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

ORIGINAL RESEARCH

Die durch Hyperinsulinämie induzierte Insulinresistenz geht mit einer dauerhaften Veränderung der Tyrosinkinase-Domäne des Insulinrezeptors einher – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob eine längere Exposition gegenüber Insulin die Fähigkeit des Insulinrezeptors verringern kann, auf eine erneute Stimulation zu reagieren. In Leberzellen von Ratten sowie in Ovarzellen von Hamstern, die so modifiziert wurden, dass sie den menschlichen Rezeptor exprimieren, verringerte die kontinuierliche Exposition gegenüber dem Hormon die Autophosphorylierung des Rezeptors, also das erste interne Signal, das es der Zelle ermöglicht, auf Insulin zu reagieren. Die Verringerung ließ sich nicht durch eine geringere Gesamtmenge des Rezeptors oder dessen Verschwinden von der Zellmembran erklären.Die Forschung trägt zu dem Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, der sich mit der Idee befasst, dass eine anhaltende Hyperinsulinämie eine fortschreitende Insulindesensibilisierung begünstigen kann. Unabhängige Nachweise beim Menschen, in Muskelzellen und in Zellmodellen bestätigen, dass ein anhaltender Insulinüberschuss die Insulinantwort abschwächen und frühe Komponenten des Signalwegs verändern kann. Das spezifische „molekulare Gedächtnis“ des Rezeptors, wie es in der Originalstudie beschrieben wurde, konnte jedoch beim Menschen nicht direkt nachgewiesen werden, und die Reaktionen bleiben vom jeweiligen Gewebe und dem betrachteten Signal abhängig.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24304918

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 längere Exposition gegenüber hohen Insulinkonzentrationen dazu führen könnte, dass der Insulinrezeptor weniger empfänglich für eine nachfolgende Einwirkung des Hormons wird. Der Insulinrezeptor ist ein Protein auf der Zelloberfläche: Wenn er Insulin bindet, aktiviert er eine Signalfolge, die unter anderem zur Aufnahme und Verwertung von Glukose beiträgt.Die untersuchte Hypothese war, dass chronische Hyperinsulinämie einen refraktären Zustand induzieren könnte, also eine abgeschwächte Reaktion auf eine erneute Stimulation, indem sie direkt auf den Rezeptor oder dessen unmittelbare molekulare Umgebung einwirkt. Dies ist der Grund für den Bezug zu Abschnitt 3.5 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi: Die Publikation untersucht den Anfangsabschnitt der im Buch vorgeschlagenen Kette, d. h. längere Insulinexposition reduzierte Rezeptoraktivierung verringerte Fähigkeit zur Signalübertragung.Die Studie kann einen experimentellen Effekt in Zellkulturen unter den von den Autoren verwendeten Bedingungen und Konzentrationen nachweisen. Sie kann jedoch nicht belegen, dass dieselbe strukturelle Veränderung auch im menschlichen Muskel-, Leber- oder Fettgewebe auftritt, noch kann sie deren Beitrag zur Entstehung von Diabetes im Organismus quantifizieren.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten vor allem Ratten-Hepatomzellen, die so modifiziert wurden, dass sie den menschlichen Insulinrezeptor exprimieren, sowie Ovarialzellen des Hamsters. Die Zellen wurden vier Stunden lang serumfrei gehalten und anschließend für unterschiedliche Zeiträume und in verschiedenen Konzentrationen rekombinantem Insulin ausgesetzt. Die Hauptkonzentrationen lagen bei 5 nM, 17 nM und 170 nM; nM steht für nanomolar, eine Einheit, die eine sehr niedrige Konzentration eines Stoffes angibt.Die Aktivierung des Rezeptors wurde durch die Messung seiner Phosphorylierung bestimmt, also der Anlagerung von Phosphatgruppen, die als Aktivierungssignal fungiert. Die Autoren setzten Western Blotting und ELISA (ein Labortest, der auf der Erkennung von Proteinen durch Antikörper basiert) ein. Insbesondere analysierten sie die Tyrosin-Stellen Y972 und Y1162/1163 des Rezeptors, die für den Start der Signalkaskade wichtig sind.Um zu überprüfen, ob sich der Rezeptor von der Membran in das Zellinnere verlagert, wurde Fluoreszenzmikroskopie an Zellen mit einem YFP-markierten Rezeptor (ein fluoreszierendes Protein) durchgeführt. Um mögliche Veränderungen in der Nähe der Tyrosinkinase-Domäne – dem Teil des Rezeptors, der Signale durch chemische Reaktionen überträgt – zu untersuchen, wurde FRET eingesetzt (eine Technik, die die relative Nähe zwischen zwei fluoreszierenden Markern misst und auf eine Konformationsänderung oder eine Veränderung der molekularen Umgebung hinweisen kann).Die Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Vergleiche wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Tukey-Post-hoc-Tests durchgeführt; die Autoren betrachteten einen P-Wert von unter 0,05 als statistisch signifikant. Es wurden keine Ein- oder Ausschlusskriterien angegeben, da es sich nicht um eine Studie an menschlichen Teilnehmern handelt.

4. ERGEBNISSE

Unter kurzzeitiger Stimulation erhöhte Insulin die Autophosphorylierung des Rezeptors bei allen untersuchten Konzentrationen rasch. Nach längerer Exposition nahm die Phosphorylierung an den Stellen Y972 und Y1162/1163 im Vergleich zum anfänglichen Spitzenwert ab, wobei die Unterschiede als statistisch signifikant gemeldet wurden. Einfach ausgedrückt: Der Rezeptor wurde zunächst aktiviert, verlor jedoch bei längerem Kontakt mit dem Hormon einen Teil seiner Fähigkeit, diese Aktivierung aufrechtzuerhalten.Die Gesamtmenge des Rezeptors veränderte sich in den Western Blots nicht. Zudem war in fluoreszenzmarkierten Zellen die Menge des an der Membran lokalisierten Rezeptors nach einer längeren Exposition gegenüber 17 nM Insulin nicht verringert. Dieser Befund deutet darauf hin, dass die Signalreduktion in diesem Modell nicht primär durch einen Verlust des Rezeptors von der Zelloberfläche erklärt werden konnte.Nach 120 Minuten Exposition gegenüber 17 oder 170 nM Insulin reduzierte ein zehnminütiger Waschvorgang die Restphosphorylierung rasch. Eine zweite kurze

Stimulation führte jedoch dazu, dass Y972 und Y1162/1163 lediglich auf das reduzierte Niveau zurückkehrten, das für den refraktären Zustand typisch ist, anstatt die intensive Reaktion der ersten kurzen Stimulation zu reproduzieren. Dieses Phänomen trat nach einer ersten Exposition von nur zwei Minuten nicht auf.Der FRET-Wert veränderte sich nach zehn Minuten Insulin nicht, stieg jedoch nach 120 Minuten an. Da ein Anstieg des FRET-Werts signalisiert, dass die Fluoreszenzmarker ihre relative Nähe zueinander verändert haben, ist das Ergebnis mit einer Veränderung der Konformation der Tyrosinkinase-Domäne oder der Umgebung der benachbarten Proteine vereinbar. Nach einem kurzen Waschvorgang blieb diese FRET-Veränderung bestehen; nach 180 Minuten Waschen kehrte sie auf das Ausgangsniveau zurück, stellte sich jedoch bei einer erneuten Insulin-Exposition schnell wieder ein.Die nachgeschalteten Signalwege reagierten nicht alle auf die gleiche Weise. Die Phosphorylierung von ERK, einem Protein, das mit Wachstumssignalen und zellulären Reaktionen verbunden ist, war intensiv und vorübergehend und nahm dann rasch ab. Im Gegensatz dazu nahm die Phosphorylierung von AKT und GSK3 innerhalb von 120 Minuten nicht ab. Dies zeigt, dass die Desensibilisierung nicht einheitlich über alle gemessenen intrazellulären Signalwege hinweg erfolgte.

5. INTERPRETATION

Die unmittelbarste biologische Bedeutung besteht darin, dass eine kontinuierliche Insulinstimulation die anfängliche Reaktion des Rezeptors auf eine erneute Exposition gegenüber dem Hormon abschwächen kann. Das für das Buch relevanteste Ergebnis ist nicht der Nachweis einer vollständigen Insulinresistenz im Organismus, sondern der zelluläre Mechanismus, wonach ein anhaltender Insulinüberschuss die Autophosphorylierung seines eigenen Rezeptors schwächen kann, ohne dass zwingend eine Verringerung der Rezeptoranzahl in der Membran erforderlich ist.Die Publikation legt ein mögliches molekulares Gedächtnis der chronischen Exposition nahe: Nach dem Waschen kehrten einige Messwerte in Richtung des Ausgangsniveaus zurück, doch die reduzierte Reaktion trat bei einer erneuten Stimulation sofort wieder auf. FRET macht eine Veränderung in der Tyrosinkinase-Domäne oder deren Interaktionen biologisch plausibel. FRET identifiziert jedoch nicht, welche molekulare Modifikation dafür verantwortlich ist, noch beweist es, dass die festgestellte Veränderung die direkte Ursache für den refraktären Zustand ist.Das experimentelle Modell weist eine wichtige Einschränkung auf: Es verwendet genetisch veränderte Zelllinien und Insulinkonzentrationen, die den natürlichen Wechsel der menschlichen Insulinsekretion nicht vollständig abbilden. Zudem widerspricht die hier beobachtete fehlende Verringerung der Rezeptoren in der Membran nicht Studien, die in anderen Geweben oder nach längerer Exposition eine Abnahme der Rezeptorexpression festgestellt haben. Es deutet vielmehr darauf hin, dass die Mechanismen der Desensibilisierung je nach Kontext unterschiedlich sein können.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Die Bestätigung, die der allgemeinen Darstellung des Buches am nächsten kommt, stammt aus einer kontrollierten klinischen Studie an 15 gesunden jungen Erwachsenen. Eine über 72–96 Stunden aufrechterhaltene physiologische Hyperinsulinämie bei normalem oder leicht erhöhtem Blutzuckerspiegel reduzierte die Insulinsensitivität. Der Defekt betraf vor allem die nicht-oxidative Glukoseverwertung, also deren Umwandlung und Speicherung als Glykogen, während die Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion erhalten blieb. Dieses Ergebnis stützt beim Menschen die Annahme, dass eine anhaltende Hyperinsulinämie direkt zur peripheren Insulinresistenz beitragen kann; es identifiziert jedoch kein molekulares Gedächtnis des Rezeptors [1].Eine zweite Studie kultivierte menschliche Myoblasten drei Wochen lang mit erhöhtem Insulinspiegel. Nach einer anschließenden kurzen Stimulation zeigten die chronisch dem Insulin ausgesetzten Zellen keinen weiteren Anstieg der Phosphorylierung des Rezeptors, von IRS-1, PI3K und AKT sowie des Glukosetransports, während diese Signale in den Kontrollzellen zunahmen. IRS-1 ist ein Protein, das das Signal vom Rezeptor überträgt; PI3K und AKT sind an den nachfolgenden Schritten beteiligt. Die Forschung bestätigt somit in menschlichen Zellen muskulären Ursprungs eine abgeschwächte Reaktion auf eine erneute Insulinexposition, was mit dem in der

ursprünglichen Studie beobachteten refraktären Zustand übereinstimmt [2].Eine unabhängige transkriptomische Analyse integrierte drei Datensätze menschlicher Skelettmuskulatur mit insgesamt 488 Proben sowie ein experimentelles Modell muriner Myotuben. In den menschlichen Proben waren höhere Nüchterninsulinspiegel mit einer geringeren Expression von INSR, dem Gen des Insulinrezeptors, assoziiert. In den 16 Stunden lang Insulin ausgesetzten Myotuben nahmen die RNA von Insr sowie das Gesamtprotein und das Oberflächenprotein des Rezeptors ab; nach akuter Stimulation waren auch die AKT- und ERK-Signale sowie die Glukoseaufnahme abgeschwächt. Die Studie erweitert die Argumentationskette des Buches, indem sie zeigt, dass Hyperinsulinämie in anderen Modellen nicht nur die Funktionalität, sondern auch die Verfügbarkeit des Rezeptors verringern kann [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine hinreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Belege dafür gefunden, dass eine längere Insulinexposition zu einer geringeren Insulinantwort führt. Es gibt jedoch Ergebnisse, die zur Vorsicht mahnen, das Phänomen als einen gleichmäßigen Verlust der gesamten Insulinsignalisierung zu beschreiben.In Adipozyten, die chronisch Insulin ausgesetzt waren, war der GLUT4-abhängige Glukosetransport reduziert, während der nukleäre Ausschluss von FoxO1, einem Regulator der Genexpression, weitgehend erhalten blieb. Die Autoren bezeichneten dieses Bild als selektive Insulinresistenz: Einige Zellfunktionen werden weniger reaktionsfähig, während andere sensibel bleiben, da sie unterschiedliche Niveaus des PI3K/AKT-Signals erfordern. Das Ergebnis widerlegt nicht die im Buch beschriebene Desensibilisierung, zeigt aber, dass ihr Ausmaß vom Gewebe und dem untersuchten Zweig der Signalkaskade abhängt [4].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der rezensierten Publikation und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bestätigung oder Kontextualisierung der Buchpassage herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Experimentelle Zellstudie	Ratten-Hepatomzellen und Hamster-Ovarialzellen mit menschlichem Insulinrezeptor	Anhaltende Insulineinwirkung reduzierte die Rezeptorreaktivierung, ohne notwendigerweise die Gesamtmenge oder die Menge an der Membran zu verringern.	direkte Bestätigung	vorläufig
[1]	Experimentelle klinische Studie	15 gesunde junge Erwachsene, die 72–96 Stunden einer Hyperinsulinämie ausgesetzt waren	Anhaltende physiologische Hyperinsulinämie reduzierte die Insulinsensitivität und die nicht-oxidative Glykogensynthese.	indirekte Bestätigung	moderat

[2]	Zellstudie	Menschliche Myoblasten, die drei Wochen lang mit erhöhtem Insulin kultiviert wurden	Nach erneuter Stimulation verringerten sich die Reaktion von IR, IRS-1, PI3K, AKT sowie der Glukosetransport.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Beobachtungs- und Zellstudie	488 menschliche Muskelproben und murine Myotuben	Erhöhtes Insulin war mit einem geringeren menschlichen INSR assoziiert; chronisches Insulin reduzierte den Rezeptor und die akute Reaktion in den Myotuben.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[4]	Zellstudie	Adipozyten in einem Modell chronischer Hyperinsulinämie	GLUT4 war weniger reaktionsfähig, während der nukleäre Ausschluss von FoxO1 weitgehend erhalten blieb.	diskordante Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie legt auf zellulärer Ebene nahe, dass eine längere Exposition gegenüber Insulin die nachfolgende Aktivierung des Insulinrezeptors verringern kann, ohne dass es notwendigerweise zu einem Verlust des Rezeptors an der Membran kommt. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der im Buch beschriebenen Hypothese eines möglichen Regelkreises zwischen Hyperinsulinämie und Insulinresistenz.Unabhängige Belege bestätigen in moderatem Umfang, dass ein anhaltender Insulinüberschuss die Insulinantwort im peripheren Gewebe und in Muskelzellen abschwächen kann. Die Hypothese, dass eine spezifische Konformationsänderung des Rezeptors ein stabiles und klinisch relevantes molekulares Gedächtnis beim Menschen darstellt, ist hingegen noch vorläufig. Die Reaktion scheint vom Zelltyp, der Dauer der Exposition und dem untersuchten Signalweg abzuhängen.

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] **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

[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] **Hyperinsulinemia leads to uncoupled insulin regulation of the GLUT4 glucose transporter and the FoxO1 transcription factor**
Gonzalez et al., 2011
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1019268108