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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Hyperinsulinämie und Veränderungen des Insulinrezeptors im zerebralen Endothel

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

Die Originalstudie untersuchte, ob Hyperinsulinämie, also ein dauerhaft erhöhter Insulinspiegel, das Verhalten des Insulinrezeptors in den Zellen beeinflusst, die die kleinen Blutgefäße des Gehirns auskleiden. In hippokampalen Mikrogefäßen von Mäusen, die mit einer fettreichen Diät ernährt wurden, sowie in kultivierten murinen und menschlichen zerebralen Endothelzellen führte die Exposition gegenüber erhöhtem Insulin zu einer Zunahme der Gesamtmenge oder der membranständigen Menge des Rezeptors. Gleichzeitig verringerte sich jedoch dessen Autophosphorylierung, die Aktivierung des Proteins AKT sowie die Internalisierung nach Insulinstimulation. Der PTP1B-Inhibitor verbesserte diese Signale in den murinen Zellen.Die Forschung ergänzt den Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, der sich mit der Möglichkeit befasst, dass Hyperinsulinämie die Funktion des zerebralen Endothelrezeptors und potenziell den Eintritt von Insulin in das Gehirn verändert. Unabhängige Studien zeigen, dass eine fettreiche Ernährung und Adipositas die Aufnahme oder den Transport von Insulin durch die Blut-Hirn-Schranke bei Tieren verringern können. Es bleibt jedoch umstritten, ob der Insulinrezeptor für den Durchtritt des Hormons durch diese Schranke immer unerlässlich ist. Insgesamt ist die Bestätigung vor allem mechanistischer und präklinischer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437951

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 Hyperinsulinämie die Art und Weise verändern könnte, wie zerebrale mikrovaskuläre Endothelzellen den Insulinrezeptor präsentieren, aktivieren und in das Zellinnere aufnehmen. Die Hypothese war, dass eine längere Exposition gegenüber dem Hormon die Effizienz des Insulinsignals und die Internalisierung des Rezeptors verringert, unter anderem durch die Wirkung von PTP1B (Proteintyrosin-Phosphatase 1B, ein Enzym, das Phosphatgruppen entfernen und zelluläre Signale abschalten kann).Diese Fragestellung ist relevant für Abschnitt 3.5 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi. Das Buch beschreibt einen Fall, in dem die Gesamtzahl der Rezeptoren zunehmen kann, während ihre Funktion abnimmt: Ein größerer Anteil verbleibt auf der Zellmembran, aber die Autophosphorylierung und die Internalisierung sind reduziert. Die analysierte Studie dokumentiert diesen zellulären Aspekt der Darstellung direkt. Sie kann jedoch für sich allein nicht belegen, dass diese Veränderungen den Insulintransport im lebenden Gehirn verringern oder beim Menschen eine zerebrale Insulinresistenz verursachen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten drei experimentelle Modelle. Das erste umfasste drei Kohorten von jeweils fünf männlichen C57BL/6-Mäusen pro Gruppe, die sechs Wochen lang entweder mit einer Standarddiät (10 % der Kalorien aus Fett) oder einer fettreichen Diät (54 % Fett) ernährt wurden. Die Mikrogefäße des Hippocampus wurden nach vier Stunden Fasten isoliert, wobei das Gewebe von fünf Tieren pro Probe zusammengeführt wurde. Die Mikrogefäße wurden anschließend außerhalb des Organismus für 15 Minuten Insulin oder einer physiologischen Kochsalzlösung ausgesetzt.Das zweite und dritte Modell bestanden aus Zellkulturen: primären mikrovaskulären Endothelzellen aus dem Gehirn von Mäusen sowie einer immortalisierten Linie menschlicher mikrovaskulärer Endothelzellen des Gehirns. Eine experimentelle Hyperinsulinämie wurde über 12 Stunden mit 20 nM Insulin bei den murinen Zellen und 5 nM bei den menschlichen Zellen induziert. Nach dieser Phase wurden die Zellen akut mit Insulin stimuliert. In einigen Experimenten erhielten die murinen Zellen Claramin (10 µM für 30 Minuten), eine Verbindung, die als selektiver PTP1B-Inhibitor eingesetzt wird.Die Proteine wurden mittels Western Blot gemessen (ein Verfahren, das den Vergleich der Menge und des Aktivierungszustands spezifischer Proteine ermöglicht). Analysiert wurden der Insulinrezeptor, dessen Phosphorylierung an den Tyrosinen 1150/1151, an Serin phosphoryliertes IRS-1 sowie an Serin 473 phosphoryliertes AKT. Die Phosphorylierung ist die Anlagerung einer kleinen chemischen Gruppe, die in diesem Zusammenhang dazu beiträgt, das Insulinsignal zu übertragen. Die Internalisierung des Rezeptors wurde bewertet, indem die auf der Oberfläche exponierten Rezeptoren mit Biotin markiert und anschließend der Anteil, der in der Membran verblieb, von dem Anteil unterschieden wurde, der in die Zelle aufgenommen wurde. Die RNA-Varianten des Rezeptors IR-A und IR-B wurden mittels quantitativer PCR analysiert. Die Daten wurden hauptsächlich mit t-Tests, Varianzanalysen und multiplen Vergleichen ausgewertet; die Signifikanzschwelle lag bei einem P-Wert von unter 0,05.

4. ERGEBNISSE

In den hippokampalen Mikrogefäßen von Mäusen, die mit einer fettreichen Diät ernährt wurden, war die Gesamtmenge des Insulinrezeptors um 117 % ± 37 % höher als bei den Kontrolltieren mit Standarddiät (P = 0,0333). Nach einer Insulinstimulation war die AKT-Aktivierung jedoch geringer: Die Autoren quantifizierten eine Abnahme des pAKT/AKT-Verhältnisses um 132 % ± 34 % im Vergleich zu den stimulierten Kontroll-Mikrogefäßen (P = 0,0176). Einfach ausgedrückt: Es waren zwar mehr Rezeptoren vorhanden, aber das nach dem Eintreffen von Insulin übertragene Signal war schwächer.In murinen zerebralen Endothelzellen, die 12 Stunden lang einem erhöhten Insulinspiegel ausgesetzt waren, stieg der Gesamtrezeptor um 263 % ± 78 % (P = 0,0028) und die Serin-Phosphorylierung von IRS-1 um 281 % ± 92 % (P = 0,0067). Die Serin-Phosphorylierung von IRS-1 wird üblicherweise mit einer geringeren Effizienz der Insulinkaskade in Verbindung gebracht. In immortalisierten menschlichen Zellen stieg der

Gesamtrezeptor um 288 % ± 135 % (P = 0,0491) und die Phosphorylierung von IRS-1 um 171 % ± 49 % (P = 0,0044). Diese Experimente zeigen, dass ein erhöhter Insulinspiegel ausreichte, um ähnliche Veränderungen in zwei Zellmodellen hervorzurufen, sie entsprechen jedoch keinem Nachweis beim Menschen.Im Mausmodell reduzierte die Hyperinsulinämie die RNA der IR-A-Variante um 89 % ± 36 % und verringerte das Verhältnis von IR-A zur Gesamtzahl der beiden Varianten um 19 % ± 7 %. Für IR-B wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet. Nach der Insulinstimulation zeigten die durch Hyperinsulinämie konditionierten Zellen zu den untersuchten Zeitpunkten keine klare Internalisierung des Rezeptors, während die Kontrollzellen nach 15 und 30 Minuten einen signifikanten Anteil internalisierten.Der Anteil des an der Membran lokalisierten Rezeptors war in den Zellen mit Hyperinsulinämie um 384 % ± 162 % höher (P = 0,0352). Trotz dieser stärkeren Präsenz an der Oberfläche nahm die Phosphorylierung des Rezeptors nach Insulinstimulation um 117 % ± 29 % (P = 0,0011) und die von AKT um 106 % ± 48 % (P = 0,0492) ab, basierend auf den normalisierten Quantifizierungen der Autoren. Die biologische Bedeutung steht im Einklang mit Rezeptoren, die zwar zahlreicher vorhanden sind, aber weniger in der Lage sind, ihr Signal weiterzuleiten und in die Zelle einzudringen.Mit Claramin sanken in den hyperinsulinämischen Mauszellen die PTP1B-Spiegel um 22 % ± 6 % (P = 0,0092). Parallel dazu stiegen die Phosphorylierung des Rezeptors um 35 % ± 14 % (P = 0,0452) und die von AKT um 103 % ± 46 % (P = 0,0329). Die Internalisierung nahm im Vergleich zu den unbehandelten hyperinsulinämischen Zellen zu. Dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass PTP1B zur verringerten Signalübertragung im Modell beiträgt, beweist jedoch nicht, dass die Hemmung von PTP1B im menschlichen Gehirn wirksam oder sicher ist.

5. INTERPRETATION

Das zentrale Ergebnis ist scheinbar kontraintuitiv, aber biologisch plausibel: Mehr Insulinrezeptoren zu haben, bedeutet nicht zwangsläufig, besser auf Insulin zu reagieren. Ein Rezeptor muss sich tatsächlich am richtigen Ort befinden, das Hormon binden, sich autophosphorylieren und interne Proteine aktivieren, um die Nachricht korrekt zu übertragen. In der untersuchten Studie erhöhte die Hyperinsulinämie zwar den Anteil des auf der Membran exponierten Rezeptors, reduzierte jedoch sowohl die Autophosphorylierung als auch das Signal an AKT, ein Protein, das an der metabolischen und vaskulären Reaktion auf Insulin beteiligt ist.Die direkt dokumentierte Kette der Ereignisse lautet: chronische Exposition gegenüber erhöhtem Insulin geringere Phosphorylierung des Rezeptors und von AKT geringere Internalisierung des Rezeptors in den zerebralen Endothelzellen. Die Daten deuten auch auf einen Beitrag der Variante IR-A und von PTP1B hin. Der Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und dem vollständigen Übertritt von Insulin aus dem Blutkreislauf in das Hirngewebe bleibt jedoch eine plausible Interpretation und keine direkte Messung der Studie.Die Haupteinschränkung besteht darin, dass die detaillierteren funktionellen Ergebnisse aus Zellkulturen und kleinen Versuchsgruppen stammen. Zudem enthalten die aus Mäusen isolierten Mikrogefäße auch andere Komponenten als das Endothel, wie etwa Perizyten und Astrozytenfortsätze. Das Modell der fettreichen Ernährung assoziiert Hyperinsulinämie mit anderen metabolischen Veränderungen; daher lässt es nicht zu, alle beobachteten Störungen ausschließlich dem erhöhten Insulin zuzuschreiben. Die Zellexperimente isolieren die Rolle von Insulin zwar besser, bilden jedoch nicht die gesamte Blut-Hirn-Schranke in einem lebenden Organismus ab.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine besonders relevante Bestätigung stammt aus einem unabhängigen Experiment an isolierten zerebralen Endothelzellen von Ratten sowie aus einem In-vitro-Modell der Blut-Hirn-Schranke. Gray und Kollegen beobachteten, dass der Insulinrezeptor bei physiologischen Konzentrationen den Eintritt des Hormons in die zerebralen Endothelzellen durch einen vesikulären Prozess erleichtert. Bei Ratten, die vier Wochen lang mit einer fettreichen Diät gefüttert wurden, nahm die Insulinaufnahme durch die isolierten Endothelzellen ab, ohne dass eine messbare Verringerung der Rezeptormenge vorlag. Dieser Befund bestätigt direkt die zentrale Idee des Buchabschnitts: Eine mit Fettleibigkeit und Insulinresistenz assoziierte Ernährung kann die

Endothelfunktion und die Insulinaufnahme beeinträchtigen, ohne dass zwingend eine zahlenmäßige Abnahme der Rezeptoren erforderlich ist [1]. Die Einschränkung besteht darin, dass die zelluläre Aufnahme nicht automatisch mit dem vollständigen Transport in das Gehirn gleichzusetzen ist.Eine zweite Tierstudie untersuchte das Ergebnis am Ende der Kette: die Menge an Insulin, die nach einer peripheren Verabreichung den Liquor erreicht. Bei männlichen Ratten mit einer durch eine 22-wöchige fettreiche Diät induzierten Fettleibigkeit stieg der Insulinspiegel im Liquor nach einem peripheren Bolus nicht an, im Gegensatz zu den schlanken Kontrolltieren. Die Umstellung von einer fettreichen auf eine fettarme Diät für acht Wochen stellte den Anstieg des Insulins im Liquor sowie die Verhaltensreaktion auf zentral verabreichtes Insulin wieder her [2]. Die Studie bestätigt somit die Richtung der Darstellung, d. h. eine verringerte Zugänglichkeit von Insulin zum zentralen Nervensystem bei Fettleibigkeit, identifiziert jedoch nicht den spezifischen molekularen Defekt, der in der ursprünglichen Studie beschrieben wurde.Die Beteiligung von PTP1B an der Regulierung des Rezeptors wird auch durch eine unabhängige zellbiologische Arbeit gestützt. In CHO-Zellen, die den Insulinrezeptor exprimieren, erhöhte die selektive Hemmung von PTP1B oder dessen Stilllegung mittels kleiner interferierender RNA dosisabhängig die Phosphorylierung des Rezeptors und seinen Verbleib im endozytischen Recycling-Kompartiment – also dem zellulären Ort, an dem internalisierte Rezeptoren wiederverwendet oder an die Oberfläche zurückgebracht werden können [3]. Dieser Nachweis steht im Einklang mit der Wiederherstellung der Phosphorylierung und Internalisierung, die in der ursprünglichen Studie mit Claramin beobachtet wurde. Es handelt sich jedoch um eine allgemeine mechanistische Bestätigung, die an einer nicht-zerebralen Zelllinie und nicht an einem lebenden Organismus gewonnen wurde.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Es gibt direkt relevante Belege, die die Interpretation einschränken, dass die rezeptorvermittelte Internalisierung des Insulins zwingend der notwendige Schritt für den Transport des Hormons durch die Blut-Hirn-Schranke ist. Bei Mäusen mit einer endothelialen Reduktion des Insulinrezeptors sowie bei Mäusen, die mit dem Antagonisten S961 behandelt wurden, stellten Rhea und Kollegen eine verringerte Insulinbindung am zerebralen Endothel fest, jedoch keine signifikante Verringerung der Transportgeschwindigkeit von Insulin aus dem Blut in das Gehirn [4].Dieses Ergebnis widerspricht nicht den zellulären Beobachtungen der analysierten Studie hinsichtlich der geringeren Autophosphorylierung und Internalisierung des Rezeptors. Es verringert jedoch die Sicherheit hinsichtlich des im Buch vorgeschlagenen nächsten Schrittes: Der Rezeptordefekt könnte zwar zur endothelialen Dysfunktion und zur zerebralen Insulinresistenz beitragen, beweist jedoch für sich allein keine Verringerung des Netto-Insulintransports in das Gehirn. Die Autoren der widersprüchlichen Studie weisen zudem darauf hin, dass die endotheliale Deletion des Rezeptors möglicherweise nicht vollständig ist; dennoch unterstreicht die parallele Verwendung des pharmakologischen Antagonisten die Notwendigkeit von Vorsicht.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen den zellulären Erkenntnissen der ursprünglichen Studie, unabhängigen Bestätigungen und den wesentlichen Belegen, die die Hypothese zum Transport durch die Blut-Hirn-Schranke einschränken.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Tier- und Zellmodell	Hippocampale Mikrogefäße von Mäusen; murine und humane zerebrale Endothelzellen	Hyperinsulinämie erhöht die Membranrezeptoren, reduziert jedoch die Autophosphorylierung, AKT und Internalisierung; Claramin verbessert die zellulären Signale.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Tier- und Zellmodell	Ratten mit fettreicher Ernährung; isolierte zerebrale Endothelzellen und Kokultur mit Astrozyten	Fettreiche Ernährung reduziert die endotheliale Insulinaufnahme; der Rezeptor erleichtert die Aufnahme unter physiologischen Bedingungen.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tierstudie	Männliche Long-Evans-Ratten mit diätinduzierter Adipositas	Bei Adipositas steigt das periphere Insulin im Liquor nicht an; die Rückkehr zu einer fettarmen Ernährung stellt die Reaktion wieder her.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Zellmodell	CHO-Zellen, die den Insulinrezeptor exprimieren	Die Hemmung oder das Silencing von PTP1B erhöht die Phosphorylierung und die intrazelluläre Verweildauer des Rezeptors.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[4]	Tierstudie	Mäuse mit endothelialer Reduktion des Insulinrezeptors oder pharmakologischem Antagonismus	Der Verlust oder die Hemmung des Rezeptors reduziert die endotheliale Bindung, aber nicht den gesamten Insulintransport durch die Barriere.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt eindeutig, dass eine experimentelle Hyperinsulinämie den Insulinrezeptor in den Endothelzellen der zerebralen Mikrogefäße verändern kann. Die erhöhte Präsenz des Rezeptors auf der Membran entsprach nicht einer effizienteren Signalübertragung: Autophosphorylierung, AKT-Aktivierung und Internalisierung waren reduziert. Unabhängige Belege bestätigen, dass Fettleibigkeit und eine fettreiche Ernährung die Aufnahme oder den Zugang von Insulin zum zentralen Nervensystem bei Tieren beeinträchtigen können.Der fundierteste Teil der Argumentation betrifft daher die molekulare und zelluläre Desensibilisierung des zerebralen Endothels. Die mögliche Auswirkung auf den Insulintransport durch die Blut-Hirn-Schranke ist biologisch plausibel und auf präklinischer Ebene moderat gestützt, erfordert jedoch eine Validierung, da Tierstudien darauf hindeuten, dass der Transport auch dann bestehen bleiben kann, wenn der endotheliale Insulinrezeptor inaktiviert ist. Es liegen keine ausreichenden Beweise vor, um diesen Mechanismus in eine klinische Schlussfolgerung für den Menschen zu übertragen.

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] **Unravelling the regulation of insulin transport across the brain endothelial cell**
Gray et al., 2017
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4285-4

[2] **Reversal of Diet-Induced Obesity Increases Insulin Transport into Cerebrospinal Fluid and Restores Sensitivity to the Anorexic Action of Central Insulin in Male Rats**
Begg et al., 2013
Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/en.2012-1929

[3] **PTP1B-dependent insulin receptor phosphorylation/residency in the endocytic recycling compartment of CHO-IR cells**
Cromlish et al., 2006
Biochemical Pharmacology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.07.038

[4] **Insulin transport across the blood–brain barrier can occur independently of the insulin receptor**
Rhea et al., 2018
The Journal of Physiology
DOI: https://doi.org/10.1113/JP276149