Diabetes verbunden. Sie bestätigen somit die wesentlichen Punkte der Darstellung im Buch, ohne jedoch zu beweisen, dass die Verringerung der Clearance in allen Populationen das initiale Ereignis darstellt.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Eine wichtige alternative Interpretation ergibt sich aus einer physiologischen Studie an 368 Erwachsenen mit normaler Glukosetoleranz, eingeschränkter Glukosetoleranz oder Typ-2-Diabetes. Die metabolische Insulinclearance während eines euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamps – einem

Test, der die Reaktion des Körpers auf kontrollierte Insulinmengen misst – war bei adipösen Probanden niedriger und korrelierte invers mit der Insulinresistenz (r = –0,52 und P <0,0001). Die Autoren interpretierten diese Reduktion vor allem als Anpassungsmechanismus, der dazu beiträgt, vorübergehend eine ausreichende Insulinmenge aufrechtzuerhalten, wenn die Gewebe weniger auf das Hormon ansprechen. [3]In derselben Studie nahm die Clearance nach einer oralen Glukosebelastung bei Teilnehmern ohne Diabetes oder mit eingeschränkter Glukosetoleranz rasch ab, während diese Reaktion bei Menschen mit Typ-2-Diabetes vermindert war. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die verringerte Clearance auch eine physiologische Kompensationsfunktion haben kann und nicht zwangsläufig einen primären Defekt darstellt.Diese widersprüchlichen Erkenntnisse widerlegen nicht, dass eine niedrige Clearance zur Hyperinsulinämie beitragen kann. Sie verringern jedoch die Gewissheit hinsichtlich der universellen Kausalrichtung, die in der Hypothese vorgeschlagen wird: In manchen Kontexten kann eine reduzierte Clearance der Insulinresistenz vorausgehen oder diese begünstigen, während sie in anderen Fällen vor allem eine adaptive Reaktion auf Insulinresistenz, Adipositas oder Veränderungen der Insulinsekretion sein kann.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und den unabhängigen Studien, die zur Bestätigung oder Eingrenzung der Darstellung herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Hypothesenartikel	Zusammenfassung früherer Daten; keine neuen Stichproben im verfügbaren Material berichtet	Schlägt vor, dass eine verringerte hepatische Clearance das periphere Insulin erhöht und zu Insulinresistenz sowie Typ-2-Diabetes beitragen kann	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Querschnittsstudie (beobachtend)	470 mexikanisch-amerikanische Erwachsene	Eine geringere metabolische Clearance war mit einem höheren Nüchterninsulin assoziiert; die Clearance war die stärkste unabhängige Determinante	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Prospektive Beobachtungsstudie	570 Ureinwohner Amerikas ohne Diabetes; 448 über einen Median von 7,9 Jahren nachbeobachtet	Eine höhere Clearance war mit einem geringeren Risiko für inzidenten Diabetes assoziiert, HR 0,77 pro Standardabweichung	indirekte Bestätigung	moderat

[3]	Physiologische Querschnittsstudie (beobachtend)	368 Erwachsene mit normaler Glukosetoleranz, eingeschränkter Toleranz oder Typ-2-Diabetes	Die Clearance war bei Zuständen von Insulinresistenz verringert, was die Autoren primär als metabolische Kompensation interpretierten	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

FAZIT

Die analysierte Publikation unterstützt eine physiologisch fundierte Interpretation der Hyperinsulinämie: Das zirkulierende Insulin spiegelt nicht nur wider, wie viel Hormon von der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet wird, sondern auch, wie schnell es abgebaut wird, insbesondere durch die Leber. Dieser Ansatz wird durch unabhängige Studien am Menschen moderat gestützt.

Die verfügbaren Belege deuten darauf hin, dass eine geringere Clearance mit höheren Insulinspiegeln und in einer prospektiven Kohorte mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes assoziiert ist. Sie lassen jedoch nicht den Schluss zu, dass eine reduzierte Clearance universell die primäre Ursache für eine Insulinresistenz ist. Das vorgeschlagene Modell ist plausibel und relevant, erfordert jedoch weitere longitudinale und experimentelle Validierungen in verschiedenen Populationen.

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] **Fasting insulin reflects heterogeneous physiological processes: role of insulin clearance**
Goodarzi et al., 2011
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00013.2011

[2] **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

[3] **Adaptation of Insulin Clearance to Metabolic Demand Is a Key Determinant of Glucose Tolerance**
Gastaldelli et al., 2021
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db19-1152