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

ORIGINAL RESEARCH

Variabilität der hepatischen Insulin-Extraktion beim ersten Durchgang bei direkter Messung und ihr Zusammenhang mit der Insulinsensitivität und dem Plasma-Insulinspiegel – Eine Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die Originalstudie untersuchte, ob der Anteil des Insulins, der bei der ersten Leberpassage aus dem Pfortaderkreislauf entfernt wird, bei gesunden Probanden variiert und ob diese Variabilität mit dem Nüchterninsulin und der Insulinsensitivität zusammenhängt. Bei 12 gesunden männlichen Hunden wurde die hepatische Extraktion beim ersten Durchgang mithilfe eines direkten experimentellen Protokolls gemessen, das auf Insulininfusionen in die Pfortader und eine periphere Vene basierte. Die Extraktionsrate variierte zwischen 22,4 % und 77,2 %; höhere Werte waren mit einer größeren Insulinsensitivität und niedrigeren Nüchtern-Insulinkonzentrationen assoziiert.Die Forschung trägt zu dem Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, wonach die Insulin-Clearance ein individuelles physiologisches Merkmal ist und das Plasma-Insulin nicht automatisch allein die pankreatische Sekretion widerspiegelt. Unabhängige Studien am Menschen deuten darauf hin, dass die Clearance einen wesentlichen Beitrag zum Nüchtern-Insulinspiegel leistet, eine erbliche Komponente aufweist und bei einer moderaten Gewichtszunahme abnehmen kann. Der kausale Zusammenhang zwischen einer reduzierten Clearance und einer nachfolgenden Insulinresistenz erfordert jedoch weitere longitudinale Studien.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306188

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 neben der Bauchspeicheldrüse auch die Leber zu den individuellen Unterschieden der Insulinkonzentrationen im Blut beiträgt. Die Autoren untersuchten die Hypothese, dass eine höhere hepatische Extraktion beim ersten Durchgang – also der Anteil an Insulin, der von der Leber entfernt wird, bevor er den Rest des Körpers erreicht – mit einer besseren Insulinsensitivität und niedrigeren Nüchterninsulinwerten assoziiert ist.Der Zusammenhang mit dem Buchabschnitt betrifft genau die große individuelle Variabilität der Insulin-Clearance. Die Publikation zeigt direkt, dass die hepatische Insulin-Extraktion bei gesunden Tieren unter kontrollierten experimentellen Bedingungen von Individuum zu Individuum stark variieren kann und dass dieser Unterschied mit der Hormonmenge im peripheren Kreislauf zusammenhängt.Die Studie kann physiologische Zusammenhänge in einem Tiermodell dokumentieren und ein direktes Maß für die hepatische Extraktion verwenden. Sie kann jedoch nicht feststellen, ob eine verringerte Extraktion die Ursache für eine Insulinresistenz, deren Folge oder das Ergebnis gemeinsamer Faktoren ist. Zudem lassen sich die bei Hunden gemessenen Werte nicht automatisch auf die menschliche Bevölkerung übertragen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Studie umfasste 12 männliche Mischlingshunde im Alter von etwa einem Jahr mit einem Durchschnittsgewicht von 27,5 ± 1,0 kg. Die Tiere waren gesund, wiesen Leberfunktionswerte innerhalb der von den Autoren angegebenen Grenzwerte auf und wurden nach einer nächtlichen Fastenperiode untersucht. Nach einem chirurgischen Eingriff wurde ein Katheter in die Pfortader gelegt, das Gefäß, das Blut aus dem Darm und der Bauchspeicheldrüse zur Leber transportiert.Jeder Hund absolvierte drei randomisierte Experimente im wachen Zustand, die durch mindestens drei Tage voneinander getrennt waren. Die Insulinsensitivität wurde mittels hyperinsulinämisch-euglykämischem Clamp bestimmt, einer Technik, bei der Insulin infundiert wird, während der Glukosespiegel stabil gehalten wird; die Menge an Glukose, die erforderlich ist, um diesen stabil zu halten, gibt an, wie stark der Organismus auf Insulin anspricht.Die hepatische Extraktion beim ersten Durchgang (First-Pass-Effekt) wurde durch zwei gekoppelte Infusionen berechnet. In einem Versuch wurde das Insulin in die Pfortader infundiert, im anderen in eine periphere Vene. Durch den Vergleich der Insulin-Eliminationsraten in den beiden Versuchsaufbauten schätzten die Autoren den Prozentsatz, der beim ersten Durchgang von der Leber entfernt wurde. Zudem maßen sie in der Leber die Expression von INSR, dem Gen für den Insulinrezeptor, sowie von CEACAM1 und IDE, Proteinen, die an der zellulären Aufnahme beziehungsweise am Abbau von Insulin beteiligt sind.Die Zusammenhänge zwischen den Variablen wurden mittels Spearman-Korrelation analysiert, angegeben als rs. Dieser Index beschreibt, ob zwei Variablen dazu neigen, gemeinsam zu steigen oder zu fallen, beweist jedoch keine Ursache-Wirkungs-Beziehung. Um die Verteilung der hepatischen Extraktion zu beschreiben, ergänzten die Autoren die Daten um die Basiswerte von sechs weiteren Hunden aus einem früheren, gleichwertigen Protokoll.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis war eine große Variabilität bei der hepatischen Extraktion beim ersten Durchgang (First-Pass-Effekt). Bei den 12 Hunden entfernte die Leber zwischen 22,4 % und 77,2 % des Insulins, das sie über die Pfortader erhielt; der Mittelwert lag bei 50,4 ± 19,1 %. Unter Einbeziehung von sechs Hunden aus einem früheren Experiment betrug der Durchschnitt bei den 18 Tieren 53,4 % mit einer Standardabweichung von 16,5 Prozentpunkten. Einfach ausgedrückt: Gesunde Tiere konnten sehr unterschiedliche Mengen an Insulin eliminieren, ohne dabei manifeste glykämische Veränderungen zu zeigen.Eine höhere hepatische Extraktion war mit einer höheren Insulinsensitivität des gesamten Organismus assoziiert: rs = 0,74; P = 0,006. Der P-Wert gibt an, dass die beobachtete Assoziation nach dem von den Autoren gewählten statistischen Kriterium kaum mit dem Zufall allein vereinbar war. Eine höhere Extraktion war hingegen mit niedrigeren Nüchterninsulinwerten assoziiert: rs = –0,64; P = 0,03. Auch die Insulinsensitivität war invers mit dem

Nüchterninsulin assoziiert: rs = –0,67; P = 0,02.Nach Ausschluss von zwei Hunden mit besonders hohem Nüchterninsulinspiegel aus der Analyse blieben die Assoziationen bestehen und wurden sogar stärker: hepatische Extraktion und Insulinsensitivität rs = 0,82; P = 0,004; hepatische Extraktion und Nüchterninsulin rs = –0,78; P = 0,008. Diese Kontrolle verringert das Risiko, dass das Gesamtergebnis nur von zwei extremen Beobachtungen abhängt, beseitigt jedoch nicht die Einschränkung durch die geringe Stichprobengröße.Der Zusammenhang mit der Insulinsensitivität war vor allem mit der Reaktion der peripheren Gewebe, insbesondere der Muskeln und des Fettgewebes, verbunden. Die hepatische Extraktion war positiv mit der peripheren Sensitivität assoziiert, rs = 0,80; P = 0,002, jedoch nicht mit der Sensitivität der Leber bei der Unterdrückung der Glukoseproduktion, rs = 0,31; P = 0,33. Die hepatische Expression von INSR war positiv mit der Extraktion assoziiert, rs = 0,67; P = 0,02; CEACAM1 und IDE zeigten hingegen keine statistisch signifikanten Assoziationen.

5. INTERPRETATION

Die physiologische Bedeutung liegt darin, dass die Insulinkonzentration im Blut von zwei Prozessen abhängt: wie viel Insulin die Bauchspeicheldrüse freisetzt und wie viel davon, vor allem durch die Leber, abgebaut wird. Wenn die Leber einen geringeren Anteil des Hormons entfernt, kann eine größere Menge in den allgemeinen Blutkreislauf gelangen, auch ohne dass die Sekretion der Bauchspeicheldrüse proportional ansteigt.Das in der Studie direkt untersuchte Segment ist: individuelle Unterschiede bei der hepatischen Extraktion beim ersten Durchgang Unterschiede bei den Nüchtern-Insulinkonzentrationen und der Insulinsensitivität. Der positive Zusammenhang mit INSR ist biologisch damit vereinbar, dass der Insulinrezeptor an der Aufnahme des Hormons durch die Leberzellen beteiligt ist. Die Messung der Genexpression beweist jedoch nicht, dass der Rezeptor die Ursache für die beobachteten Unterschiede ist.Die Forschung stützt daher die Auffassung, dass die Clearance kein zweitrangiges Detail bei der Interpretation der Insulinämie ist. Sie beweist jedoch nicht, dass eine niedrige Clearance eine Insulinresistenz verursacht. Da es sich um eine Querschnittsstudie handelt, könnten beide Merkmale von anderen physiologischen oder metabolischen Faktoren abhängen. Zudem wurde die Extraktion bei gesunden Hunden gemessen und nicht bei Menschen mit Adipositas, Prädiabetes oder Diabetes.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste Bestätigung beim Menschen stammt aus einer Beobachtungsstudie an 470 hispanoamerikanischen Erwachsenen ohne klinisch manifesten Diabetes. Die metabolische Insulin-Clearance, gemessen mittels euglykämisch-hyperinsulinämischem Clamp, erwies sich als der quantitativ stärkste Bestimmungsfaktor für das Nüchterninsulin in einem Modell, das Insulinsensitivität, den Index der frühen Sekretion, BMI, Taillenumfang und Blutzuckerwerte berücksichtigte. Insgesamt erklärten die betrachteten Variablen 52 % der Variabilität des Nüchterninsulins. Dieses Ergebnis bestätigt die Aussage im Buch, dass ein hoher Insulinwert nicht automatisch mit einer pankreatischen Hypersekretion gleichzusetzen ist [1].Die im Buch postulierte individuelle Komponente wird durch eine Familienanalyse hispanoamerikanischer Kohorten gestützt. Die Insulin-Clearance zeigte Heritabilitätsschätzungen zwischen 0,35 und 0,73, abhängig von der Kohorte und der Messmethode. Einfach ausgedrückt: Ein relevanter Anteil der beobachteten Unterschiede zwischen Personen war mit genetischen Beiträgen vereinbar. Dies identifiziert zwar keine einzelnen verantwortlichen Gene und schließt Umwelteinflüsse nicht aus, macht es jedoch plausibel, dass die Clearance ein teilweise vererbbares physiologisches Merkmal ist [2].Eine dritte Studie untersuchte die Rolle veränderbarer metabolischer Faktoren, indem sie 10 gesunde Männer während einer gezielten Erhöhung des BMI um zwei Punkte, von 21,8 auf 23,8 kg/m², über einen Zeitraum von etwa viereinhalb Monaten beobachtete. Nach der Gewichtszunahme war das basale Insulin höher; die Schätzungen der Autoren deuteten darauf hin, dass die Verringerung der Clearance stärker zu dieser Veränderung beitrug als die erhöhte Sekretion. Nach Stimulation durch eine Mahlzeit, orale Glukose oder intravenöse Glukose war der Anstieg des Insulins auf die geringere Clearance zurückzuführen, während sich das C-Peptid

und die geschätzte Sekretion nicht signifikant veränderten. Obwohl es sich um eine sehr kleine Stichprobe handelt, die nur aus jungen Männern bestand, stützt die Studie die Annahme, dass sich die Variabilität der Clearance auch in Abhängigkeit von frühen metabolischen Veränderungen verändern kann [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine hinreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Belege identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.Es bestehen jedoch wichtige interpretative Einschränkungen. Die in Humanstudien angewandten Methoden schätzen häufig die metabolische Clearance von Insulin im gesamten Organismus, während die Originalstudie spezifisch die hepatische Extraktion beim ersten Durchgang misst. Zudem hängt die Clearance vom physiologischen Kontext ab: Fastenzustand, Nahrungsaufnahme, Insulinkonzentration, Körpergewicht und Grad der Insulinresistenz können sie beeinflussen. Aus diesem Grund erlauben die Ergebnisse weder, eine einzelne Nüchterninsulinmessung als Beweis für einen einzigen Mechanismus zu betrachten, noch eine universelle Kausalkette abzuleiten.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet die im Review behandelte Publikation von den unabhängigen Belegen, die ausgewählt wurden, da sie für die individuelle Variabilität der Insulin-Clearance und deren Zusammenhang mit der Insulinämie und dem Stoffwechselzustand relevant sind.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell am Tier, Querschnittsstudie	12 gesunde Hunde; Verteilung auf 18 erweitert mit früheren Daten	First-Pass-Extraktion der Leber von 22,4 % bis 77,2 %; höhere Extraktion assoziiert mit höherer Insulinsensitivität und niedrigerem Nüchterninsulin	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Physiologische Beobachtungsstudie	470 hispanisch-amerikanische Erwachsene ohne klinisch manifesten Diabetes	Die metabolische Clearance war im multivariaten Modell die quantitativ stärkste Determinante für das Nüchterninsulin	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Familiäre Beobachtungsstudie	Hispanisch-amerikanische Familienkohorten ohne Diabetes	Die Insulin-Clearance zeigte eine geschätzte Erblichkeit von 0,35 bis 0,73	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Nicht randomisierte longitudinale Interventionsstudie	10 gesunde Männer mit moderater Gewichtszunahme	Die Verringerung der Clearance trug zum Anstieg des basalen Insulins bei und erklärte den Anstieg des stimulierten Insulins	biologisch konsistente Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die untersuchte Studie dokumentiert eine große Variabilität bei der hepatischen Insulin-Extraktion (First-Pass-Effekt) bei gesunden Hunden. Eine höhere Extraktionsrate war mit einem niedrigeren Nüchterninsulinspiegel und einer höheren Insulinsensitivität assoziiert. Unabhängige Erkenntnisse beim Menschen bestätigen, dass die Clearance wesentlich zu den Unterschieden beim zirkulierenden Insulin beiträgt und durch erbliche sowie metabolische Faktoren beeinflusst werden kann.Die Argumentation des Buches ist daher moderat gestützt. Die Auffassung, dass das Plasma-Insulin nicht ausschließlich die pankreatische Sekretion widerspiegelt, ist gut belegt. Die Hypothese, dass eine verringerte Clearance regelmäßig der Insulinresistenz beim Menschen vorausgeht und diese verursacht, bedarf hingegen weiterer Validierung.

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] **Insulin Sensitivity and Insulin Clearance Are Heritable and Have Strong Genetic Correlation in Mexican Americans**
Goodarzi et al., 2014
Obesity
DOI: https://doi.org/10.1002/oby.20639

[3] **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