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

ORIGINAL RESEARCH

Chronischer Hyperinsulinismus führt zu einer Verringerung der post-rezeptoriellen Insulinsignaltransduktion in Hep G2-Zellen – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Dieser Artikel analysiert eine Zellstudie, in der untersucht wurde, ob eine längere Exposition gegenüber Insulin die Reaktion auf eine nachfolgende Stimulation mit demselben Hormon verringern kann. In Hep G2-Leberzellen, die aus einem menschlichen Lebertumor stammen, reduzierte eine sechzehnstündige Insulinbehandlung die Menge des Insulinrezeptors und vor allem dessen Aktivierung. Ebenso verringerten sich die Aktivierung von IRS-1 sowie die Assoziation zwischen IRS-1 und PI3K – beides anfängliche Schritte, die notwendig sind, damit das Insulinsignal innerhalb der Zelle weitergeleitet wird.Die Arbeit stützt die Ausführungen aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, wonach Hyperinsulinämie gleichzeitig den Rezeptor, IRS-1 und die Rekrutierung von PI3K beeinträchtigen kann. Unabhängige Studien bestätigen, dass eine anhaltende Insulinexposition die Autophosphorylierung des Rezeptors abschwächen, nachgeschaltete Signale reduzieren und die Glukoseaufnahme in menschlichen Muskelzellen verringern kann. Experimente am Menschen deuten zudem auf eine verringerte Insulinsensitivität nach tagelang anhaltender Hyperinsulinämie hin. Das Hep G2-Modell stellt jedoch keine gesunde Leber dar und beweist für sich genommen nicht, dass derselbe Mechanismus identisch in allen Geweben oder bei allen Menschen abläuft. Die allgemeine Beweislage ist moderat.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306711

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 akute und chronische Insulinexposition unterschiedliche Auswirkungen auf die ersten Schritte der Insulinsignalkette in Hep-G2-Zellen haben. Unter normalen Bedingungen bindet Insulin an seinen Rezeptor auf der Zelloberfläche. Der Rezeptor wird durch Autophosphorylierung aktiviert, das heißt, er fügt sich selbst Phosphatgruppen hinzu und überträgt das Signal dann an IRS-1 (Insulinrezeptor-Substrat 1), ein Protein, das bei der Rekrutierung von PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase) hilft, einem Enzym, das an der Übertragung des Stoffwechselsignals beteiligt ist.Die Hypothese war, dass eine längere Exposition gegenüber hohen Insulinkonzentrationen diese Kaskade weniger reaktiv gegenüber einer erneuten Stimulation macht. Dies ist der Grund für den Bezug zu Abschnitt 3.5: Die Publikation bewertet weder die klinische Insulinresistenz noch den Blutzuckerspiegel bei Menschen direkt, dokumentiert jedoch ein mögliches zelluläres Segment der Desensibilisierung. Da es sich bei Hep G2 um eine im Labor kultivierte Lebertumorzelllinie handelt, kann die Studie zwar molekulare Veränderungen in diesem Modell aufzeigen, sie kann jedoch nicht allein feststellen, inwieweit diese in der gesunden Leber, im Muskel oder im gesamten menschlichen Organismus vorhanden sind.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract. Die Autoren verwendeten Hep-G2-Zellen, die in serumfreiem Medium kultiviert wurden. Die Zellen wurden für 16 Stunden entweder ohne Insulin oder mit unterschiedlichen Insulinkonzentrationen zwischen 1 und 100 nmol/l inkubiert. Nach Abschluss der chronischen Behandlung wurden die Zellen einer erneuten akuten Stimulation mit 100 nmol/l Insulin für eine Minute unterzogen.Die Gesamtmenge der Beta-Untereinheit des Insulinrezeptors, von IRS-1 und der p85-Untereinheit von PI3K wurde mittels Western-Immunoblot gemessen, einer Technik, die spezifische Proteine in einer Zellprobe nachweist. Die Phosphorylierung des Rezeptors und von IRS-1 sowie die Interaktion zwischen IRS-1 und PI3K wurden mittels Immunpräzipitation bewertet, einem Verfahren, das die Isolierung eines Proteins und der damit assoziierten Moleküle ermöglicht. Die Anzahl der experimentellen Replikate, die Ausschlusskriterien, die detaillierten statistischen Verfahren und die vollständigen Werte der Analysen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Die einminütige akute Stimulation aktivierte schnell den Insulinrezeptor und IRS-1: Beide zeigten einen Anstieg der Tyrosin-Phosphorylierung, eine chemische Modifikation, die für die Signalübertragung erforderlich ist. Diese Aktivierung ging mit einer Assoziation zwischen IRS-1 und PI3K einher, was mit dem Start der Insulinkaskade übereinstimmt.Nach 16 Stunden chronischer Insulinbehandlung nahm die Menge der Beta-Untereinheit des Rezeptors dosisabhängig ab: Höhere Insulinkonzentrationen waren mit einer geringeren Rezeptormenge verbunden. Die Gesamtmenge an IRS-1 verringerte sich nur leicht. Der funktionelle Effekt war jedoch deutlicher: Nach der Behandlung mit 100 nmol/L Insulin sank die Phosphorylierung des Rezeptors auf 22 % des Kontrollwerts und die von IRS-1 auf 15 % des Kontrollwerts; beide Unterschiede waren statistisch signifikant mit $P < 0{,}01$.Einfach ausgedrückt hatten die Zellen nicht nur weniger Rezeptoren: Die verbleibenden Rezeptoren und IRS-1 reagierten deutlich schwächer auf eine erneute Insulinexposition. Auch die Assoziation zwischen IRS-1 und PI3K nahm im Vergleich zur Kontrolle um 66 % ab, mit $P < 0{,}01$. Die Gesamtmenge an PI3K veränderte sich hingegen nicht signifikant. Das Ergebnis deutet daher auf eine verringerte Rekrutierung von PI3K in den Signalkomplex hin und nicht auf eine Abnahme der allgemeinen Verfügbarkeit des Enzyms.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass ein kontinuierliches Insulinsignal die zelluläre Reaktion auf eine nachfolgende Insulindosis abschwächen kann. In diesem Modell ist die beeinträchtigte Kette am Anfang lokalisiert: Insulinrezeptor IRS-1 Rekrutierung von PI3K. Wenn diese Schritte weniger effizient ablaufen, können nachfolgende Stoffwechselsignale gedämpft

werden.Das in der Publikation spezifisch dokumentierte Segment ist die verringerte Rezeptoraktivierung, die verminderte Phosphorylierung von IRS-1 sowie die reduzierte Assoziation von IRS-1 und PI3K nach chronischer Insulinexposition. Die Interpretation der Autoren, dass diese Veränderungen zur Insulinresistenz beitragen, ist biologisch plausibel, bleibt jedoch eine Schlussfolgerung: Die Studie hat die hepatische Glukoseproduktion, die Glykogensynthese oder die Insulinsensitivität beim Menschen nicht direkt gemessen.Das Ergebnis stützt somit die Darstellung des Buches auf mechanistischer Ebene. Es beweist jedoch nicht, dass Hyperinsulinämie immer die primäre Ursache für Insulinresistenz ist, da im realen Leben erhöhte Insulinspiegel, ein Anstieg des Blutzuckerspiegels, überschüssige Lipide, Entzündungen und individuelle Veranlagungen koexistieren und sich gegenseitig beeinflussen können.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine direkte Bestätigung für den ersten Teil der Kette stammt von Catalano und Kollegen. In einem Zellmodell, das einer chronischen Insulinexposition ausgesetzt war, führte eine anschließende Stimulation zu einer geringeren Autophosphorylierung des Insulinrezeptors. Nach Entfernung des Hormons schien die Veränderung reversibel zu sein, trat jedoch bei einer erneuten Exposition schnell wieder auf. Die Studie bestätigt somit, dass die Desensibilisierung bereits am Rezeptor selbst beginnen kann; die Einschränkung liegt in der Verwendung von kultivierten Zellen, die die metabolische Komplexität des Organismus nicht vollständig abbilden [1].Turner und Kollegen untersuchten primäre Muskelzellen, die von gesunden menschlichen Spendern gewonnen und in Kultur differenziert wurden. Nach drei Tagen mit 100 nmol/L Insulin führte eine anschließende akute Stimulation zu einer geringeren Glukoseaufnahme sowie einer verminderten Phosphorylierung von IRS-1 und AKT (ein Protein, das viele metabolische Wirkungen von Insulin nachgeschaltet überträgt). Dies bestätigt an einem anderen, dem menschlichen Muskel näheren Gewebe, dass eine verlängerte Exposition die Reaktion des Insulinsignals und die endgültige Funktion der Glukoseaufnahme abschwächen kann. Es bleibt jedoch eine In-vitro-Studie [2].Cen und Kollegen fügten eine weitere Evidenzebene hinzu. In einer Meta-Analyse von Transkriptomdaten aus 488 menschlichen Skelettmuskelproben waren höhere Nüchterninsulinspiegel mit einer geringeren Expression der Boten-RNA von INSR, dem Gen des Insulinrezeptors, assoziiert. In Experimenten an murinen Myotuben reduzierte die verlängerte Insulinexposition die Insr-Expression, die Menge des Gesamtrezeptors und des Oberflächenrezeptors sowie die AKT-Signalübertragung und die Glukoseaufnahme. Der menschliche Teil ist beobachtend und beweist keine Kausalität; der experimentelle Teil hingegen zeigt eine Kausalität im Mausmodell, nicht jedoch beim Menschen [3].Die physiologische Relevanz dieser Darstellung wird auch durch ein kontrolliertes Experiment an 15 gesunden jungen Erwachsenen gestützt. Del Prato und Kollegen hielten über 72–96 Stunden eine Hyperinsulinämie physiologischen Ausmaßes aufrecht, bei normalem oder leicht erhöhtem Blutzuckerspiegel. Die euglykämische Hyperinsulinämie reduzierte die Insulinsensitivität, wobei der Defekt vor allem den nicht-oxidativen Glukosestoffwechsel betraf, also den Weg, der hauptsächlich die Glykogensynthese umfasst. Diese Studie untersuchte zwar nicht den Rezeptor, IRS-1 oder PI3K in der Leber, bestätigt jedoch direkt am Menschen, dass eine anhaltende Insulinexposition die metabolische Wirksamkeit des Hormons verringern kann [4].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege von ausreichender Relevanz identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.Die wesentlichen Vorbehalte ergeben sich aus der Heterogenität der Modelle. Die Reaktion auf Insulin hängt vom Gewebe, der Expositionsdauer, der Hormonkonzentration, dem Blutzuckerspiegel sowie dem Vorhandensein von Lipiden oder Entzündungen ab. Zudem reagiert die Leber anders auf Insulin als die Skelettmuskulatur, während Hep-G2-Zellen Tumorzellen und keine normalen menschlichen Hepatozyten sind. Aus diesen Gründen stützt die Übereinstimmung der Studien zwar die Existenz eines Desensibilisierungsmechanismus, erlaubt jedoch nicht, jede in Zellkulturen beobachtete molekulare

Veränderung automatisch auf die klinische Physiologie aller Menschen zu übertragen.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen den molekularen Daten aus der Originalstudie und den unabhängigen Bestätigungen, die in Zellmodellen, menschlichem Muskelgewebe und bei gesunden Personen gewonnen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär	Humane Hep G2-Zellen	Nach 16 Stunden Insulin: Reduktion des Rezeptors, Phosphorylierung des Rezeptors auf 22 % und von IRS-1 auf 15 % des Kontrollwerts; IRS-1-PI3K-Assoziation um 66 % reduziert.	direkte Bestätigung	vorläufig
[1]	Zellulär	Zellmodell mit Insulinrezeptor	Chronische Insulinexposition reduzierte die Autophosphorylierung des Rezeptors nach einer erneuten Stimulation.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär	Primäre Muskelzellen von gesunden menschlichen Spendern	Drei Tage Insulin reduzierten die Glukoseaufnahme sowie die Phosphorylierung von IRS-1 und AKT.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Beobachtungsstudie und zellulär	488 humane Muskelproben; murine Myotuben	Höheres Nüchterninsulin assoziiert mit geringerem INSR; chronisches Insulin reduzierte den Rezeptor, die AKT-Signalübertragung und die Glukoseaufnahme in Myotuben.	biologisch konsistente Evidenz	moderat

[4]	Physiologische Studie am Menschen	15 gesunde junge Erwachsene	Physiologische Hyperinsulinämie über 72–96 Stunden reduzierte die Insulinsensitivität, insbesondere den nicht-oxidativen Glukosestoffwechsel.	indirekte Bestätigung	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt im Hep-G2-Modell eindeutig, dass eine chronische Insulinexposition drei frühe Schritte der Insulinsignalkette abschwächen kann: den Rezeptor, IRS-1 und die Rekrutierung von PI3K. Unabhängige Belege stimmen mit einer durch anhaltende Hormonexposition induzierten Desensibilisierung überein und umfassen zelluläre, muskuläre und physiologische Daten beim Menschen.Die Annahme, dass sich Hyperinsulinämie und Insulinresistenz gegenseitig verstärken können, wird somit moderat gestützt. Es bleibt notwendig, den zellulären Mechanismus von seiner individuellen klinischen Relevanz zu unterscheiden: Nicht alle Gewebe reagieren auf die gleiche Weise, und Hyperinsulinämie kann sowohl eine Folge als auch ein möglicher Faktor sein, der zum Fortschreiten der Insulinresistenz beiträgt.

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] **Insulin Resistance Induced by Hyperinsulinemia Coincides with a Persistent Alteration at the Insulin Receptor Tyrosine Kinase Domain**
Catalano et al., 2014
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108693

[2] **Characterising hyperinsulinemia-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells**
Turner et al., 2020
Journal of Molecular Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1530/JME-19-0169

[3] **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

[4] **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