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

ORIGINAL RESEARCH

Charakterisierung der durch Hyperinsulinämie induzierten Insulinresistenz in menschlichen Skelettmuskelzellen - Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob eine längere Exposition gegenüber Insulin menschliche Muskelzellen, die im Labor kultiviert wurden, weniger empfänglich für das Hormon machen kann. Differenzierte Muskelzellen von gesunden Spendern wurden drei Tage lang Insulin ausgesetzt und anschließend erneut akut stimuliert. Im Vergleich zu den nicht vorbehandelten Zellen zeigten sie eine geringere insulininduzierte Glukoseaufnahme sowie eine verminderte Aktivierung von IRS-1 und AKT, zwei zentralen Knotenpunkten der Insulinsignalübertragung.Im Abschnitt 3.5 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation dazu bei, die Hypothese zu stützen, dass eine anhaltende Hyperinsulinämie direkt zur Desensibilisierung des Muskels beitragen kann, ohne notwendigerweise alle entzündlichen und lipidbedingten Veränderungen des Diabetes zu reproduzieren. Experimentelle Studien am Menschen, an menschlichen Zellen sowie transkriptomische Analysen konvergieren in dieser Möglichkeit. Die Stärke der Reaktionen variiert jedoch je nach Zellmodell, Dauer und Insulinkonzentration: Das Bild ist auf mechanistischer Ebene gut belegt und beim Menschen moderat gestützt, beweist jedoch für sich allein keine universelle Kausalkette beim Menschen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 16, 2026
Updated: November 16, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24293926

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob eine kontinuierliche Exposition gegenüber hohen Insulinkonzentrationen die nachfolgende Insulinreaktion in menschlichen Skelettmuskelzellen verringern kann. Die untersuchte Hypothese war daher spezifisch: Ein anhaltender Hormonüberschuss könnte die Zelle weniger fähig machen, Glukose aufzunehmen, wenn sie einen neuen Reiz erhält.Diese Fragestellung ist für Abschnitt 3.5 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie das im Buch vorgeschlagene Muskel-Segment der Kette betrifft: verlängerte Insulinexposition verringerte Insulin-Signalübertragung verringerter Glukoseeintritt in die Zelle.Die Studie kann einen direkten Effekt von Insulin im verwendeten Zellmodell nachweisen, da die Zellen mit und ohne Insulin-Vorbehandlung verglichen wurden. Sie kann jedoch nicht feststellen, wie häufig dieser Mechanismus im menschlichen Organismus auftritt, welche Insulinkonzentration im Alltag am relevantesten ist, noch beweisen, dass dies die einzige Ursache für die Insulinresistenz bei Diabetes ist.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Es handelt sich um eine experimentelle *In-vitro* -Studie, das heißt, sie wurde an Zellen und nicht an behandelten Personen durchgeführt. Die Autoren verwendeten Zellen aus menschlicher Skelettmuskulatur von gesunden Spendern, die zu reifen Muskelzellen differenziert wurden. Die Anzahl der Spender sowie die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien sind im verfügbaren Material, das lediglich aus dem Abstract besteht, nicht aufgeführt.Die Zellen wurden drei Tage lang mit oder ohne Insulin in einer Konzentration von 100 Nanomolar kultiviert. Nach diesem Zeitraum erhielten sie eine akute Insulinstimulation. Zu den gemessenen Ergebnissen gehörten die Glukoseaufnahme, also das Eindringen des Zuckers in die Zellen; die Phosphorylierung von IRS-1 an Tyr612 und von AKT an Ser473, chemische Veränderungen, die die Aktivierung von Schritten des Insulin-Signalwegs signalisieren; sowie die Expression von Genen und Proteinen, die am Glukosetransport, am Stoffwechsel, an Entzündungsprozessen, am Lipidstoffwechsel und an der mitochondrialen Funktion beteiligt sind.Die detaillierten Laborverfahren, die Anzahl der Replikate, die statistische Methode, die Signifikanzwerte, die Konfidenzintervalle und die vollständigen quantitativen Ergebnisse sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt: Zellen, die drei Tage lang Insulin ausgesetzt waren, reagierten weniger gut auf eine anschließende akute Dosis desselben Hormons. Die durch Insulin stimulierte Glukoseaufnahme war im Vergleich zu Zellen, die keiner längeren Exposition ausgesetzt waren, verringert. Das Abstract nennt weder das numerische Ausmaß der Reduktion noch den P-Wert.Die geringere funktionelle Reaktion ging mit einer Abschwächung der zellulären Signalübertragung einher. Nach der akuten Stimulation waren die Phosphorylierung von IRS-1 an Tyr612 und die von AKT an Ser473 abgeschwächt. IRS-1 ist ein Protein, das das Signal vom Insulinrezeptor empfängt und weiterleitet; AKT ist ein nachgeschalteter Schritt, der unter anderem dazu beiträgt, die Glukoseverwertung zu fördern. Das Ergebnis deutet also auf eine verringerte Reaktion entlang dieses Teils der Kaskade hin und nicht nur auf eine isolierte Veränderung eines Gens.Der Transporter GLUT1, ein Protein, das den basalen Glukoseeintritt erleichtern kann, nahm sowohl auf Ebene der messenger-RNA als auch auf Proteinebene zu. GLUT4, der Transporter, der am stärksten an der Insulinreaktion des Muskels beteiligt ist, blieb hingegen im berichteten Material unverändert. Ebenfalls verringert waren die messenger-RNA von PDK4, einem Regulator des Energiestoffwechsels, sowie von TNF-a, einem Molekül, das mit der Entzündungsreaktion assoziiert ist. Es wurden keine Veränderungen bei den Lipidmarkern SREBP1 und CD36 sowie beim mitochondrialen Marker UCP3 beobachtet.Der für das Buch relevanteste Punkt ist daher richtungsweisend und konsistent: Die längere Exposition gegenüber Insulin reduzierte die durch Insulin induzierte Glukoseaufnahme und schwächte IRS-1 und AKT ab, ohne dass dies im untersuchten Modell mit einem Anstieg von TNF-a oder Veränderungen bei den ausgewählten Lipid- und

Mitochondrienmarkern einherging.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung des Ergebnisses besteht darin, dass eine Muskelzelle, die einer kontinuierlichen Insulinstimulation ausgesetzt ist, weniger bereit sein kann, auf ein neues Signal zu reagieren. Vereinfacht ausgedrückt ist es so, als würde ein System, das ständig eingeschaltet bleibt, seine Fähigkeit verringern, die Aktivität bei einer weiteren Anforderung noch weiter zu steigern.Der in der Studie dokumentierte Ablauf ist: anhaltende experimentelle Hyperinsulinämie verringerte Phosphorylierung von IRS-1 und AKT nach akuter Stimulation verringerte insulininduzierte Glukoseaufnahme. Dieser Schritt entspricht direkt der Aussage im Buch bezüglich der *in vitro* kultivierten menschlichen Muskelzellen.Die Verringerung von TNF-a beweist nicht, dass Entzündungen bei der menschlichen Insulinresistenz keine Rolle spielen. Sie zeigt vielmehr, dass in diesem Modell und unter den beobachteten Bedingungen die verringerte Insulinantwort ohne einen Anstieg dieses Entzündungsmarkers und ohne nachweisbare Veränderungen bei bestimmten Lipid- und Mitochondriengenen auftrat. Die Interpretation, dass Insulin allein ausreichte, um eine zelluläre Form der Insulinresistenz zu induzieren, ist im experimentellen Modell plausibel, entspricht jedoch nicht dem Nachweis der gesamten Pathophysiologie des Diabetes.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Die direkteste Bestätigung beim Menschen stammt aus einer experimentellen Studie an 15 gesunden jungen Erwachsenen. Ein physiologischer und anhaltender Anstieg des Insulinspiegels bei normalem Blutzuckerspiegel über 72–96 Stunden führte zu einer verringerten Insulinsensitivität. Das Defizit betraf vor allem die nicht-oxidative Glukoseverwertung, die zu einem großen Teil die Glykogensynthese im Muskel widerspiegelt. Dieser Befund bestätigt die allgemeine wissenschaftliche Annahme, dass Hyperinsulinämie direkt zur Insulinresistenz beitragen kann, noch bevor es zu manifesten Blutzuckerveränderungen kommt [1]. Die Einschränkung liegt in der geringen Teilnehmerzahl und der kurzen Dauer der experimentellen Exposition.Eine zweite Studie an 20 gesunden Erwachsenen untersuchte dasselbe Phänomen mittels euglykämischem Clamp – einem Verfahren, das den Blutzuckerspiegel stabil hält, während die Reaktion auf Insulin gemessen wird – sowie durch Muskelbiopsien. Nach 24 oder 72 Stunden physiologischer Hyperinsulinämie steigerte das Insulin die gesamte Glukoseaufnahme, den für die Glykogensynthese vorgesehenen Anteil sowie die Aktivität der Glykogensynthase, des Enzyms, das die Glukosereserven im Muskel aufbaut, in geringerem Maße. Die Verringerung des nicht-oxidativen Anteils betrug 34 % nach 24 Stunden und 58 % nach 72 Stunden. Dieser Nachweis verbindet den beim Menschen beobachteten systemischen Effekt mit der Muskelfunktion, misst jedoch nicht direkt IRS-1 oder AKT [2].Ein unabhängiges Experiment an menschlichen Myoblasten, Muskelvorläuferzellen, ergab ein funktionell konsistentes Bild. Nach drei Wochen unter hohem Insulinspiegel steigerte eine erneute akute Stimulation den Glukosetransport nur in den Zellen, die bei niedrigem Insulinspiegel kultiviert wurden. In den Zellen, die hohem Insulin ausgesetzt waren, steigerte die erneute Stimulation die Phosphorylierung von IRS-1, die Aktivität von PI3K und die Phosphorylierung von AKT nicht signifikant. PI3K ist ein Enzym, das IRS-1 mit AKT in dem Signalweg verbindet, der die Glukoseverwertung fördert. Die Studie bestätigt somit die Desensibilisierung nach der Insulinstimulation in menschlichen Zellen, auch wenn Dauer und Konzentrationen von denen der analysierten Publikation abweichen [3].Eine Arbeit, die Humandaten, Zellexperimente und Mausmodelle kombinierte, fügte einen möglichen vorgelagerten Schritt hinzu. In einer Meta-Analyse von Transkriptomdaten aus über 450 menschlichen Skelettmuskelproben war ein höherer Nüchterninsulinspiegel mit einer geringeren Expression der Boten-RNA von *INSR*, dem Gen des Insulinrezeptors, assoziiert. Die Assoziation beim Menschen beweist keine Kausalität; jedoch reduzierte eine längere Insulinexposition in murinen Myotuben das *Insr*-Gen, den Rezeptor auf der Zelloberfläche und die Gesamtmenge des Rezeptors, wodurch die akute AKT-Signalübertragung abgeschwächt wurde. Das Ergebnis vervollständigt das Bild, indem es einen möglichen weiteren Ort der Desensibilisierung

aufzeigt, wobei der direkte kausale Zusammenhang vor allem aus den Zell- und Tierversuchen abgeleitet wird [4].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein relevantes, aber nicht vollständig übertragbares Ergebnis stammt aus einem Experiment an murinen C2C12-Zellen. Die chronische Insulinexposition während der Differenzierung verringerte die akute Phosphorylierung von AKT sowie die insulinestimulierte Glukoseaufnahme. In bereits differenzierten Myotuben veränderte dieselbe chronische Exposition jedoch nicht die Phosphorylierung von AKT, obwohl die Expression einiger metabolischer Gene, einschließlich GLUT4 und Hexokinase II, reduziert wurde [5].Dieser Befund widerlegt das Ergebnis der analysierten Studie nicht, zeigt jedoch, dass die Wirkung von persistentem Insulin vom Zelltyp, dem Reifungsstadium, der Spezies und den experimentellen Bedingungen abhängt. Insbesondere kann eine Verringerung der AKT-Signalübertragung nicht in jedem Muskelmodell, das erhöhtem Insulin ausgesetzt ist, als unvermeidlich angesehen werden. In den hier ausgewählten Studien am Menschen wurden keine direkt widersprüchlichen Belege von ausreichender Relevanz identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Review behandelten Publikation und unabhängigen Forschungsarbeiten und fasst zusammen, inwieweit jede einzelne zur Darstellung im Buch beiträgt.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	In-vitro-Zellkultur	Menschliche Skelettmuskelzellen von gesunden Spendern	Drei Tage Insulin reduzierten die Glukoseaufnahme sowie die akute Phosphorylierung von IRS-1 und AKT.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentell am Menschen	15 gesunde junge Menschen	72–96 Stunden physiologische Hyperinsulinämie reduzierten die Insulinsensitivität, insbesondere die Glykogensynthese.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Experimentell am Menschen	20 gesunde Erwachsene	24–72 Stunden Hyperinsulinämie reduzierten die Aktivierung der Glykogensynthase und den nicht-oxidativen Glukosestoffwechsel.	direkte Bestätigung	moderat

[3]	Zellkultur	Drei Wochen lang kultivierte menschliche Myoblasten	Hohe Insulinkonzentrationen verhinderten den akuten Anstieg der IRS-1/PI3K/AKT-Signalübertragung und des Glukosetransports.	direkte Bestätigung	moderat
[4]	Transkriptomische Meta-Analyse, Zell- und Tiermodelle	Über 450 menschliche Muskelproben; Myotuben und Mäuse	Höheres Nüchterninsulin war mit geringerem INSR assoziiert; anhaltende Insulineinwirkung reduzierte den Rezeptor und schwächte AKT in experimentellen Modellen ab.	indirekte Bestätigung	moderat
[5]	Zellkultur	Differenzierende murine C2C12-Zellen oder Myotuben	Der Effekt auf AKT war während der Differenzierung vorhanden, jedoch nicht in bereits ausgereiften Myotuben.	widersprüchliche Evidenz	vorläufig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt direkt die Annahme, dass eine verlängerte Insulinexposition zu einer verringerten Insulinantwort in menschlichen Muskelzellen führen kann, was mit einer geringeren Aktivierung von IRS-1 und AKT sowie einer reduzierten Glukoseaufnahme einhergeht. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Experimenten am Menschen, die nach einer anhaltenden physiologischen Hyperinsulinämie eine verminderte Glukoseverwertung und eine geringere Glykogensynthese zeigen.Die Argumentation des Buches wird somit durch das Konzept eines möglichen Selbstverstärkungskreislaufs zwischen Hyperinsulinämie und Insulinresistenz gut gestützt. Die Bestätigung ist für die muskuläre und allgemeine metabolische Reaktion am stärksten, während einige molekulare Details sowie das Fehlen eines entzündlichen oder lipotoxischen Milieus spezifisch für das Zellmodell bleiben. Daraus ergibt sich weder eine alleinige Erklärung für Diabetes noch eine direkte therapeutische Indikation.

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] **Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man**
Del Prato et al., 1994
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/BF00400466

[2] **Physiological hyperinsulinemia impairs insulin-stimulated glycogen synthase activity and glycogen synthesis**
Iozzo et al., 2001
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E712

[3] **Continually high insulin levels impair Akt phosphorylation and glucose transport in human myoblasts**
Bertacca et al., 2005
Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.06.019

[4] **Human and mouse muscle transcriptomic analyses identify insulin receptor mRNA downregulation in hyperinsulinemia associated insulin resistance**
Cen et al., 2022
The FASEB Journal
DOI: https://doi.org/10.1096/fj.202100497RR

[5] **The effect of chronic high insulin exposure upon metabolic and myogenic markers in C2C12 skeletal muscle cells and myotubes**
Turner et al., 2018
Journal of Cellular Biochemistry
DOI: https://doi.org/10.1002/jcb.26748