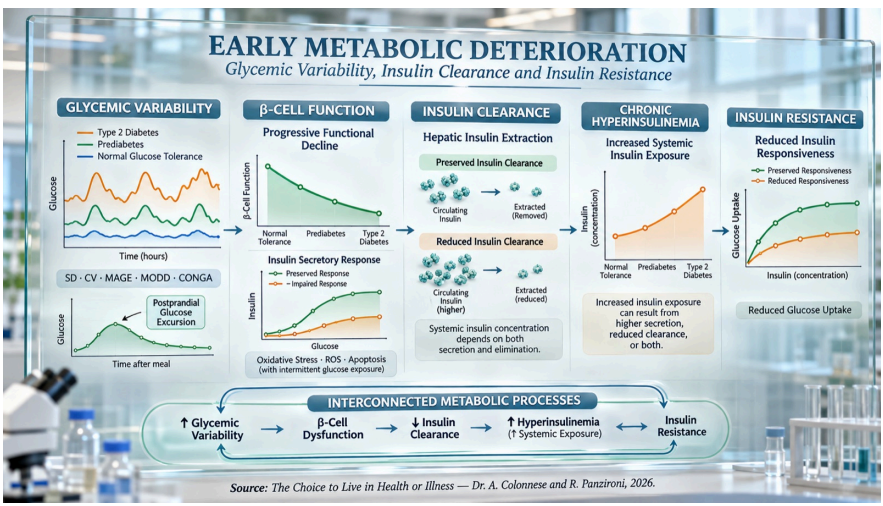


Die Wahl zu leben – in Gesundheit oder Krankheit
Von der glykämischen Variabilität zur Insulinresistenz
Der Teufelskreis der modernen degenerativen Erkrankungen
Dott. Armando Colonnese | Roberto Panzironi
LIFE Science Hub s.r.l. · ISBN 979-12-82692-06-9
DOI https://doi.org/10.68559/lsh.libro.3.de

Kapitel 3 – Glykämische Variabilität, β-Zell-Funktion, Clearance, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz



> *Hören Sie sich das Kapitel mit der Stimme des Autors an und treten Sie in den Dialog mit dem KI-Agenten*

Bevor offensichtliche glykämische Veränderungen oder eine Diabetes-Diagnose auftreten, kann sich das metabolische Gleichgewicht bereits auf viel subtilere Weise verändern. Der Blutzuckerspiegel stellt letztlich nur das Endergebnis eines

komplexen Regulationsnetzwerks dar, an dem die Insulinausschüttung, die Anpassungsfähigkeit der pankreatischen β-Zellen an die Anforderungen des Organismus, die Empfindlichkeit der Gewebe gegenüber Insulin sowie die Geschwindigkeit, mit der dieses Hormon aus dem Kreislauf entfernt wird, beteiligt sind. Um wirklich zu verstehen, wie sich Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und in der Folge der Verlust der glykämischen Kontrolle entwickeln, ist es daher notwendig, nicht nur zu betrachten, wie viel Glukose im Blut vorhanden ist, sondern auch, wie diese im Zeitverlauf schwankt und welche Mechanismen es dem Körper ermöglichen, sie innerhalb physiologischer Grenzen zu halten.

In dieser Perspektive gewinnen die glykämische Variabilität und die postprandialen Schwankungen an besonderer Bedeutung, da sie eine Verschlechterung der Stoffwechselregulation bereits frühzeitig aufzeigen können, selbst wenn die Durchschnittswerte noch scheinbar normal sind. Parallel dazu ist es von grundlegender Bedeutung, die Rolle der pankreatischen β-Zellen zu verstehen, deren Fähigkeit, die Insulinausschüttung an die Bedürfnisse des Organismus anzupassen, maßgeblich zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase beiträgt. Zu diesem Gleichgewicht trägt zudem die Insulin-Clearance bei, insbesondere die hepatische, welche die Menge des für das periphere Gewebe tatsächlich verfügbaren Hormons reguliert.

Zusammengenommen ermöglichen diese Prozesse es, eine vereinfachte Sichtweise zu überwinden, in der ein Anstieg des

Blutzuckerspiegels, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz als isolierte oder starr sequenzielle Ereignisse betrachtet werden. Vielmehr bilden sie voneinander abhängige Komponenten eines dynamischen Systems, in dem sich zunächst kompensatorische Veränderungen schrittweise in Mechanismen verwandeln können, die die metabolische Verschlechterung vorantreiben. Die folgenden Abschnitte analysieren daher diese Progression, ausgehend von den Blutzuckerschwankungen über die Funktion der β-Zellen und die Insulin-Clearance bis hin zur bidirektionalen Beziehung zwischen Hyperinsulinämie und Insulinresistenz.

3.1 – Die glykämische Variabilität

Die glykämische Variabilität beschreibt die Gesamtheit der Schwankungen der Glukosekonzentration im Blut, die im Laufe des Tages und zwischen verschiedenen Tagen auftreten. Im Gegensatz zum durchschnittlichen Blutzuckerspiegel oder dem glykierten Hämoglobin (HbA1c), die eine Momentaufnahme der Stoffwechselkontrolle über einen längeren Zeitraum liefern, gibt die glykämische Variabilität Aufschluss darüber, wie stabil oder instabil der Glukoseverlauf im Alltag ist. Zwei Personen können denselben HbA1c-Wert aufweisen, aber grundlegend unterschiedliche glykämische Profile haben: eine Person mit relativ konstanten Werten und eine andere, die durch ständige hyperglykämische Spitzen und nachfolgende schnelle Abfälle des Blutzuckerspiegels gekennzeichnet ist. Dieser Unterschied, der allein durch den HbA1c-Wert nicht er-

kennbar ist, wird heute als immer wichtiger erachtet, da er Aspekte der Stoffwechselregulation erfasst, die herkömmlichen Laborindikatoren entgehen **(Færch et al., 2018)**[1]; **(Rodbard, 2018)**[10].

Eine gewisse Schwankung des Blutzuckerspiegels stellt von Natur aus ein physiologisches Phänomen dar. Nach jeder Mahlzeit steigt der Glukosespiegel tendenziell an, was die Insulinausschüttung stimuliert, um dann allmählich wieder auf die Ausgangswerte zurückzukehren. Bei stoffwechselgesunden Menschen erfolgt dieser Prozess mit großer Präzision dank der effizienten Koordination zwischen Insulinausschüttung, Gewebesensitivität gegenüber Insulin und der hepatischen Glukoseproduktion. Wenn diese Mechanismen an Effizienz verlieren, werden die Schwankungen zunehmend größer und lang anhaltender, was bereits in den Phasen vor einem manifesten Diabetes auftritt **(Wang et al., 2012)**[2]; **(Chen et al., 2013)**[9].

Moderne Technologien zur kontinuierlichen Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring, CGM) haben die Erforschung dieses Phänomens revolutioniert. Im Gegensatz zu herkömmlichen punktuellen Blutzuckermessungen zeichnet das CGM Hunderte von Werten innerhalb von vierundzwanzig Stunden auf, was es ermöglicht, das gesamte tägliche glykämische Profil zu beobachten, Spitzen nach den Mahlzeiten, etwaige Hypoglykämien, nächtliche Schwankungen und deren Wiederholbarkeit an den Folgetagen zu identifizieren. Aus diesen Aufzeichnungen werden zahlreiche mathematische Para-

meter abgeleitet, darunter die Standardabweichung (SD), die misst, wie stark die Werte vom Mittelwert abweichen; der Variationskoeffizient (CV), der diese Streuung ins Verhältnis zum durchschnittlichen Blutzuckerspiegel setzt; die Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE), die das Ausmaß der wichtigsten glykämischen Schwankungen quantifiziert; der MODD, der die Variabilität zwischen aufeinanderfolgenden Tagen bewertet, sowie weitere Indizes wie CONGA und HBGI, von denen jeder spezifische Aspekte der glykämischen Stabilität beschreiben kann **(Færch et al., 2018)**[1]; **(Rodbard, 2018)**[10]**.**

Die Bedeutung der glykämischen Variabilität wird deutlich, wenn man betrachtet, wie sie sich entlang des gesamten metabolischen Kontinuums entwickelt. In einer Studie an 162 Probanden, die drei Tage lang kontinuierlich mittels CGM überwacht wurden, konnte gezeigt werden, dass die glykämischen Schwankungen progressiv zunehmen, wenn man von einer normalen Glukosetoleranz über eine gestörte Glukoseregulation bis hin zu einem neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes übergeht. Bereits bei Personen mit Prädiabetes waren die Standardabweichung, die maximale Amplitude der glykämischen Schwankungen und der MAGE-Wert im Vergleich zu normoglykämischen Individuen signifikant erhöht, während diese Veränderungen bei Patienten mit Diabetes noch ausgeprägter waren und mit stärkeren postprandialen Schwankungen, höheren nächtlichen Blutzuckerwerten und einer größeren Variabilität zwischen aufeinanderfolgenden Tagen einhergingen. Die Studie verdeutlichte zudem starke Korrelationen zwischen

den verschiedenen Variabilitätsmetriken, was darauf hindeutet, dass sie unterschiedliche Manifestationen desselben fortschreitenden Verfalls der Stoffwechselkontrolle darstellen **(Wang et al., 2012)**[2].

Dieser Verlauf scheint eng mit der Verschlechterung der Funktion der pankreatischen β-Zellen verbunden zu sein. Einige Forscher untersuchten 220 Probanden, die das gesamte Spektrum der Glukosetoleranz abdeckten, von der Normoglykämie bis zum manifesten Diabetes, und zeigten, dass alle Indizes der glykämischen Variabilität parallel zur Verringerung des oralen Dispositionsindex ansteigen – einem Parameter, der die Sekretionskapazität der β-Zellen und die Insulinsensitivität integriert. Mit anderen Worten: Je mehr die Bauchspeicheldrüse die Fähigkeit verliert, die Insulinresistenz zu kompensieren, desto ausgeprägter werden die glykämischen Schwankungen. Alle Variabilitätsindizes, einschließlich SD, MAGE, MODD, CONGA und HBGI, zeigten eine signifikante inverse Korrelation mit dem oralen Dispositionsindex, was darauf hindeutet, dass der Verlust der β-Zell-Funktion einer der Haupttreiber der zunehmenden glykämischen Instabilität ist **(Chen et al., 2013)**[9].

Die Schwankungen des Blutzuckerspiegels stellen jedoch nicht nur eine Folge der metabolischen Verschlechterung dar, sondern scheinen deren Auftreten auch vorauszusagen. Die prospektive AEGIS-Studie begleitete über sechs Jahre 497 anfangs nicht-diabetische Probanden und zeigte, dass diejenigen, die später einen Diabetes entwickelten, bereits zum Zeitpunkt

der Aufnahme eine höhere glykämische Variabilität aufwiesen als die Teilnehmer, die normoglykämisch blieben. Von allen analysierten Metriken erwies sich die Standardabweichung als der beste Prädiktor für das zukünftige Auftreten der Krankheit. Auch der Variationskoeffizient und der MAGE-Wert waren signifikant mit der zukünftigen Diabetesentwicklung assoziiert, was darauf hindeutet, dass die glykämische Instabilität ein sehr frühes Signal für den Verlust der Glukosehomöostase darstellen kann **(Rodríguez García et al., 2025)**[6].

Das Interesse an der glykämischen Variabilität rührt auch daher, dass sie eigene biologische Effekte ausüben könnte, die unabhängig vom einfachen durchschnittlichen Blutzuckerspiegel sind. Verschiedene experimentelle Studien legen nahe, dass der ständige Wechsel zwischen hyperglykämischen Spitzen und abrupten Abfällen des Blutzuckerspiegels eine stärkere Produktion reaktiver Sauerstoffspezies begünstigt als eine stabile Hyperglykämie, was oxidativen Stress, endotheliale Dysfunktion, die Aktivierung entzündlicher Prozesse und Veränderungen der Thrombozytenaktivität fördert. Parallel dazu führen hypoglykämische Episoden zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Freisetzung von Katecholaminen, erhöhter Herzarbeit und Zunahme der systemischen Entzündung. Obwohl der unabhängige Beitrag der glykämischen Variabilität im Vergleich zum durchschnittlichen Blutzuckerspiegel weiterhin Gegenstand der Forschung ist, legt die Gesamtheit der Erkenntnisse nahe, dass die Begrenzung dieser

Schwankungen ein zusätzliches Ziel der Stoffwechselkontrolle darstellen könnte **(Suh und Kim, 2015)[7]**; **(Zhou et al., 2020)[8]**.

Im Einklang mit diesen Mechanismen haben zahlreiche Beobachtungsstudien eine hohe glykämische Variabilität mit einem höheren Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen in Verbindung gebracht. Größere Schwankungen korrelieren mit dem Fortschreiten der diabetischen Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie (die wichtigsten mit der diabetischen Erkrankung verbundenen Pathologien) sowie mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose, erhöhter arterieller Steifigkeit, karotiden Remodellierungsprozessen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall und einer erhöhten Gesamtmortalität. Darüber hinaus stellt die glykämische Variabilität einen der besten Prädiktoren für das Risiko schwerer Hypoglykämien dar, oft besser als der HbA1c-Wert allein, was bestätigt, dass die Stoffwechselkontrolle nicht ausschließlich vom Durchschnittswert des Blutzuckers abhängt, sondern auch von dessen Stabilität im Zeitverlauf **(Gerich, 2007)[3]**; **(Suh und Kim, 2015)[7]**; **(Zhou et al., 2020)[8]**.

Besonders interessant ist der Beitrag der postprandialen glykämischen Schwankungen. Bei der Analyse der Daten der ADAG-Studie wurde beobachtet, dass bei Personen ohne Diabetes der Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten die wichtigste glykämische Determinante des HbA1c darstellt, während beim Typ-2-Diabetes der präprandiale und der postprandiale Blutzuckerspiegel nahezu gleichermaßen zur gesamten glykämischen Kontrolle beitragen. Zudem nimmt das Gewicht der

glykämischen Faktoren bei der Bestimmung des HbA1c mit der Verschlechterung der Stoffwechsellage progressiv zu, während bei normoglykämischen Personen ein relevanter Anteil der HbA1c-Variabilität weiterhin von biologischen Faktoren abhängt, die nicht direkt mit den Glukosespiegeln korrelieren **(Færch et al., 2018)**[1]. Ähnlich unterstreicht eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2007, wie postprandiale Blutzuckerspitzen die vorherrschende Komponente der täglichen glykämischen Variabilität darstellen und wie deren Überwachung klinisch relevante Informationen liefern kann, die allein durch den Nüchternblutzucker oder den HbA1c-Wert nicht zu gewinnen sind **(Gerich, 2007)**[3].

Diese Erkenntnisse haben die Entwicklung von Ernährungsstrategien gefördert, die speziell darauf ausgerichtet sind, Blutzuckerschwankungen zu reduzieren. Eine randomisierte Crossover-Studie an jungen, gesunden Frauen hat gezeigt, dass die Aufteilung der Kohlenhydratzufuhr auf fünf kleine Mahlzeiten pro Tag, die stets nach Gemüse und Proteinen verzehrt werden, den MAGE-Wert, die postprandialen Blutzuckerspitzen, die inkrementelle Fläche unter der Blutzuckerkurve sowie die Zeit über 140,4 mg/dL im Vergleich zum herkömmlichen Schema mit drei Mahlzeiten signifikant reduziert. Zu den möglichen Mechanismen gehören die Verringerung der glykämischen Last jeder Mahlzeit, die durch Ballaststoffe induzierte Verlangsamung der Magenentleerung, eine stärkere Inkretin-Sekretion sowie der sogenannte „Second-

Meal-Effekt“, der die Insulinantwort auf nachfolgende Mahlzeiten verbessert **(Higuchi et al., 2025)**[4].

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. In einer zwölfwöchigen randomisierten klinischen Studie konnten Forscher nachweisen, dass eine Ernährung, die reich an Lebensmitteln mit langsam verdaulicher Stärke ist, den MAGE-Wert, die Standardabweichung, den Variationskoeffizienten, den CONGA-Wert und den MODD-Wert im Vergleich zu einer Ernährung mit schnell verdaulicher Stärke signifikant senkt. Die Intervention war mit einer hohen Adhärenz von 96 % verbunden und zeigte eine Tendenz zu einer besseren HbA1c-Kontrolle, was darauf hindeutet, dass einfache Änderungen in der Qualität der Kohlenhydrate konkret zur Stabilisierung des Blutzuckerprofils beitragen können, ohne dass komplexe Eingriffe erforderlich sind **(Chisbert et al., 2025)**[5].

Zusammengenommen verdeutlichen diese Belege, dass sich die moderne Bewertung des Glukosestoffwechsels nicht mehr nur auf den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel beschränken darf. Das Verständnis darüber, wie stark der Glukosespiegel im Tagesverlauf schwankt, ermöglicht es, eine Verschlechterung der β-Zell-Funktion frühzeitig zu erkennen, Personen mit einem höheren Diabetesrisiko zu identifizieren, das Komplikationsrisiko einzuschätzen und die Wirksamkeit von Ernährungs- und Therapieinterventionen präziser zu überwachen. Die Überwachung der glykämischen Variabilität ersetzt daher nicht die Nüchternblutzuckeranalyse oder den HbA1c-

Wert, sondern ergänzt diese und bietet ein wesentlich dynamischeres und physiologisch genaueres Bild der Stoffwechselkontrolle.

3.1.1 – Die postprandiale glykämische Variabilität

Während die glykämische Variabilität die Schwankungen des Glukosespiegels im Tagesverlauf beschreibt, stellt ihre postprandiale Komponente wahrscheinlich die früheste Manifestation von Störungen des Glukosestoffwechsels dar. Nach einer Mahlzeit ist der Organismus gefordert, eine komplexe physiologische Reaktion zu koordinieren, die die Magenentleerung, die intestinale Glukoseaufnahme, die Inkretin-Sekretion, die rasche Insulinfreisetzung durch die pankreatischen β-Zellen, die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion sowie die periphere Glukoseaufnahme durch Muskel- und Fettgewebe umfasst. Wenn auch nur einer dieser Mechanismen an Effizienz verliert, ist die erste beobachtbare Konsequenz häufig ein übermäßiger Blutzuckeranstieg nach der Mahlzeit, während der Nüchternblutzucker noch völlig normal sein kann **(Tfayli et al., 2011)**[11]; **(Giosuè et al., 2026)**[16].

In den letzten Jahren ist das Interesse an der Glukosekonzentration, die eine Stunde nach einer oralen Glukosetoleranzprüfung (OGTT) gemessen wird, gestiegen. Traditionell wird der Test ausschließlich unter Berücksichtigung des Nüchternblutzuckers und des Wertes nach zwei Stunden interpretiert; zahlreiche Belege zeigen jedoch, dass dieser Ansatz Gefahr läuft, einen signifikanten Anteil an Personen zu übersehen,

die zwar nach konventionellen Diagnosekriterien noch normoglykämisch sind, aber bereits wichtige Stoffwechselstörungen aufweisen. Insbesondere identifiziert ein Blutzuckerspiegel von 155 mg/dL oder mehr nach einer Stunde eine Untergruppe mit einem deutlich höheren Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes, was darauf hindeutet, dass die pathophysiologischen Veränderungen bereits lange vor dem Auftreten eines nach traditionellen Kriterien diagnostizierten Prädiabetes begonnen haben **(Jagannathan et al., 2016)**[13]; **(Nie et al., 2025)**[15].

Der erste betroffene Mechanismus scheint der fortschreitende Verlust der Funktionsfähigkeit der pankreatischen β-Zellen zu sein. In einer Studie aus dem Jahr 2011 an übergewichtigen und adipösen, nicht-diabetischen jungen Menschen wurde gezeigt, dass Probanden mit einem Blutzuckerspiegel von über 155 mg/dL nach einer Stunde einen signifikant niedrigeren Dispositionsindex aufwiesen als Gleichaltrige mit niedrigeren Werten, unabhängig von der Klassifizierung der Glukosetoleranz. Der Dispositionsindex, der die Insulinsekretion mit der Insulinsensitivität integriert, erwies sich zudem als der wichtigste Bestimmungsfaktor für den Blutzuckerspiegel nach einer Stunde und erklärte etwa ein Fünftel der Variabilität. Dies bedeutet, dass ein übermäßiger postprandialer Blutzuckeranstieg bereits eine reduzierte Fähigkeit der β-Zellen widerspiegelt, den Insulinbedarf angemessen zu kompensieren, selbst wenn der Nüchternblutzucker und der Wert nach zwei Stunden noch im Normalbereich liegen **(Tfayli et al., 2011)**[11].

Diese Beobachtungen wurden in verschiedenen Populationen bestätigt. Forscher verglichen Personen mit normaler Glukosetoleranz, aber erhöhtem Blutzuckerspiegel nach einer Stunde, mit Personen mit normalem Ein-Stunden-Blutzucker sowie mit Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IGT). Obwohl die Insulinsensitivität zwischen den beiden normoglykämischen Gruppen im Wesentlichen vergleichbar war, waren die Indizes für die β-Zell-Funktion, wie der orale Dispositionsindex und der ISSI-2, bei den Probanden mit erhöhtem Ein-Stunden-Blutzucker signifikant reduziert und erreichten Werte, die praktisch identisch mit denen bei IGT-Patienten waren. Mit anderen Worten: Diagnostisch scheinbar gesunde Personen wiesen bereits eine Pankreasfunktion auf, die der von als prädiabetisch eingestuften Patienten entsprach **(Oh et al., 2015)**[12].

Eine Studie aus der klinischen Praxis hat dieses Konzept weiter gestärkt. Forscher beobachteten, dass Probanden mit normaler Glukosetoleranz, aber einem Blutzuckerspiegel von über 155 mg/dL nach einer Stunde, eine signifikante Verringerung der Insulinsensitivität und eine Beeinträchtigung der β-Zell-Funktion zeigten, die denen bei Personen mit Prädiabetes völlig ähnelten. Die Autoren betonen, dass etwa 40 % der Personen, die später einen Diabetes entwickeln, anfangs eine normale Glukosetoleranz nach konventionellen Kriterien aufweisen und dass die einfache Einführung des Ein-Stunden-Blutzuckerwerts in die Interpretation des OGTT es ermöglichen würde, viele dieser Personen frühzeitig zu identifizieren und die

Möglichkeit zu bieten, einzugreifen, solange der Stoffwechselschaden noch reversibel ist **(Jagannathan et al., 2016)**[13].

Noch solidere Belege stammen aus einer Beobachtungsstudie mit über 9.400 Personen mit Diabetesrisiko. Forscher zeigten, dass fast 40 % der als normaltolerant eingestuften Probanden in Wirklichkeit einen Blutzuckerspiegel von über 155 mg/dL nach einer Stunde aufwiesen. In dieser Population war die β-Zell-Funktion um mehr als 50 % reduziert, während die Abnahme der Insulinsensitivität relativ geringer ausfiel. Die frühe Insulinsekretion zeigte eine deutliche Beeinträchtigung, und die Blutzucker- sowie Insulinkurven waren überraschend ähnlich denen von Personen mit gestörtem Nüchternblutzucker. Diese Daten legen nahe, dass der Verlust der β-Zell-Funktion zumindest in den frühen Stadien der Erkrankung ein dominierendes Ereignis gegenüber dem Einsetzen einer ausgeprägten Insulinresistenz darstellen kann, was den postprandialen Blutzuckerspiegel zu einem äußerst sensiblen Indikator für eine frühe Stoffwechselverschlechterung macht **(Nie et al., 2025)**[15].

Die Bedeutung der postprandialen Blutzuckerantwort wird durch moderne Technologien zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) weiter bestätigt. Unter Verwendung von CGM identifizierte eine Studie aus dem Jahr 2026 drei verschiedene Profile der Blutzuckerantwort nach einer standardisierten Mahlzeit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Gruppe mit den höchsten Blutzuckerspitzen und der langsamsten Normalisierung des Blutzuckers wies gleichzeitig eine reduzierte β-Zell-

Funktion und eine stärkere Insulinresistenz auf. Im Gegensatz dazu zeigten Probanden mit einer effektiveren frühen Insulinantwort einen schnelleren Anstieg und Abfall des Blutzuckers, eine geringere Blutzuckerspitze und eine bessere Pankreasfunktion. Ein besonders interessanter Aspekt ist, dass diese unterschiedlichen Profile nicht durch gängige klinische Merkmale wie Alter, Body-Mass-Index oder Krankheitsdauer erkennbar waren, sondern erst durch die Analyse der Dynamik des postprandialen Blutzuckers deutlich wurden. Dies deutet darauf hin, dass die mittels CGM gewonnenen Blutzuckerkurven nicht nur eine Aufzeichnung der Glukosewerte darstellen, sondern eine echte „Stoffwechselsignatur" bilden, die in der Lage ist, die unterschiedlichen zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen widerzuspiegeln und immer stärker personalisierte Therapiestrategien zu steuern **(Giosuè et al., 2026)**[16].

Die klinische Bedeutung postprandialer Schwankungen wird zudem durch eine Studie aus dem Jahr 2018 bestätigt, in der Daten aus fünf anderen klinischen Phase-III-Studien zusammengeführt wurden. Die Autoren beobachteten, dass die tägliche glykämische Variabilität, deren Hauptbestandteil die postprandialen Ausschläge darstellen, die wichtigste Determinante sowohl für das glykierte Hämoglobin als auch für den durchschnittlichen täglichen Blutzuckerspiegel ist – unabhängig von der Art des Diabetes und dem gewählten Therapieschema. Darüber hinaus war die Verringerung der täglichen Variabilität mit einer besseren Stoffwechselkontrolle und ei-

nem geringeren Hypoglykämierisiko verbunden, was darauf hindeutet, dass die Stabilisierung der Blutzuckerschwankungen nach den Mahlzeiten nicht nur ein physiologisches Ziel, sondern auch ein wichtiges therapeutisches Ziel darstellt **(Luo et al., 2018)**[14].

Zusammengenommen verändern diese Erkenntnisse die Art und Weise, wie der postprandiale Blutzuckerspiegel interpretiert wird, grundlegend. Er ist weit mehr als ein einfacher Messwert nach einer Mahlzeit oder während eines oralen Glukosetoleranztests; er stellt ein privilegiertes Fenster dar, durch das die allerersten Veränderungen der Stoffwechselphysiologie beobachtet werden können. Der Anstieg des Blutzuckerspiegels nach einer Stunde spiegelt in der Tat den fortschreitenden Verlust der Fähigkeit der β-Zellen wider, zeitnah auf den Glukosereiz zu reagieren, sowie den zunehmenden Beitrag der Insulinresistenz. Die Bewertung der postprandialen glykämischen Variabilität ermöglicht es daher, Personen zu identifizieren, die zwar nach traditionellen diagnostischen Kriterien noch normoglykämisch sind, aber bereits einen tiefgreifend veränderten Stoffwechsel aufweisen und ein signifikant erhöhtes Risiko haben, in den Folgejahren an Typ-2-Diabetes und dessen Komplikationen zu erkranken **(Tfayli et al., 2011)**[11]; **(Oh et al., 2015)**[12]; **(Jagannathan et al., 2016)**[13]; **(Nie et al., 2025)**[15].

3.2 – Blutzuckerspiegel und Funktion der β-Zellen

Der Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerspiegel und der Funktion der pankreatischen β-Zellen lässt sich nicht allein durch die Schwellenwerte erklären, die zur Diagnose von Prädiabetes und Diabetes herangezogen werden. Der Blutzuckerspiegel steigt nämlich nicht plötzlich an, sobald ein bestimmter Wert überschritten wird, sondern verändert sich tendenziell schrittweise, während die für seine Kontrolle zuständigen Systeme an Effizienz verlieren. Die β-Zellen spielen bei diesem Gleichgewicht eine zentrale Rolle: Sie registrieren den Anstieg des Glukosespiegels und regulieren die Insulinausschüttung, damit die hepatische Glukoseproduktion begrenzt wird und die zirkulierende Glukose von den Geweben aufgenommen werden kann. Solange diese Reaktion angemessen bleibt, kann der Blutzuckerspiegel auch bei bestehender Insulinresistenz innerhalb scheinbar normaler Grenzen gehalten werden.

Wenn die Insulinausschüttung jedoch nicht mehr dem metabolischen Bedarf entspricht, beginnen die Blutzuckerwerte zu steigen, zunächst nur leicht und später bis hin zum Auftreten von Diabetes.

Um die Funktion der β-Zellen korrekt zu beurteilen, reicht es nicht aus, die absolute Menge des im Blut vorhandenen Insulins zu betrachten. Eine insulinresistente Person kann deutlich mehr Insulin produzieren als eine insulinempfindliche Person und dennoch eine im Verhältnis zum eigenen Bedarf unzureichende pankreatische Reaktion aufweisen. Die Insulin-

ausschüttung muss daher im Verhältnis zum glykämischen Reiz und zur Insulinsensitivität interpretiert werden. Zu diesem Zweck werden Parameter wie der Dispositionsindex verwendet, der die Fähigkeit der Bauchspeicheldrüse beschreibt, die Insulinresistenz zu kompensieren. Eine Verringerung dieses Wertes zeigt an, dass die β-Zellen die Sekretion nicht mehr ausreichend steigern können, selbst wenn die Insulinämie (die Konzentration des zu einem bestimmten Zeitpunkt im Blut vorhandenen Insulins) noch erhöht erscheint.

Die „San Antonio"-Stoffwechselstudie hat deutlich gezeigt, dass die Verschlechterung der β-Zell-Funktion das gesamte Spektrum der Glukosetoleranz durchläuft. Bei der Analyse von normotoleranten Personen, Menschen mit eingeschränkter Glukosetoleranz und Patienten mit Typ-2-Diabetes beobachteten die Forscher eine progressive inverse Beziehung zwischen dem Zweistunden-Blutzuckerwert und der Pankreasfunktion. Der Rückgang war bereits bei Personen mit formal normalen Blutzuckerwerten erkennbar: Zweistunden-Werte zwischen 101 und 119 mg/dL waren mit einer geringeren β-Zell-Funktion assoziiert als niedrigere Werte, wobei sich die Funktion bei Werten zwischen 121 und 139 mg/dL weiter verschlechterte. Die Beeinträchtigung setzte sich dann bei der Glukoseintoleranz fort und erreichte beim manifesten Diabetes ihren schwersten Grad **(Gastaldelli et al., 2004)**[17].

Eine normale Glukosetoleranz stellt daher keinen metabolisch einheitlichen Zustand dar. Zwei Personen mit einem Blutzuckerspiegel unterhalb der diagnostischen Schwelle können

über sehr unterschiedliche β-Zell-Reserven verfügen. Die eine Person kann schnell auf den Glukosereiz reagieren, während die andere bereits einen signifikanten Teil ihrer Kompensationsfähigkeit verloren haben könnte. Der Blutzuckerspiegel wird zwar noch als normal eingestuft, aber die Bauchspeicheldrüse ist möglicherweise gezwungen, unter weniger günstigen Bedingungen und mit zunehmend reduzierten Anpassungsspielräumen zu arbeiten.

Diese pathophysiologische Kontinuität wurde auch bei fettleibigen jungen Menschen beobachtet. Bei 407 Kindern und Jugendlichen mit normaler Glukosetoleranz ging der Anstieg des Zweistunden-Blutzuckerspiegels von Werten unter 100 mg/dL auf Werte zwischen 120 und 139 mg/dL mit einer ausgeprägteren frühen glykämischen Reaktion einher. In den ersten dreißig Minuten des OGTT stieg die Insulinausschüttung jedoch nicht proportional an. Dies führte zu einer fortschreitenden Verringerung des insulinogenen Index (ein Maß für die Fähigkeit der Bauchspeicheldrüse, die Insulinausschüttung als Reaktion auf einen steigenden Blutzuckerspiegel zu erhöhen), was auch dann feststellbar war, wenn die Teilnehmer bei gleicher Insulinsensitivität verglichen wurden. Dies deutete darauf hin, dass die Beeinträchtigung der β-Zell-Reaktion nicht einfach eine Folge der Insulinresistenz war, sondern eine funktionelle Veränderung, die bereits innerhalb des Bereichs der Normoglykämie erkennbar ist **(Yeckel et al., 2005)[18].**

Die frühe Phase der Insulinausschüttung ist besonders wichtig, da sie den Anstieg des Blutzuckerspiegels unmittelbar

nach dem Eintritt von Glukose in den Kreislauf begrenzt. Eine schnelle Insulinfreisetzung trägt dazu bei, die hepatische Glukoseproduktion zu unterdrücken und bereitet die peripheren Gewebe darauf vor, die aus der Mahlzeit stammende Glukose zu verwerten. Wenn diese Reaktion schwach oder verzögert ausfällt, steigt der Blutzuckerspiegel schneller an. Die Bauchspeicheldrüse kann versuchen, dies durch eine verlängerte Sekretion zu kompensieren, aber die späte Reaktion kann den anfänglichen Anstieg nicht immer vollständig korrigieren.

Der Zusammenhang zwischen dem Nüchternblutzucker und der Pankreasfunktion bestätigt dieses Phänomen. Bei 531 nicht-diabetischen japanischen und mexikanisch-amerikanischen Probanden wurde die Insulinausschüttung anhand des C-Peptids (ein Indikator für die pankreatische Insulinproduktion) bewertet, wodurch der Einfluss der hepatischen Insulin-Clearance reduziert wurde. Bei den Teilnehmern mit normaler Glukosetoleranz nahm der Dispositionsindex mit steigendem Nüchternblutzucker zwischen 70 und 125 mg/dL exponentiell ab. Jeder Anstieg um 28 mg/dL war mit einer Verringerung der um die Insulinresistenz korrigierten β-Zell-Funktion um 63 % verbunden. Die Verschlechterung betraf vor allem die Sekretion in den ersten dreißig Minuten, während die späte Phase keine signifikante Beziehung zum basalen Blutzuckerspiegel aufwies **(Abdul-Ghani et al., 2008)**[19].

Selbst scheinbar geringfügige Blutzuckerschwankungen können daher weitaus umfassendere funktionelle Veränderungen widerspiegeln. Der Blutzuckerspiegel stellt das Ender-

gebnis des Zusammenspiels von hepatischer Produktion, peripherer Verwertung, Insulinausschüttung, Insulinsensitivität und anderen Regulationsmechanismen dar. Wenn er zu steigen beginnt, auch wenn er noch im nicht-diabetischen Bereich liegt, kann dies darauf hindeuten, dass ein Teil der pankreatischen Reserve bereits verloren gegangen ist.

Eine Studie an 527 Probanden mit Normoglykämie und normaler Glukosetoleranz dokumentierte bei einem Teil der Teilnehmer eine Verringerung der β-Zell-Funktion um bis zu etwa 40 %. Die Beeinträchtigung war mit dem Alter, dem Körpergewicht, dem BMI (einem Parameter, der Gewicht und Körpergröße in Beziehung setzt), dem viszeralen Fett, dem Taillenumfang, den Triglyzeriden und dem Cholesterin assoziiert. Auch der Blutzuckerspiegel während des OGTT korrelierte invers mit der Pankreasfunktion. Das Produkt aus Nüchternblutzucker und dem Blutzuckerwert nach einer Stunde zeigte die beste Fähigkeit, die β-Zell-Dysfunktion zu identifizieren, während ein Blutzuckerspiegel nach einer Stunde von über 110 mg/dL mit einer fast siebenmal höheren Wahrscheinlichkeit für eine funktionelle Beeinträchtigung verbunden war **(Vilchis-Flores et al., 2019)[20].**

Die Anfälligkeit der β-Zellen ist somit in einen Kontext eingebettet, in dem Alter, Adipositas, Lipidprofil und Nährstoffbelastung interagieren. Die Ansammlung von viszeralem Fett erhöht den Insulinbedarf und geht mit einem weniger günstigen metabolischen Umfeld einher, während eine übermäßige Energiezufuhr die Bauchspeicheldrüse einer dauerhaften Stimu-

lation aussetzen kann. Diese Beobachtungsdaten beweisen nicht zwangsläufig einen direkten Kausalzusammenhang, zeigen aber, dass der Verlust der pankreatischen Effizienz bereits lange vor der Diagnose vorhanden sein kann.

Das Gewicht der β-Zell-Dysfunktion erscheint besonders deutlich bei Bevölkerungsgruppen indisch-asiatischer Herkunft, bei denen Diabetes bereits in jungen Jahren und bei relativ geringem Adipositasgrad auftreten kann. In einer Studie an 1.264 Probanden ohne bekannten Diabetes war der orale Dispositionsindex bei isolierter Nüchternhyperglykämie um 38 % und bei isolierter Glukoseintoleranz um 32 % im Vergleich zur normalen Toleranz reduziert. Die Veränderungen der Insulinresistenz waren hingegen moderater. Auch nach Korrektur für Alter, Geschlecht, BMI, Taillenumfang und familiäre Vorbelastung blieb die β-Zell-Funktion der Parameter, der am stärksten mit der leichten Dysglykämie assoziiert war **(Staimez et al., 2013)**[21].

Ähnliche Ergebnisse wurden bei jungen indisch-asiatischen Menschen mit Prädiabetes oder früh einsetzendem Typ-2-Diabetes erzielt. Bei diabetischen Patienten war der orale Dispositionsindex fast zehnmal niedriger als bei den normotoleranten Kontrollpersonen. Beim Prädiabetes trugen sowohl die verringerte Insulinsensitivität als auch die pankreatische Beeinträchtigung bei; beim manifesten Diabetes hingegen behielt nur die β-Zell-Funktion eine signifikante unabhängige Assoziation bei **(Mohan et al., 2013)**[22].

Die Insulinresistenz spielt natürlich weiterhin eine wichtige Rolle, da sie die Menge an Insulin erhöht, die für die gleiche biologische Reaktion erforderlich ist, und somit die Arbeit der Bauchspeicheldrüse steigert. Sie führt jedoch nicht zwangsläufig zur Hyperglykämie. Viele Menschen bleiben normoglykämisch, weil die β-Zellen die Sekretion ausreichend steigern können. Das Fortschreiten in Richtung Diabetes hängt in hohem Maße von der Fähigkeit ab, diese Kompensation über die Zeit aufrechtzuerhalten.

Diese Interpretation wurde in einer Längsschnittstudie an 302 normoglykämischen Frauen drei Monate nach der Entbindung bestätigt. In den folgenden fünf Jahren entwickelten 89 von ihnen einen Prädiabetes oder Diabetes. Diese Frauen wiesen anfangs eine höhere Adipositas, Insulinresistenz und eine bereits reduzierte Pankreasfunktion auf, aber der wichtigste Prädiktor für das Fortschreiten war die kontinuierliche Verschlechterung des ISSI-2, eines Index, der die Insulinausschüttung und die Insulinsensitivität integriert. Sein prädiktiver Beitrag war weitaus höher als der des HOMA-IR, des Matsuda-Index, des BMI und des Taillenumfangs **(Retnakaran et al., 2023)**[23].

Die Debatte über die anfängliche Abfolge der Ereignisse ist noch offen. Das traditionelle Modell betrachtet die Hyperinsulinämie als kompensatorische Reaktion auf die Insulinresistenz, gefolgt von einem fortschreitenden Versagen der β-Zellen. Eine alternative Hypothese schlägt hingegen vor, dass eine übermäßige Insulinausschüttung anfänglich zur Entwicklung

der Resistenz beitragen könnte. Durch die Untersuchung klinischer, genetischer, experimenteller und pharmakologischer Studien kam eine Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass die verfügbaren Belege überwiegend für das Vorliegen einer frühen β-Zell-Dysfunktion als Hauptdeterminante der Dysglykämie sprechen, wobei eine mögliche Heterogenität zwischen Individuen und klinischen Untergruppen anerkannt wird **(Esser et al., 2020)**[24].

Insgesamt wird der Anstieg des Blutzuckerspiegels dann offensichtlich, wenn die Insulinausschüttung nicht mehr dem metabolischen Bedarf entspricht. Der Blutzuckerspiegel kann daher als ein oft verspäteter Spiegel der verbleibenden Pankreasfunktion betrachtet werden. Sein Anstieg im Nüchternzustand, nach einer Stunde oder nach zwei Stunden nach einer Glukosebelastung zeigt nicht nur an, dass mehr Glukose im Kreislauf verblieben ist, sondern deutet darauf hin, dass das Kompensationssystem bereits an Wirksamkeit verloren hat. Aus diesem Grund garantieren formal normale Werte nicht zwangsläufig die Integrität der β-Zellen, ebenso wenig wie eine erhöhte Insulinämie automatisch eine effiziente Pankreasfunktion beweist. Die Prävention sollte daher vor einer manifesten Hyperglykämie ansetzen, indem die metabolische Belastung reduziert und die Anpassungsfähigkeit der β-Zellen so lange wie möglich bewahrt wird.

3.2.1 – Variabilität und Funktion der β-Zellen

Die verfügbaren Belege deuten darauf hin, dass nicht nur das Ausmaß der Hyperglykämie das Schicksal der pankreatischen β-Zellen beeinflusst, sondern auch die Art und Weise, wie der Glukosespiegel im Zeitverlauf schwankt. Viele Jahre lang konzentrierte sich die Aufmerksamkeit hauptsächlich auf den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel und das glykierte Hämoglobin, die als die wichtigsten Indikatoren für die Stoffwechselkontrolle galten. In den letzten Jahren haben jedoch zahlreiche Studien gezeigt, dass glykämische Schwankungen einen biologisch aktiven Faktor darstellen, der direkte Auswirkungen auf das Überleben und die Funktion der β-Zellen ausüben kann. Mit anderen Worten: Bei gleichem durchschnittlichem Blutzuckerspiegel scheint eine Exposition, die durch ständige Spitzen und schnelle Abfälle des Glukosespiegels gekennzeichnet ist, schädlicher zu sein als ein relativ stabiler, wenn auch erhöhter Zustand.

Diese Hypothese findet auch beim Menschen Bestätigung. In einer Studie an 209 chinesischen Probanden mit normaler Glukosetoleranz war die glykämische Variabilität während eines oralen Glukosetoleranztests umgekehrt mit der β-Zell-Funktion assoziiert, bewertet anhand des für die Insulinsensitivität korrigierten Dispositionsindex. Individuen mit den größten glykämischen Schwankungen wiesen höhere Konzentrationen von TNF-α (einem Signalmolekül, das Entzündungen fördert und koordiniert) und Markern für oxidativen Stress auf, zusätzlich zu einer signifikanten Verringerung der β-Zell-

Funktion. Diese Assoziationen waren beobachtbar, obwohl alle Teilnehmer noch in die Kategorie der normalen Glukosetoleranz fielen, was darauf hindeutet, dass die glykämische Variabilität durch die Aktivierung von Entzündungs- und Oxidationsprozessen frühzeitig zum funktionellen Abbau der β-Zellen beitragen kann **(Ma et al., 2021)**[25].

Experimentelle Belege untermauern diese Interpretation weiter. Verschiedene Studien haben die Auswirkungen konstanter Hyperglykämie direkt mit denen intermittierender Hyperglykämie an pankreatischen INS-1-β-Zellen unter Verwendung im Wesentlichen äquivalenter durchschnittlicher Glukosekonzentrationen verglichen. In allen experimentellen Modellen induzierten beide Bedingungen Glukotoxizität, aber die glykämischen Schwankungen verursachten einen deutlich höheren Schaden. Die Apoptose (der Prozess des programmierten Zelltods) war systematisch höher, die Zellvitalität nahm stärker ab und die glukosestimulierte Insulinausschüttung erschien stärker beeinträchtigt als bei Zellen, die in kontinuierlicher Hyperglykämie gehalten wurden **(Kim et al., 2010)**[26]; **(Shi et al., 2011)**[27]; **(Kim et al., 2012)**[28]; **(Shao et al., 2015)**[29].

Der Mechanismus, der diese Studien verbindet, ist der oxidative Stress. Glykämische Schwankungen erhöhen die intrazelluläre Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) stärker als stabile Hyperglykämie, was zu einer Zunahme der Lipidperoxidation (ein Prozess der oxidativen Schädigung von Lipiden) führt, dokumentiert durch den Anstieg von Malondialdehyd (MDA, ein Molekül, das während der Lipidperoxidation

entsteht), und zu einem gleichzeitigen Verbrauch der antioxidativen Abwehrkräfte, was durch die Verringerung von Glutathion (GSH, eines der wichtigsten vom Körper natürlich produzierten Antioxidantien) belegt wird **(Shi et al., 2011)**[27]; **(Zhang et al., 2014)**[30]; **(Shao et al., 2015)**[29]**.**

Der Schaden betrifft zudem nicht nur das Überleben der β-Zellen, sondern auch ihre Regenerationsfähigkeit. Intermittierende Hyperglykämie führt tatsächlich zu einem Stillstand des Zellzyklus: Dies hat eine gleichzeitige Verringerung der Proliferation und eine Zunahme der Apoptose zur Folge, zwei Prozesse, die den fortschreitenden Verlust der pankreatischen β-Zellmasse begünstigen **(Zhang et al., 2014)**[30].

Insgesamt deuten diese Belege darauf hin, dass die glykämische Variabilität eine direkte Determinante für die Gesundheit der pankreatischen β-Zellen darstellt. Die ständigen Glukoseschwankungen begleiten nicht nur das Fortschreiten des Diabetes, sondern scheinen aktiv zum Abbau der sekretorischen Funktion und zum Verlust der β-Zellmasse durch die Aktivierung von oxidativem Stress, Entzündungen und vielfältigen pro-apoptotischen Signalwegen beizutragen. Aus dieser Perspektive gewinnt die Wahrung der glykämischen Stabilität eine Bedeutung, die über die bloße Kontrolle des durchschnittlichen Blutzuckerspiegels hinausgeht: Es bedeutet, einen der Hauptreize zu reduzieren, die die fortschreitende funktionelle Erschöpfung der Bauchspeicheldrüse fördern.

3.3 – Die Insulin-Clearance

Die Konzentration von Insulin im Blut wird, wie wir im vorangegangenen Kapitel gesehen haben, gemeinhin als direkte Folge der Hormonmenge interpretiert, die von den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet wird. In Wirklichkeit ist sie das Ergebnis eines Gleichgewichts zwischen zwei unterschiedlichen, aber eng miteinander verknüpften Prozessen: einerseits der pankreatischen Sekretion und andererseits der Geschwindigkeit, mit der das Insulin entfernt wird, bevor es in den Kreislauf gelangt. Letzterer Prozess wird als Insulin-Clearance bezeichnet und stellt einen der wichtigsten Faktoren für die metabolische Homöostase dar. Nachdem das Insulin in die Pfortader abgegeben wurde, erreicht es zunächst die Leber, die das wichtigste Organ für seine Eliminierung ist. Unter physiologischen Bedingungen entfernt die erste Leberpassage einen sehr bedeutenden Anteil des Hormons und reguliert so die Menge, die den systemischen Kreislauf und damit Muskeln, Fettgewebe und andere Zielorgane erreicht **(Tillil et al., 1988)**[31]; **(Meier et al., 2005)**[32].

Um die Bedeutung dieses Mechanismus zu verstehen, ist es hilfreich, sich die Leber als einen äußerst hochentwickelten Filter vorzustellen. Jedes vom Pankreas ausgeschüttete Insulinmolekül muss diesen Filter passieren, bevor es den Rest des Organismus erreicht. Die Leber eliminiert keine feste Hormonmenge, sondern moduliert ihre Aktivität kontinuierlich je nach metabolischem Bedarf. Bereits in den achtziger Jahren wurde nachgewiesen, dass die Insulin-Clearance kein stati-

scher Parameter ist: Mit zunehmender Glukosebelastung steigt zwar die pankreatische Sekretion, gleichzeitig sinkt jedoch die Geschwindigkeit, mit der das Insulin aus der Leber entfernt wird. Diese Anpassung ermöglicht es, die systemischen Insulinkonzentrationen während Phasen erhöhter Glukoseverfügbarkeit ausreichend hoch zu halten, unabhängig davon, ob die Glukose oral aufgenommen oder intravenös verabreicht wird. Mit anderen Worten: Der Organismus reguliert gleichzeitig sowohl die Produktion als auch die Eliminierung des Hormons, um eine optimale Blutzuckerkontrolle aufrechtzuerhalten **(Tillil et al., 1988)**[31].

Die Regulierung der Clearance hängt zudem von der spezifischen Art und Weise ab, wie die Bauchspeicheldrüse Insulin ausschüttet. Entgegen der landläufigen Meinung wird das Hormon nicht kontinuierlich freigesetzt, sondern in rhythmischen Impulsen, die alle paar Minuten aufeinanderfolgen. Studien mittels direkter Probenahme aus der Lebervene haben gezeigt, dass etwa 80 % des ausgeschütteten Insulins während der ersten Leberpassage extrahiert werden und dass die Leber ihre Extraktionskapazität fast augenblicklich an den Rhythmus der pankreatischen Sekretion anpasst. Was sich bei einem Anstieg des Blutzuckerspiegels ändert, ist nicht so sehr die Frequenz der Impulse, sondern deren Amplitude: Jeder „Schub“ enthält eine größere Menge an Insulin, und genau die Masse dieser Impulse stellt den Hauptfaktor für die hepatische Clearance dar. Daraus ergibt sich eine sehr enge funktionelle Integration zwischen Pankreas und Leber, bei der letztere nicht

nur die einfache Rolle eines Organs zum Abbau von Insulin spielt, sondern als echter Regulator der Hormonverteilung im gesamten Organismus fungiert **(Meier et al., 2005)**[32].

Viele Jahre lang wurde die Verringerung der Insulin-Clearance ausschließlich als kompensatorische Reaktion auf eine Insulinresistenz betrachtet. Dieser Interpretation zufolge reduziert der Organismus bei abnehmender Empfindlichkeit der Gewebe gegenüber der Insulinwirkung dessen Eliminierung, um die zirkulierenden Konzentrationen hoch zu halten und die verringerte biologische Wirksamkeit des Hormons auszugleichen. In den letzten Jahren wurde diese Sichtweise jedoch grundlegend neu bewertet. Zahlreiche experimentelle und klinische Belege deuten tatsächlich auf eine gegenteilige Perspektive hin: Die verringerte Clearance könnte eines der ersten Ereignisse der metabolischen Pathogenese darstellen und dem Auftreten der Insulinresistenz vorausgehen. In diesem Modell führt eine geringere hepatische Eliminierung zu einer chronischen Exposition der peripheren Gewebe gegenüber hohen Insulinkonzentrationen. Die persistierende Hyperinsulinämie würde die Insulinsignalisierung fortschreitend verändern: Dieser Mechanismus könnte das gleichzeitige Vorhandensein einer verringerten Glukoseverwertung und einer anhaltenden Lipidsynthese erklären, wie sie bei Typ-2-Diabetes beobachtet werden **(Watada und Tamura, 2017)**[33]; **(Bergman et al., 2019)**[34].

Experimentelle Beobachtungen untermauern dieses neue Paradigma zusätzlich. In einer umfangreichen Studie an neun-

zig metabolisch gesunden Hunden erwies sich die metabolische Insulin-Clearance als der wichtigste Bestimmungsfaktor für die Insulinsensitivität, der sogar den Beitrag von Adipositas und Insulinsekretion übertraf. Tiere mit einer geringeren Clearance wiesen höhere basale Insulinkonzentrationen und eine signifikant verringerte Insulinsensitivität auf, während die sekretorische Antwort der β-Zellen keinen unabhängigen Prädiktor für die Insulinresistenz darstellte. Die Autoren schlugen daher vor, dass eine verringerte Insulineliminierung eine chronische Hyperinsulinämie induziert, welche die peripheren Gewebe kontinuierlich dem Hormon aussetzt und so deren fortschreitende Desensibilisierung begünstigt. Dieses Modell stellt das traditionelle Paradigma auf den Kopf und legt nahe, dass die Verringerung der Clearance der Entwicklung einer Insulinresistenz vorausgehen und direkt zu dieser beitragen kann, anstatt lediglich eine Folge davon zu sein **(Ader et al., 2014)**[35].

Die klinischen Belege beim Menschen sind ebenso überzeugend. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 570 erwachsenen amerikanischen Ureinwohnern, die zu Beginn keinen Diabetes hatten und fast acht Jahre lang beobachtet wurden, war eine verringerte metabolische Insulin-Clearance mit höherer Adipositas, Nüchtern-Hyperinsulinämie, erhöhter kompensatorischer Sekretion und verringerter Insulinsensitivität assoziiert. Noch wichtiger ist, dass sich die Abnahme der Clearance als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Typ-2-Diabetes erwies, selbst nach Bereinigung um Adipositas, Insulinse-

kretion, Insulinsensitivität und andere metabolische Risikofaktoren. Personen mit der geringsten Fähigkeit zur Insulineliminierung hatten daher eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, in den Folgejahren an der Krankheit zu erkranken. Zudem deutet die beobachtete Assoziation mit erhöhten Werten der Alanin-Aminotransferase (ein Enzym, das als Indikator für mögliche Leberschäden verwendet wird) darauf hin, dass eine Fettleber die Insulin-Extraktion beeinträchtigen und so weiter zur chronischen Hyperinsulinämie beitragen kann **(Shah et al., 2021)**[36].

Auch die ethnischen Unterschiede, die in zahlreichen Populationen beobachtet wurden, scheinen die zentrale Rolle der Insulin-Clearance zu bestätigen. Systematische Übersichtsarbeiten zu afrikanischen Populationen haben gezeigt, dass die peripheren Insulinspiegel häufig höher sind als bei europäischen Populationen. Wenn die Sekretion jedoch durch die Bestimmung des C-Peptids bewertet wird, was eine Unterscheidung zwischen pankreatischer Produktion und hepatischer Eliminierung ermöglicht, zeigt sich, dass ein Großteil der Hyperinsulinämie eher durch eine verringerte Insulin-Extraktion als durch eine tatsächliche Hypersekretion der β-Zellen erklärt werden kann. In den Populationen südlich der Sahara wurde sogar ein pathophysiologisches Modell vorgeschlagen, bei dem die Hyperinsulinämie, unterstützt durch die Kombination aus erhöhter Sekretion und verringerter hepatischer Clearance, das initiale Ereignis darstellt, das Adipositas, Insulinresistenz und die anschließende Verschlechterung der β-Zellfunktion

einleitet. Diese Beobachtungen zeigen, wie die Insulin-Clearance einen wichtigen Bestimmungsfaktor für die individuelle Anfälligkeit für Diabetes darstellen kann, was dazu beiträgt, einen Teil der metabolischen Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen zu erklären **(Ladwa et al., 2019)**[37]; **(Goedecke und Mendham, 2022)**[38].

Die Bedeutung der Insulin-Clearance zeigt sich auch bei einigen spezifischen klinischen Zuständen. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) wurde die ausgeprägte Hyperinsulinämie beispielsweise traditionell ausschließlich der Insulinresistenz zugeschrieben. Beim Vergleich von Frauen mit PCOS und Frauen mit Prädiabetes, die hinsichtlich Alter und Body-Mass-Index sorgfältig abgeglichen wurden, zeigte sich jedoch, dass die periphere Insulinsensitivität in beiden Gruppen im Wesentlichen vergleichbar war. Der Hauptunterschied lag stattdessen in der Fähigkeit zur Insulineliminierung: Patientinnen mit PCOS wiesen eine signifikant verringerte metabolische Clearance auf, die eng mit den während des oralen Glukosetoleranztests beobachteten Hyperinsulinämiewerten korrelierte. Dies deutet darauf hin, dass der Überschuss an zirkulierendem Insulin in hohem Maße von einer gestörten Hormoneliminierung abhängt und nicht ausschließlich von einer erhöhten pankreatischen Sekretion **(Amato et al., 2015)**[39].

Zusammengenommen deuten diese Belege darauf hin, dass die Insulin-Clearance weit mehr als nur ein einfacher Mechanismus zur Hormoneliminierung ist. Sie stellt einen der wich-

tigsten Regulatoren für die Insulinexposition der Gewebe dar und trägt maßgeblich zur metabolischen Physiologie bei. Eine Verringerung kann auch ohne eine signifikante pankreatische Hypersekretion zu einer chronischen Hyperinsulinämie führen, was im Laufe der Zeit das Auftreten einer Insulinresistenz begünstigt und das Risiko für Typ-2-Diabetes erhöht. Die Konzentration von Insulin im Blut sollte daher niemals ausschließlich als Index der β-Zellfunktion interpretiert werden, sondern als Ergebnis der dynamischen Interaktion zwischen pankreatischer Sekretion und hepatischer Clearance. Dieses Gleichgewicht zu verstehen bedeutet, die Art und Weise, wie wir den Ursprung der Hyperinsulinämie und damit die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes selbst interpretieren, grundlegend zu verändern.

3.4 – Insulin-Clearance und Hyperinsulinämie

Hyperinsulinämie wird oft als direktes Ergebnis einer erhöhten Insulinsekretion durch die β-Zellen der Bauchspeicheldrüse interpretiert. Diese Erklärung ist jedoch unvollständig. Die Konzentration des Hormons im Blut hängt nämlich vom Gleichgewicht zwischen der sezernierten Menge und der Geschwindigkeit ab, mit der es eliminiert wird, vor allem durch die Leber. Folglich können erhöhte Insulinwerte aus einer gesteigerten Produktion der Bauchspeicheldrüse, einer verringerten Clearance oder einer variablen Kombination beider Prozesse resultieren. Diese Unterscheidung ist grundlegend, da die beiden Zustände nicht zwangsläufig dieselbe Stoffwech-

selphase oder denselben pathophysiologischen Mechanismus beschreiben.

Die Komplexität zeigt sich deutlich bei der Betrachtung des Nüchterninsulins, das oft als indirekter Indikator für eine Insulinresistenz verwendet wird. In einer Kohorte von 470 hispanoamerikanischen Probanden war dessen Konzentration unabhängig von der metabolischen Insulin-Clearance, der Insulinsensitivität, dem BMI, dem Taillenumfang und dem Nüchternblutzucker beeinflusst. Unter all diesen Faktoren wies die Clearance den quantitativ stärksten Zusammenhang auf, der sogar den der Insulinsensitivität übertraf. Die berücksichtigten Parameter erklärten insgesamt etwa 52 % der Variabilität des Nüchterninsulins, was zeigt, dass dieser Wert nicht automatisch als Maß für die Insulinresistenz allein interpretiert werden kann **(Goodarzi et al., 2011)**[40].

Die Fähigkeit, Insulin zu eliminieren, variiert auch unter scheinbar physiologischen Bedingungen erheblich. In einer experimentellen Studie, in der die hepatische Extraktion beim ersten Durchgang direkt gemessen wurde, schwankte der Anteil des von der Leber entfernten Insulins zwischen 22,4 % und 77,2 %, mit einem Durchschnitt von etwa 50 %. Eine höhere hepatische Extraktion war mit einer besseren Insulinsensitivität verbunden, während eine geringere Extraktion höheren Nüchterninsulinwerten entsprach. Die große Streuung bei gesunden Probanden deutet darauf hin, dass die Clearance ein stark individuelles physiologisches Merkmal darstellt, das wahrscheinlich durch genetische, umweltbedingte und meta-

bolische Faktoren beeinflusst wird **(Asare-Bediako et al., 2018)**[41].

Diese Variabilität kann bereits in den frühesten Phasen der Gewichtszunahme eine pathologische Bedeutung erlangen. Bei zehn gesunden Männern, die eine gezielte BMI-Steigerung um zwei Punkte von 21,8 auf 23,8 kg/m² erfuhren, nahmen Insulinämie und Insulinresistenz zu, obwohl das Körpergewicht im als normal geltenden Bereich blieb. Die basale Hyperinsulinämie beruhte sicherlich auf einem moderaten Anstieg der Sekretion, vor allem aber auf einer Verringerung der Clearance. Nach einer Mahlzeit, einer oralen Glukosebelastung oder einer intravenösen Stimulation hingegen war der Anstieg des Insulins vollständig durch die geringere Elimination des Hormons erklärbar, da das C-Peptid und die Pankreassekretion im Wesentlichen unverändert blieben. Dies deutet darauf hin, dass die Verringerung der Clearance eine der ersten metabolischen Anpassungen an die Zunahme der Fettmasse darstellen kann, noch vor der ausgeprägten Hypersekretion, die für die manifeste Adipositas typisch ist **(Erdmann et al., 2008)**[42].

Der relative Beitrag von Sekretion und Clearance bleibt jedoch nicht konstant, sondern ändert sich in Abhängigkeit vom Grad der Adipositas und dem metabolischen Zustand. Bei 291 Probanden, die nach BMI-Klassen unterteilt wurden, nahm die Nüchternhyperinsulinämie progressiv mit dem Körpergewicht zu und wurde überwiegend durch eine höhere Sekretion gestützt, während die Verringerung der Clearance einen geringeren Beitrag leistete. Nach der Mahlzeit hingegen stieg die Se-

kretion nur bei übergewichtigen Probanden an und nahm bei Adipösen nicht weiter zu. Bei letzteren hing der weitere Anstieg des zirkulierenden Insulins vor allem von der fortschreitenden Abnahme der Clearance ab. Parallel dazu verschlechterte sich die postprandiale glykämische Reaktion mit zunehmendem BMI, was darauf hindeutet, dass die erhöhte Insulinämie nicht mehr ausreichte, um den Verlust der Sensitivität vollständig auszugleichen **(Erdmann et al., 2009)**[43].

Neuere Studien haben die Hypothese weiter gestärkt, dass die Verringerung der Clearance ein initiales Ereignis bei der mit Adipositas assoziierten Hyperinsulinämie darstellen könnte. In zwei unabhängigen Kohorten mit insgesamt über fünfhundert Teilnehmern wiesen alle adipösen Probanden eine Abnahme der Insulin-Clearance auf, die mit zunehmender Insulinresistenz progressiv ausgeprägter war. In den frühen Stadien der metabolischen Beeinträchtigung blieb die Sekretion hingegen im Wesentlichen unverändert. Der Anstieg des zirkulierenden Insulins schien also nicht zwangsläufig eine höhere Produktion der Bauchspeicheldrüse zu erfordern, sondern resultierte sicher aus einer Verringerung der Clearance **(Fu et al., 2022)**[44].

Wenn Typ-2-Diabetes auftritt, wird das Zusammenspiel zwischen Sekretion und Clearance noch komplexer. Bei 348 Patienten mit Diabetes war das basale Insulin im Vergleich zu den Kontrollgruppen im Allgemeinen höher, aber dieser Anstieg beruhte vor allem auf der Verringerung der Clearance und nicht auf einer höheren Sekretion. Im postprandialen

Zeitraum waren die Insulinkonzentrationen hingegen niedriger und stiegen nicht in Relation zum BMI an, wie es bei nichtdiabetischen Probanden der Fall war. Mit Fortschreiten der Krankheit nahm die frühe sekretorische Reaktion progressiv ab, was den Verfall der β-Zellen widerspiegelt. Die späte Sekretion konnte hingegen erheblich ansteigen, wurde aber durch eine Zunahme der Clearance ausgeglichen, sodass das periphere Insulin die tatsächlich sezernierte Menge nicht vollständig widerspiegelte **(Erdmann et al., 2012)**[45].

Diese Beobachtungen zeigen, warum die einfache Messung des Plasma-Insulins irreführend sein kann. Eine hohe Konzentration beweist nicht zwangsläufig eine Hypersekretion, ebenso wenig wie ein relativ niedriger Wert eine intensive Pankreasreaktion ausschließt, falls das Hormon schnell eliminiert wird. Um den Ursprung der Hyperinsulinämie zu verstehen, ist es daher notwendig, den Beitrag der Sekretion von dem der Clearance zu unterscheiden.

Die Leber nimmt eine zentrale Stellung in diesem Gleichgewicht ein: Bei Patienten mit einfacher Fettleber oder nicht-alkoholischer Steatohepatitis war die hepatische Insulin-Clearance um etwa 30 % gegenüber Probanden ohne Leberfettansammlung verringert. Die Beeinträchtigung war bereits bei der einfachen Steatose vorhanden und verschlechterte sich nicht in Relation zum Schweregrad der Fibrose und Entzündung, was darauf hindeutet, dass der Leberdefekt frühzeitig mit der Ansammlung von Lipiden auftritt. Die systemische Cle-

arance hingegen nahm mit zunehmender Entzündung und Zellschädigung progressiv ab.

Da sich die Insulinsekretion zwischen einfacher Steatose und nicht-alkoholischer Steatohepatitis nicht signifikant unterschied, war die Hyperinsulinämie stärker mit der verringerten Elimination des Hormons assoziiert als mit einer Steigerung seiner Produktion **(Bril et al., 2014)**[46].

In einer anderen Studie an einer portugiesischen „PREVADIAB2"-Kohorte mit 1.019 Teilnehmern ging der Übergang von Normoglykämie zu Prädiabetes und Typ-2-Diabetes mit einer progressiven Zunahme von BMI, Insulinresistenz, Insulinämie und Fettleber einher. Probanden mit dem schlechtesten metabolischen Profil zeigten gleichzeitig eine geringere Fähigkeit, Insulin zu eliminieren. Die Korrelation war bei normoglykämischen und weniger beeinträchtigten Probanden besonders deutlich **(Patarrão et al., 2024)**[47].

Der mögliche kausale Zusammenhang zwischen reduzierter Clearance und Hyperinsulinämie wurde auch durch Tiermodelle untersucht, die bereits im Alter von zwei Monaten eine deutliche Abnahme der hepatischen Insulin-Elimination und Hyperinsulinämie aufwiesen, ohne Adipositas, Steatose, erhöhte Lipolyse oder systemische Insulinresistenz. Erst in den folgenden Monaten traten eine Verringerung des Insulinrezeptors, hepatische Insulinresistenz und Steatose auf. Die beobachtete zeitliche Abfolge ordnet die Verringerung der Clearance und die daraus resultierende Hyperinsulinämie somit an den Anfang der Kaskade ein, noch vor den wichtigsten Ver-

änderungen, die traditionell als verantwortlich für die Insulinresistenz angesehen werden **(Ghadieh et al., 2019)**[48].

Insgesamt zeigen diese Belege, dass die Hyperinsulinämie kein einheitliches Phänomen darstellt und auch nicht automatisch einer übermäßigen Aktivität der β-Zellen zugeschrieben werden kann. In den frühen Phasen der Gewichtszunahme kann die Abnahme der Clearance der Hypersekretion vorausgehen und die systemische Insulinexposition erhöhen. Mit zunehmender Adipositas und Insulinresistenz können Sekretion und Clearance im basalen Zustand und nach den Mahlzeiten unterschiedlich stark beitragen. In den fortgeschrittenen Stadien des Diabetes schließlich verändert der Verfall der β-Zellfunktion dieses Gleichgewicht weiter. Die reduzierte Insulin-Clearance sollte daher nicht nur als kompensatorische Reaktion betrachtet werden, sondern als möglicher initialer Regulator der Hyperinsulinämie und unter bestimmten Bedingungen als einer der Mechanismen, die das spätere Auftreten einer Insulinresistenz begünstigen können.

3.5 – Hyperinsulinämie und Insulinresistenz

Über viele Jahre hinweg wurde die Hyperinsulinämie fast ausschließlich als kompensatorische Reaktion auf eine Insulinresistenz interpretiert: Wenn die Gewebe weniger empfindlich auf die Wirkung von Insulin reagieren, erhöhen die β-Zellen der Bauchspeicheldrüse die Sekretion des Hormons, um den Blutzuckerspiegel innerhalb normaler Grenzen zu halten. Diese Erklärung hat nach wie vor ihre Berechtigung, beschreibt

jedoch die Beziehung zwischen den beiden Phänomenen nicht vollständig. Experimentelle Belege zeigen nämlich, dass eine längere Exposition gegenüber hohen Insulinkonzentrationen ihrerseits die Fähigkeit der Gewebe verringern kann, auf das Hormon zu reagieren. Hyperinsulinämie und Insulinresistenz sollten daher nicht als zwei Ereignisse betrachtet werden, die zwangsläufig in einer starren Abfolge stehen, sondern als Komponenten eines sich selbst verstärkenden Kreislaufs: Der Anstieg des Insulins kann anfangs die Blutzuckerkontrolle unterstützen, im Laufe der Zeit jedoch zur fortschreitenden Desensibilisierung der Zielgewebe beitragen.

Eine der aussagekräftigsten Demonstrationen stammt aus einer Studie an jungen, gesunden Probanden, bei denen über 72–96 Stunden eine physiologische Hyperinsulinämie induziert wurde, während der Blutzuckerspiegel normal blieb. Nach wenigen Tagen war die systemische Glukoseverwertung um 20–40 % reduziert. Das Defizit betraf nicht die Glukoseaufnahme, die im Wesentlichen in normoglykämischen Parametern blieb, sondern deren energetische Nutzung, insbesondere die Umwandlung und Speicherung in Form von Glykogen (der Glukosereserve des Organismus). Auch die Fähigkeit des Insulins, die hepatische Glukoseproduktion zu unterdrücken, blieb erhalten, was darauf hindeutet, dass die anfängliche Störung vorwiegend die peripheren Gewebe, insbesondere die Skelettmuskulatur, betraf. Die isolierte Hyperinsulinämie reduzierte zudem die nachfolgende sekretorische Reaktion der β-Zellen auf einen hyperglykämischen Reiz. Wenn das erhöhte Insulin

hingegen mit einer leichten chronischen Hyperglykämie assoziiert war, nahm die pankreatische Reaktion deutlich zu, aber der selektive Defekt der Glykogensynthese blieb bestehen. Diese Daten belegen, dass eine dauerhaft erhöhte Insulinkonzentration direkt eine Insulinresistenz induzieren kann, selbst bei ursprünglich gesunden Personen **(Del Prato et al., 1994)**[49].

In vitro kultivierte menschliche Muskelzellen bestätigen dieses Modell. Nach dreitägiger längerer Exposition gegenüber Insulin führte eine anschließende akute Stimulation zu einer signifikant geringeren Glukoseaufnahme. Parallel dazu nahmen die Phosphorylierung von IRS-1 und die von AKT ab – zwei wesentliche Schritte der Insulinkaskade, die wir im folgenden Kapitel behandeln werden. Die Reduktion von TNF-α (ein Molekül, das die Entzündungsreaktion des Organismus fördert) und das Fehlen signifikanter Veränderungen verschiedener Lipid- und Mitochondriengene deuteten zudem darauf hin, dass Hyperinsulinämie allein ausreichte, um eine Insulinresistenz zu induzieren, ohne die gesamte entzündliche und lipotoxische Umgebung des Diabetes zu reproduzieren **(Turner et al., 2020)**[50].

Die Desensibilisierung kann bereits auf Ebene des Insulinrezeptors beginnen. Die chronische Exposition gegenüber dem Hormon verringert die Fähigkeit des Rezeptors, sich nach einer erneuten Stimulation selbst zu phosphorylieren (Start der Signalübertragung in das Zellinnere), ohne dass dessen Anzahl auf der Zellmembran zwangsläufig abnimmt. Nach der vorübergehenden Entfernung des Insulins kehrten Struktur und

Autophosphorylierung scheinbar zur Normalität zurück; eine anschließende kurze Exposition stellte jedoch schnell den resistenten Phänotyp wieder her. Dieses Verhalten deutet auf eine Art molekulares Gedächtnis der Hyperinsulinämie hin, durch das der Rezeptor auch nach dem vorübergehenden Verschwinden des chronischen Reizes darauf programmiert bleibt, inadäquat zu reagieren **(Catalano et al., 2014)**[51].

In anderen Kontexten verändert die Hyperinsulinämie nicht nur die Funktionalität des Rezeptors, sondern reduziert auch dessen Expression. Eine Meta-Analyse mit über 450 Proben menschlicher Skelettmuskulatur zeigte eine inverse Beziehung zwischen Nüchterninsulin und der mRNA-Expression von INSR (dem Gen, das die notwendigen Informationen für die Produktion des Insulinrezeptors enthält). In Myotuben (unreifen Zellen, aus denen Muskelfasern entstehen), die einer chronischen Insulinexposition ausgesetzt waren, nahmen das INSR-Gen, die Gesamtmenge des Rezeptorproteins und der auf der Zelloberfläche vorhandene Anteil ab. Gleichzeitig waren die Phosphorylierung von AKT und die Glukoseaufnahme abgeschwächt. Ein Teil dieser Veränderungen blieb auch nach einigen Stunden der Insulinentfernung bestehen. Der chronische Insulinüberschuss kann also die Expression der Hauptkomponenten seines eigenen Signalwegs umprogrammieren und die Fähigkeit der Zelle, das Hormon wahrzunehmen, schrittweise verringern **(Cen et al., 2022)**[52].

Ein ähnlicher Prozess wurde in Hep G2-Leberzellen beobachtet. Nach sechzehnstündiger Insulinexposition nahm die

Menge des Rezeptors dosisabhängig ab. Die funktionellen Veränderungen waren jedoch noch ausgeprägter: Die Phosphorylierung des Rezeptors sank auf bis zu 22 %, und die Interaktion zwischen IRS-1 und PI3K (zwei wesentliche Schritte der Insulinkaskade) verringerte sich um 66 %. Die Menge an PI3K blieb unverändert, was darauf hindeutet, dass das Problem nicht im Mangel des Enzyms lag, sondern in der Unfähigkeit, es korrekt innerhalb des Signalkomplexes zu rekrutieren. Die Hyperinsulinämie beeinträchtigte also gleichzeitig den Rezeptor, IRS-1 und den Übergang zu PI3K, wodurch die Kaskade bereits in ihren Anfangsphasen unterbrochen wurde **(Yuan et al., 2002)**[53].

Eine weitere Form der Insulinresistenz wurde in mikrovaskulären Endothelzellen des Gehirns beobachtet. In diesem Fall nahm die Gesamtzahl der Rezeptoren zwar zu, aber ihre Funktionalität nahm ab: Die Autophosphorylierung war beeinträchtigt, ein größerer Anteil blieb auf der Membran blockiert und die Internalisierung nach dem Insulinreiz war reduziert. Die Hemmung stellte die Phosphorylierung, die Signalübertragung und die Internalisierung des Rezeptors wieder her. Solche Veränderungen könnten den Transport von Insulin durch die Blut-Hirn-Schranke (ein selektiver Filter, der das Gehirn vor potenziell schädlichen Substanzen schützt) verringern und zur mit Adipositas assoziierten zerebralen Insulinresistenz beitragen **(Watson et al., 2022)**[54].

Insgesamt zeigen die Belege, dass chronische Hyperinsulinämie auf mehreren Ebenen wirken kann: Sie verändert die

Konformation und Autophosphorylierung des Rezeptors, reduziert dessen Expression oder beschleunigt dessen Abbau, verändert IRS-1 und die Rekrutierung von PI3K, schwächt AKT ab und beeinträchtigt den Transport sowie die Speicherung von Glukose. Diese Effekte betreffen Muskel, Leber, Fettgewebe, Nieren und das zerebrale Endothel, wobei sie in den verschiedenen Geweben unterschiedliche Merkmale aufweisen.

So zeichnet sich ein pathophysiologischer Teufelskreis ab: Eine verringerte Insulin-Clearance oder eine erhöhte Sekretion steigern anfangs die systemische Exposition gegenüber dem Hormon; die anhaltende Stimulation induziert schrittweise eine Insulinresistenz; die geringere Wirksamkeit des Insulins macht es erforderlich, noch höhere Hormonkonzentrationen aufrechtzuerhalten, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren; die weitere Hyperinsulinämie verstärkt die Desensibilisierungsmechanismen. Aus dieser Perspektive stellt die Hyperinsulinämie nicht nur den Versuch des Organismus dar, ein bereits bestehendes Defizit auszugleichen, sondern kann zu einem der Faktoren werden, die dessen Fortschreiten aufrechterhalten und beschleunigen.

3.6 – Fazit

Zusammengenommen zeigen die in diesem Kapitel analysierten wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass die metabolische Verschlechterung lange vor dem Auftreten einer manifesten Hyperglykämie beginnen kann. Das erste Anzeichen kann die glykämische Variabilität sein: Progressiv größere Glukose-

schwankungen treten bereits beim Übergang von normaler Glukosetoleranz zum Prädiabetes auf und nehmen bei Typ-2-Diabetes weiter zu. Kontinuierliche Glukosemessungen haben es ermöglicht, diese Instabilität durch Parameter wie SD, CV, MAGE, MODD und CONGA zu quantifizieren. Zudem zeigen sie, dass eine erhöhte Variabilität der Diabetesdiagnose vorausgehen kann und mit oxidativem Stress, Entzündungen, endothelialer Dysfunktion sowie einem höheren Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen assoziiert ist. In diesem Zusammenhang sind postprandiale Exkursionen von besonderer Bedeutung, da sie bereits dann deutlich werden können, wenn der Nüchternblutzucker noch im Normalbereich liegt. Insbesondere identifiziert ein erhöhter Blutzuckerspiegel eine Stunde nach dem OGTT scheinbar normotolerante Personen, die bereits eine Beeinträchtigung der β-Zell-Funktion und in einigen Fällen der Insulinsensitivität aufweisen.

Der nächste Schritt betrifft die pankreatischen β-Zellen: Die Forschung zeigt, dass deren Verschlechterung nicht plötzlich mit dem Diabetes einsetzt, sondern über das gesamte glykämische Kontinuum hinweg erkennbar ist, selbst innerhalb der als normal geltenden Werte. Der Blutzuckerspiegel neigt dazu anzusteigen, wenn die Insulinsekretion nicht mehr in der Lage ist, sich adäquat an den metabolischen Bedarf anzupassen; daher reicht die absolute Insulinmenge nicht aus, um die Pankreasfunktion zu beschreiben, und muss im Verhältnis zur Insulinsensitivität durch Parameter wie den Disposition-Index

interpretiert werden. Die Erkenntnisse zeigen zudem, dass Glukoseschwankungen direkt zur β-Zell-Verschlechterung beitragen können: Im Vergleich zu einer stabilen Hyperglykämie erhöht eine intermittierende Exposition den oxidativen Stress, die ROS-Produktion, die Lipidperoxidation und die Apoptose stärker, während gleichzeitig die Vitalität, Proliferation und Sekretionskapazität der β-Zellen reduziert werden.

Die Menge des im Kreislauf vorhandenen Insulins hängt jedoch nicht nur davon ab, wie viel das Pankreas produziert. Ein weiterer grundlegender Schritt ist die Insulinclearance, insbesondere in der Leber. Die Leber entfernt einen erheblichen Teil des Insulins während der ersten Passage und passt diese Extraktion dynamisch an die pankreatische Sekretion und den metabolischen Bedarf an. Die analysierten Daten deuten darauf hin, dass eine verringerte Clearance frühzeitig auftreten kann, was die Verweildauer des Insulins im Blut erhöht, auch ohne eine entsprechende pankreatische Hypersekretion. Diese Veränderung wurde mit Adipositas, Fettleber, reduzierter Insulinsensitivität und der zukünftigen Entwicklung von Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht.

Daraus ergibt sich eine andere Interpretation der Hyperinsulinämie: Erhöhte Insulinkonzentrationen deuten nicht zwangsläufig auf ein Pankreas hin, das übermäßige Mengen produziert, da sie aus einer höheren Sekretion, einer geringeren Elimination oder einer Kombination beider Phänomene resultieren können. In den frühen Phasen der Gewichtszunahme und der metabolischen Veränderung zeigen einige Unter-

suchungen, dass die Verringerung der Clearance einer signifikanten Hypersekretion vorausgehen kann, während sich mit dem Fortschreiten von Adipositas, Insulinresistenz und schließlich Diabetes der relative Beitrag der beiden Prozesse kontinuierlich verändert.

Der letzte Schritt betrifft genau das Verhältnis zwischen Hyperinsulinämie und Insulinresistenz. Das traditionelle Modell, bei dem die Insulinresistenz einen kompensatorischen Anstieg des Insulins bewirkt, bleibt zwar gültig, jedoch nur in spezifischen pathophysiologischen Kontexten, da es nicht ausreicht, um alle beobachteten Bedingungen zu beschreiben. Experimentelle Studien am Menschen und Zellmodelle zeigen tatsächlich, dass eine hohe und persistente Insulinexposition selbst die Reaktion auf das Hormon progressiv verringern kann. Eine chronische Hyperinsulinämie kann die Autophosphorylierung und Expression des Insulinrezeptors beeinträchtigen, IRS-1 und die Rekrutierung von PI3K verändern, AKT abschwächen und die Glukoseaufnahme sowie -speicherung reduzieren.

So zeichnet sich ein potenziell selbstverstärkender pathophysiologischer Kreislauf ab: Die Verringerung der Clearance oder die Erhöhung der Sekretion können anfangs die systemische Insulinexposition steigern; die persistierende Stimulation kann die Desensibilisierung der Gewebe fördern; die geringere Wirksamkeit des Hormons erfordert noch höhere Insulinkonzentrationen, um die glykämische Kontrolle aufrechtzuerhalten, während parallel dazu die β-Zell-Funktion progressiv

abnehmen und die glykämische Variabilität zunehmen kann. Glykämische Variabilität, β-Zell-Funktion, Clearance, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz erscheinen somit nicht als isolierte Phänomene, sondern als eng miteinander verknüpfte und sequentielle Komponenten desselben dynamischen Prozesses, dessen Verständnis es ermöglicht, den Fokus von der bloßen manifesten Hyperglykämie auf die metabolischen Veränderungen zu verlagern, die ihr viele Jahre vorausgehen können.

Literaturverzeichnis

1. ***Contributions of Preprandial and Postprandial Glucose Exposures, Glycemic Variability, and Non- Glycemic Factors to HbA1c in People with and without Diabetes*** Færch et al., Nutrition & Diabetes, 2018; 8:38. doi: 10.1038/s41387-018-0047-8
2. ***Glucose Fluctuations in Subjects with Normal Glucose Tolerance, Impaired Glucose Regulation and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus*** Wang et al., Clinical Endocrinology, 2012; 76(6):810–815. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04205.x
3. ***The Rationale for Pre- and Postprandial Blood Glucose Monitoring: The Role of Glycemic Variability in Micro- and Macrovascular Risk*** Gerich, Current Medical Research and Opinion, 2007; 23(8):1791–1798. doi: 10.1185/030079907X210660
4. ***Dietary Modification with Food Order and Split Carbohydrate Intake Improves Glycemic Excursions in Healthy Young Women*** Higuchi et al., Nutrients, 2025; 17(20):3194. doi: 10.3390/nu17203194
5. ***Optimizing Glycemic Variability in Type 2 Diabetes through Simple Dietary and Culinary Recommendations to Modulate Starch Digestibility: A Randomized Controlled Trial*** Chisbert et al., The American Journal of Clinical Nutrition, 2025; 122(6):1591–1601. doi: 10.1016/j.ajcnut.2025.10.007

6. ***Continuous Glucose Monitoring Glycemic Variability Parameters as Predictors of Diabetes: A Prospective Evaluation in a General Non-Diabetic Population*** Rodríguez García et al., Advances in Laboratory Medicine, 2025; 6(1):46–51. doi: 10.1515/almed-2025-0011
7. ***Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important?*** Suh e Kim, Diabetes & Metabolism Journal, 2015; 39(4):273–282. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273
8. ***Glycemic Variability: Adverse Clinical Outcomes and How to Improve It?*** Zhou et al., Cardiovascular Diabetology, 2020;19(1):102. doi: 10.1186/s12933-020-01085-6
9. ***Glycemic Variability in Relation to Oral Disposition Index in Subjects with Different Stages of Glucose Tolerance*** Chen et al., Diabetology & Metabolic Syndrome, 2013; 5:38. doi: 10.1186/1758-5996-5-38
10. ***Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments*** Rodbard, Diabetes Technology & Therapeutics, 2018; 20(Suppl. 2):S25–S215. doi: 10.1089/dia.2018.0092
11. ***One-Hour Plasma Glucose Concentration During the OGTT: What Does It Tell About β-Cell Function Relative to Insulin Sensitivity in Overweight/Obese Children?*** Tfayli et al., Pediatric Diabetes, 2011; 12(6):572–579. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00745.x
12. ***Normal Glucose Tolerance with a High 1-Hour Postload Plasma Glucose Level Exhibits Decreased β-Cell Function Similar to Impaired Glucose Tolerance*** Oh et al., Diabetes & Metabolism Journal, 2015; 39(2):147–153. doi: 10.4093/dmj.2015.39.2.147
13. ***Elevated 1-Hour Plasma Glucose Levels Are Associated with Dysglycemia, Impaired β-Cell Function and Insulin Sensitivity: Pilot Study from a Real-World Health Care Setting*** Jagannathan et al., Endocrine, 2016; 52(1):172–175. doi: 10.1007/s12020-015-0746-z
14. ***Relationship Between Glycemic Variability, Hemoglobin A1c, and Mean Glucose in Phase 3 Clinical Trials Among Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes*** Luo et al., Journal of Diabetes Science and Technology, 2018; 12(2):325–332. doi: 10.1177/1932296817736315
15. ***Insulin Resistance and β-Cell Dysfunction in Individuals with Normal Glucose Tolerance but Elevated 1-Hour Plasma Glucose After Oral Glucose Load*** Nie et al., Frontiers in Endocrinology, 2025; 16:1507107. doi: 10.3389/fendo.2025.1507107

16. ***Postprandial Glycemic Profiles Can Reflect Heterogeneity in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes*** Giosuè et al., Metabolism, 2026; 181:156626. doi: 10.1016/j.metabol.2026.156626
17. ***Beta-Cell Dysfunction and Glucose Intolerance: Results from the San Antonio Metabolism (SAM) Study*** Gastaldelli et al., Diabetologia, 2004; 47(1):31–39. doi: 10.1007/s00125-003-1263-9
18. ***The Normal Glucose Tolerance Continuum in Obese Youth: Evidence for Impairment in β-Cell Function Independent of Insulin Resistance*** Yeckel et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005; 90(2):747–754. doi: 10.1210/jc.2004-1258
19. ***The Relationship Between Fasting Hyperglycemia and Insulin Secretion in Subjects with Normal or Impaired Glucose Tolerance*** Abdul-Ghani et al., American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2008; 295(2)–E406. doi: 10.1152/ajpendo.00674.2007
20. ***Pancreatic β-Cell Dysfunction in Normoglycemic Patients and Risk Factors*** Vilchis-Flores et al., Acta Diabetologica, 2019; 56(12):1305–1314. doi: 10.1007/s00592-019-01411-9
21. ***Evidence of Reduced β-Cell Function in Asian Indians with Mild Dysglycemia*** Staimez et al., Diabetes Care, 2013; 36(9):2772–2778. doi: 10.2337/dc12-2290
22. ***Associations of β-Cell Function and Insulin Resistance with Youth-Onset Type 2 Diabetes and Prediabetes Among Asian Indians*** Mohan et al., Diabetes Technology & Therapeutics, 2013; 15(4):315–322. doi: 10.1089/dia.2012.0259
23. ***Deterioration of Beta Cell Function Is the Dominant Determinant of Progression from Normal Glucose Tolerance to Prediabetes/Diabetes in Young Women After Pregnancy*** Retnakaran et al., Diabetologia, 2023; 66(11):2154–2163. doi: 10.1007/s00125-023-05994-5
24. ***Early Beta Cell Dysfunction Versus Insulin Hypersecretion as the Primary Event in the Pathogenesis of Dysglycaemia*** Esser et al., Diabetologia, 2020; 63(10):2007–2021. doi: 10.1007/s00125-020-05245-x
25. ***Association Between Glucose Fluctuation During 2-h Oral Glucose Tolerance Test, Inflammatory Markers, Oxidative Stress and β-Cell Function in a Chinese Population with Normal Glucose Tolerance*** Ma et al., Annals of Translational Medicine, 2021; 9(4):327. doi: 10.21037/atm-20-6119

26. ***Effect of Glucose Fluctuation on Pancreatic Beta- Cell Apoptosis and Function*** Kim et al., Korean Diabetes Journal, 2010; 34(1):47–54. doi: 10.4093/kdj.2010.34.1.47
27. ***Intermittent High Glucose Enhances Apoptosis in INS-1 Cells*** Shi et al., Experimental Diabetes Research, 2011; 2011:754673. doi: 10.1155/2011/754673
28. ***Enhanced Apoptosis of INS-1 Cells Under Glucose Fluctuation and the Involvement of FOXO-SIRT Pathway*** Kim et al., Diabetes Research and Clinical Practice, 2012; 98(1):132–139. doi: 10.1016/j.diabres.2012.04.013
29. ***Systematic Investigation of the Role of Intermittent Hyperglycemia in Pancreatic Beta Cells*** Shao et al., International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015; 8(4):5462–5469. PMID: 26131124
30. ***Cytotoxic Effect of Intermittent High Glucose on Apoptosis and Cell Viability in Pancreatic Beta Cells*** Zhang et al., Journal of Diabetes Research, 2014; 2014:712781. doi: 10.1155/2014/712781
31. ***Reduction of Insulin Clearance During Hyperglycemia*** Tillil et al., Diabetes, 1988; 37(10):1351–1357. doi: 10.2337/diab.37.10.1351
32. ***Pulsatile Insulin Secretion Dictates Systemic Insulin Delivery by Regulating Hepatic Insulin Extraction in Humans*** Meier et al., Diabetes, 2005; 54(6):1649–1656. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1649
33. ***Impaired Insulin Clearance as a Cause Rather than a Consequence of Insulin Resistance*** Watada et al., Journal of Diabetes Investigation, 2017; 8(6):723–725. doi: 10.1111/jdi.12717
34. ***Hypothesis: Role of Reduced Hepatic Insulin Clearance in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes*** Bergman et al., Diabetes. 2019 Sep;68(9):1709-1716. doi: 10.2337/db19-0098.
35. ***Hepatic Insulin Clearance Is the Primary Determinant of Insulin Sensitivity in the Normal Dog*** Ader et al., Obesity (Silver Spring), 2014; 22(5):1238–1245. doi: 10.1002/oby.20625
36. ***Reduced Insulin Clearance Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes in Native Americans*** Shah et al., Diabetologia, 2021; 64(4):914–922. doi: 10.1007/s00125-020-05348-5
37. ***A Systematic Review of Beta Cell Function in Adults of Black African Ethnicity*** Ladwa et al., Journal of Diabetes Research, 2019; 2019:7891359. doi: 10.1155/2019/7891359

38. ***Pathophysiology of type 2 diabetes in sub- Saharan Africans*** Goedecke e Mendham, Diabetologia. 2022 Dec;65(12):1967-1980. doi: 10.1007/s00125-022-05795-2

39. ***Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (PCOS): role of insulin clearance*** Amato et al., J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1319-26. doi: 10.1007/s40618-015-0372-x

40. ***Fasting Insulin Reflects Heterogeneity in Predominant Pathophysiological Processes Underlying Glucose Intolerance: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*** Goodarzi et al., Diabetes Care, 2011; 34(8):1824–1829. doi: 10.1152/ajpendo.00013.2011

41. ***Variability in Directly Measured First-Pass Hepatic Insulin Extraction and Its Association with Insulin Sensitivity and Plasma Insulin*** Asare-Bediako et al., Diabetes, 2018; 67(8):1495– 1503. doi: 10.2337/db17-1520

42. ***Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain*** Erdmann et al., Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 Mar;294(3):E568-75. doi: 10.1152/ajpendo.00560.2007

43. ***Weight-dependent differential contribution of insulin secretion and clearance to hyperinsulinemia of obesity*** Erdmann et al., Regul Pept. 2009 Jan 8;152(1-3):1-7. doi: 10.1016/j.regpep.2008.10.008

44. ***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., Diabetes Care. 2022 Feb 1;45(2):425-435. doi: 10.2337/dc21-1023

45. ***Disturbances of basal and postprandial insulin secretion and clearance in obese patients with type 2 diabetes mellitus*** Erdmann et al., Horm Metab Res. 2012 Jan;44(1):60-9. doi: 10.1055/s-0031-1295414

46. ***Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis*** Bril et al., Hepatology. 2014 Jun;59(6):2178-87. doi: 10.1002/hep.26988

47. ***Insights into circulating CEACAM1 in insulin clearance and disease progression: Evidence from the Portuguese PREVADIAB2 study*** Patarrão et al., Eur J Clin Invest. 2024 Dec 14;54(Suppl 2):e14344. doi: 10.1111/eci.14344

48. ***Hyperinsulinemia drives hepatic insulin resistance in male mice with liver-specific Ceacam1 deletion independently of lipolysis*** Ghadieh et al., Metabolism. 2019 Apr:93:33-43 doi: 10.1016/j.metabol.2019.01.008
49. ***Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man*** Del Prato et al., Diabetologia. 1994 Oct;37(10):1025-35. doi: 10.1007/BF00400466.
50. ***Characterising hyperinsulinemia-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells*** Turner et al., J Mol Endocrinol. 2020 Apr;64(3):125-132 doi: 10.1530/JME-19-0169.
51. ***Insulin resistance induced by hyperinsulinemia coincides with a persistent alteration at the insulin receptor tyrosine kinase domain*** Catalano et al., PLoS One. 2014 Sep 26;9(9):e108693. doi: 10.1371/journal.pone.0108693
52. ***Human and mouse muscle transcriptomic analyses identify insulin receptor mRNA downregulation in hyperinsulinemia-associated insulin resistance*** Cen et al., FASEB J. 2022 Jan;36(1):e22088. doi: 10.1096/fj.202100497RR
53. ***Chronic hyperinsulinism induced downregulation of insulin postreceptor signaling transduction in Hep G2 cells*** Yuan et al., J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2002;22(4):313-6 doi: 10.1007/BF02896773
54. ***Hyperinsulinemia alters insulin receptor presentation and internalization in brain microvascular endothelial cells*** Watson et al., Diab Vasc Dis Res. 2022 Jul-Aug; 19 (4):14791641221118626. doi: 10.1177/14791641221118626