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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Gesättigte Fettsäuren induzieren eine Insulinresistenz in Podozyten durch die Hemmung von IRS1 mittels Aktivierung von sowohl IKKb als auch mTORC1 – Eine Überprüfung der Nachweise

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie Palmitat, eine gesättigte Fettsäure, die Insulinantwort in Podozyten verringern kann – spezialisierte Nierenzellen, die zum glomerulären Filter beitragen. Die Autoren kombinierten Experimente an kultivierten murinen Podozyten mit Beobachtungen an Glomeruli von db/db-Mäusen, einem Modell für Typ-2-Diabetes. Palmitat erhöhte die Aktivität der IKKb- und mTORC1/S6K1-Signalwege, steigerte die inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1 und reduzierte die durch Insulin induzierte AKT-Aktivierung. Die Hemmung von mTORC1 mit Rapamycin verringerte diese Modifikation von IRS-1 und stellte einen Großteil der AKT-Aktivierung in den mit Palmitat behandelten Zellen wieder her.In Kapitel 4 und Kapitel 15 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Studie zu der Darstellung bei, dass eine anhaltende Überaktivierung von mTORC1/S6K1 IRS-1 schwächen und das an PI3K und AKT gerichtete Insulinsignal weniger effizient machen kann. Unabhängige Studien bestätigen diese Kette in Zellen, Ernährungsmodellen und menschlichem Muskelgewebe. Die Originalarbeit weist das Phänomen jedoch weder beim Menschen noch bei der Alzheimer-Krankheit direkt nach; sie dokumentiert vor allem einen experimentellen Mechanismus in Podozyten. Die Gesamtheit der Beweise stützt daher den Übergang auf mechanistischer Ebene, weist jedoch wichtige Grenzen hinsichtlich der klinischen Übertragbarkeit auf.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461451

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 gesättigte freie Fettsäuren die Insulinempfindlichkeit von Podozyten verringern können und über welche molekularen Schritte dieser Effekt abläuft. Podozyten sind Zellen, die die Kapillaren des Glomerulus umhüllen, der Nierenstruktur, die das Blut filtert; ihre korrekte Funktion ist entscheidend, um den Verlust von Proteinen im Urin zu begrenzen.Die Hypothese der Autoren war, dass Palmitat die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 erhöht. IRS-1 ist ein Protein, das das Signal vom Insulinrezeptor an PI3K und AKT weiterleitet; eine Phosphorylierung an bestimmten Serin-Stellen kann dessen Funktion beeinträchtigen. Die Studie untersuchte zudem, ob IKKb, eine mit Entzündungssignalen verbundene Kinase, sowie mTORC1/S6K1, ein Signalweg, der die Nährstoffverfügbarkeit und das Zellwachstum integriert, daran beteiligt sind.Der Grund für die Relevanz in Bezug auf Abschnitt 4.8 und Abschnitt 15.9 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist präzise: Die Publikation dokumentiert das Segment mTORC1/S6K1 inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1 verringerte Aktivierung von AKT durch Insulin. Sie beweist nicht die gesamte Pathophysiologie der menschlichen Insulinresistenz, bewertet nicht den Skelettmuskel und untersucht keine Neuronen oder die Alzheimer-Krankheit. Sie zeigt jedoch einen Mechanismus in murinen Podozyten und in den Glomeruli diabetischer Mäuse.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten 25 Wochen alte männliche db/db-Mäuse, denen der Leptinrezeptor fehlt und die einen diabetischen Phänotyp aufweisen, und verglichen diese mit nicht-diabetischen db/dm-Tieren. Die Nierenfunktion wurde anhand des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses im Urin sowie der glomerulären Filtrationsrate mittels Clearance von markiertem Inulin bewertet. Zudem wurden die Struktur des Glomerulus, die mesangiale Expansion sowie Proteine, die mit Nierenschäden assoziiert sind, darunter Kollagen IV und TGF-b, untersucht.Um die Insulinantwort in der Niere zu messen, erhielten die Tiere intravenös Insulin in einer Dosis von 5 mU pro Gramm Körpergewicht; nach 15 Minuten wurden die Glomeruli isoliert. Parallel dazu wurde eine Linie differenzierter muriner Podozyten für 24 Stunden 25 µmol/L an Albumin-gebundenem Palmitat ausgesetzt, gefolgt von einer fünfminütigen Insulinstimulation. Die Autoren maßen mittels Immunoblotting, einer Technik zum Nachweis von Proteinen und deren Modifikationen, IRS-1, AKT, IkBa, NF-kB, mTOR und S6.Um die kausale Rolle der in den Zellen beobachteten Signalwege zu überprüfen, wurden IKK16 (ein Inhibitor des IKK-Komplexes), Rapamycin (ein primärer Inhibitor von mTORC1) und Myriocin (ein Inhibitor der Ceramidsynthese) verwendet. Ceramide sind Lipide, die sich bei einem Überangebot an gesättigten Fettsäuren ansammeln können. Die Daten sind als Mittelwert plus/minus Standardabweichung angegeben; es wurden ungepaarte t-Tests oder Varianzanalysen mit Tukey-Korrektur angewendet. Die wichtigsten Zellexperimente umfassten vier bis sechs unabhängige Versuche; die Tiergruppen variierten je nach Endpunkt zwischen fünf und elf Tieren. Detaillierte Ein- und Ausschlusskriterien sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Bei db/db-Mäusen war der Nierenschaden bereits nach 25 Wochen erkennbar: Im Vergleich zu den db/dm-Kontrolltieren waren die Albuminurie, also der Verlust von Albumin über den Urin, die glomeruläre Filtrationsrate, die Glomerulumhypertrophie, die mesangiale Expansion sowie die Expression von Kollagen IV und TGF-b erhöht. Diese Daten bestätigen, dass das Modell Veränderungen aufwies, die mit einer diabetischen Nephropathie vereinbar sind, belegen jedoch nicht, dass Palmitat die alleinige Ursache für den Nierenschaden war.Das für die Darstellung im Buch relevanteste Ergebnis betrifft die Insulin-Signalübertragung. In den Glomeruli der db/db-Mäuse war die Phosphorylierung von AKT nach Insulingabe im Vergleich zu den Kontrolltieren reduziert, während die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 erhöht war. In kultivierten Podozyten reduzierte Palmitat die durch Insulin induzierte Phosphorylierung von AKT um 75 % ($p<0{,}0001$). Gleichzeitig erhöhte es die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 um 98 % ($p=0{,}008$) und hob die durch Insulin induzierte Phosphorylierung von IRS-1

an Tyrosin 608 auf. Einfach ausgedrückt: Palmitat verringerte die Effizienz der Signalübertragung von Insulin auf AKT.Palmitat erhöhte die Phosphorylierung von IkBa an Serin 32/36, einem Indikator für die IKKb-Aktivierung, um das Dreifache. Zudem steigerte es die Phosphorylierung von mTOR an Serin 2448 um 74 % (p=0,0082) und die des S6-Proteins, einem nachgeschalteten Indikator für mTORC1/S6K1, um 90 %. In denselben Zellen nahmen weder die JNK-Signale noch die Translokation verschiedener PKC-Isoformen zu – zwei Signalwege, die in anderen Kontexten zur Insulinresistenz beitragen können.Durch die Blockade von IKK mit IKK16 eliminierten die Autoren den Anstieg der Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 und stellten die AKT-Reaktion auf Insulin teilweise, nämlich zu 59 %, wieder her. Durch die Blockade der Ceramidsynthese mit Myriocin verhinderten sie die Phosphorylierung von IRS-1 und brachten die AKT-Aktivierung auf ein Niveau, das dem von Zellen entsprach, die keinem Palmitat ausgesetzt waren. Schließlich reduzierte Rapamycin die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 um 87 % (p=0,0178) und stellte die durch Insulin induzierte Phosphorylierung von AKT zu 90 % wieder her. Rapamycin verhinderte jedoch nicht die Aktivierung von IKKb, was darauf hindeutet, dass IKKb und mTORC1 als separate, aber auf IRS-1 konvergierende Signalwege agieren.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung der Ergebnisse liegt darin, dass ein experimenteller Überschuss an Palmitat zelluläre Systeme aktivieren kann, die normalerweise an der Verarbeitung von Nährstoffen und Stress beteiligt sind, und diese in einen Hemmfaktor für die Insulinsignalisierung umwandelt. Der entscheidende Punkt ist nicht unbedingt, dass IRS-1 verschwindet, sondern dass eine chemische Modifikation zunimmt, die seine Fähigkeit zur Signalweiterleitung verringert. Infolgedessen wird AKT, ein für viele Insulinreaktionen wichtiges Protein, weniger effektiv aktiviert.Der in der Studie direkt dokumentierte Ablauf ist: Palmitat Aktivierung von mTORC1/S6K1 und IKKb erhöhte Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 reduzierte Phosphorylierung von AKT nach Insulingabe. Die Experimente mit Rapamycin, IKK16 und Myriocin untermauern die kausale Interpretation im Zellmodell, da die Blockade dieser Signalwege die Modifikation von IRS-1 verringerte und das AKT-Signal wiederherstellte.Dieses Ergebnis stützt mechanistisch die Ausführungen in den Abschnitten des Buches, in denen die anhaltende Überaktivierung von mTORC1/S6K1 IRS-1 schwächt und das Signal an PI3K/AKT reduziert. Allerdings entspricht Serin 307 im Mausmodell einer Stelle, die im menschlichen Protein anders benannt sein kann; zudem hängt die Phosphorylierung von IRS-1 von der spezifischen Stelle, dem Zelltyp und der Dauer des Stimulus ab. Rapamycin hat den Defekt in der Zellkultur korrigiert, dies beweist jedoch nicht, dass es eine sichere oder wirksame Behandlung für Insulinresistenz oder diabetische Nephropathie beim Menschen darstellt.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine besonders relevante Bestätigung für den Zusammenhang zwischen Nährstoffen, S6K1 und IRS-1 stammt von Tremblay und Mitarbeitern. In Zellexperimenten, an Mäusen und in menschlicher Skelettmuskulatur nach der Infusion von Aminosäuren identifizierten die Autoren das Serin 1101 von menschlichem IRS-1 als Zielmolekül von S6K1. Die erhöhte Phosphorylierung an dieser Stelle war mit einer durch Nährstoffe induzierten Verringerung der Insulinsensitivität verbunden. Das Ergebnis betrifft zwar weder Podozyten noch Palmitat, bestätigt jedoch in einem insulinempfindlichen menschlichen Gewebe das Prinzip, dass die nährstoffbedingte Aktivierung von S6K1 IRS-1 in inhibitorischer Weise verändern kann [1].Harrington und Mitarbeiter untersuchten embryonale Mausfibroblasten, denen TSC2 fehlt – ein Regulator, der normalerweise die Aktivität der mTOR/S6K-Kaskade begrenzt. In diesen Zellen reduzierte die Hyperaktivierung von S6K die Expression von IRS-1, erhöhte dessen Phosphorylierung und verringerte die Assoziation von IRS-1 sowohl mit dem Insulinrezeptor als auch mit PI3K. Rapamycin oder die experimentelle Reduktion von S6K stellten die Reaktion von PKB/AKT zumindest teilweise wieder her. Diese Forschung stützt sowohl die akute Hemmung durch Phosphorylierung als auch den längerfristigen Effekt auf die Verfügbarkeit von IRS-1; die Einschränkung liegt in der Verwendung von Mauszellen mit einer

extremen genetischen Störung [2].Eine unabhängige Arbeit von Shah und Mitarbeitern erzielte konvergente Ergebnisse in Zellen ohne TSC1 oder TSC2 sowie in Zellen mit Überexpression von Rheb, einem Aktivator von mTOR. Die konstitutive Aktivierung der Rheb/mTOR/S6K-Kaskade reduzierte IRS-1 und IRS-2 und machte AKT unempfindlich gegenüber Insulin oder IGF-1, während es durch Signale, die nicht von IRS abhängen, weiterhin aktivierbar blieb. Dieser Befund lokalisiert den Defekt vor PI3K und AKT, was mit der in den Abschnitten des Buches beschriebenen Kette übereinstimmt. Auch hier handelt es sich um einen zellulären, nicht um einen klinischen Nachweis [3].Im renalen Kontext zeigten Gödel und Mitarbeiter, dass eine erhöhte mTORC1-Aktivität in den Podozyten diabetischer menschlicher Nieren sowie in Mausmodellen der diabetischen Nephropathie vorliegt. Sie beobachteten jedoch auch, dass die genetische Ausschaltung von mTORC1 in Podozyten zu Proteinurie und progressiver Glomerulosklerose führt. Dieses Ergebnis widerlegt nicht den Schaden durch Hyperaktivierung: Es weist vielmehr darauf hin, dass mTOR auf physiologischem Niveau notwendig ist und dass sowohl ein Überschuss als auch eine vollständige Hemmung den Nierenfilter schädigen können [4].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die hinreichend relevant für die Tatsache sind, dass eine persistente Aktivierung von mTORC1/S6K die Funktion von IRS-1 schwächen könnte. Es gibt jedoch wichtige Einschränkungen bei der Verallgemeinerung dieser Darstellung. Die Phosphorylierungsstellen von IRS-1 sind nicht zwischen den Spezies äquivalent und können je nach Zelltyp, Stimulus und Expositionsdauer unterschiedliche Folgen haben.Der wichtigste Beleg für die Kontextabhängigkeit findet sich in der Niere: In Podozyten ist mTORC1 nicht einfach ein Signalweg, der unterdrückt werden muss. Sein genetischer Verlust führte zu Proteinurie und fortschreitender Glomerulosklerose, während eine Hyperaktivierung mit Schäden bei Diabetes assoziiert wurde [4]. Daher erlaubt die Beobachtung, dass Rapamycin AKT in mit Palmitat behandelten Podozyten wiederherstellt, nicht den Schluss, dass eine verlängerte oder vollständige Hemmung von mTORC1 in der menschlichen Niere vorteilhaft ist.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersichtsarbeit behandelten Publikation und den unabhängigen Belegen, die zur Überprüfung der Kette mTORC1/S6K1 → IRS-1 → PI3K/AKT herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Tier- und Zellmodell	db/db-Mäuse und mit Palmitat behandelte murine Podozyten	Palmitat: Anstieg von mTORC1/S6K1 und IRS-1 Ser307; Verringerung der insulininduzierten AKT; Wiederherstellung durch Rapamycin.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär, tierisch und menschliche Stoffwechselintervention	Zellen, adipöse Mäuse und menschliche Skelettmuskulatur nach Aminosäurezufuhr	S6K1 phosphorylierte IRS-1 an Ser1101; Nährstoffverfügbarkeit korrelierte mit geringerer Insulinsensitivität.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und molekular	TSC2-defiziente murine embryonale Fibroblasten	S6K-Hyperaktivierung: erhöhte Phosphorylierung und verringerte Expression von IRS-1; Reduktion des PI3K/AKT-Signals, reversibel durch Rapamycin oder S6K-Hemmung.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär und genetisch	Zellen mit TSC1/TSC2-Verlust oder Rheb-Überexpression	Konstitutive Aktivierung von mTOR/S6K: Reduktion von IRS-1/2 und Verlust der AKT-Antwort auf Insulin und IGF-1.	direkte Bestätigung	moderat
[4]	Tierisch, menschliches Gewebe und genetisch	Murine Podozyten, Diabetes-Mausmodelle und diabetische menschliche Nieren	Ein Anstieg von mTORC1 geht mit diabetischer Nephropathie einher, doch dessen Deletion in Podozyten verursacht Proteinurie und Glomerulosklerose.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie zeigt in ihrem experimentellen Modell überzeugend, dass Palmitat die Insulinantwort von Podozyten über zwei konvergierende Signalwege, IKKb und mTORC1/S6K1, reduziert, welche die inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1 verstärken. Die Wirkung von Rapamycin auf die Wiederherstellung von AKT stützt die Rolle von mTORC1 in dieser zellulären Sequenz.

Unabhängige Belege tragen dazu bei, die allgemeine Vorstellung zu untermauern, dass eine persistente Aktivierung von mTOR/S6K die Funktion von IRS-1 hemmen und das Signal an PI3K/AKT reduzieren kann. Der Zusammenhang ist auf mechanistischer Ebene besonders fundiert. Es bleibt jedoch zu validieren, in welchen menschlichen Geweben, unter welchen metabolischen Bedingungen und mit welchen klinischen Konsequenzen der Mechanismus das gleiche Gewicht hat wie in den experimentellen Modellen. Zudem ist das Gleichgewicht von mTOR in Podozyten empfindlich: Sowohl eine Überaktivierung als auch eine vollständige Hemmung können schädlich sein.

Aggiornato al 24/11/2026. 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] **Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance**
Tremblay et al., 2007
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0706517104

[2] **The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

[3] **Inappropriate Activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K Cassette Induces IRS1/2 Depletion, Insulin Resistance, and Cell Survival Deficiencies**
Shah et al., 2004
Current Biology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.08.026

[4] **Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice**
Gödel et al., 2011
Journal of Clinical Investigation
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI44774