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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Hyperinsulinämie verursacht Schäden an glomerulären Podozyten und Albuminurie durch einen selbstverstärkenden Kreislauf der GSK3b-IRS1-Insulindesensibilisierung – Eine Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Hyperinsulinämie, also ein dauerhaft erhöhter Insulinspiegel im Blut, die glomerulären Podozyten direkt schädigen kann. Diese Zellen sind essenziell für die Barrierefunktion, die verhindert, dass Proteine in den Urin gelangen. Die Autoren kombinierten Experimente an db/db-Mäusen im prädiabetischen Stadium, genetisch veränderten Mäusen, im Labor kultivierten murinen Podozyten sowie eine Behandlung mit Tideglusib, einem GSK-3b-Inhibitor.In den experimentellen Modellen ging der Anstieg des Insulins der Hyperglykämie voraus und war mit Albuminurie, einem Verlust der Integritätssignale der Podozyten und einer verringerten Insulinantwort verbunden. Das zentrale Ergebnis ist der Vorschlag eines Regelkreises, bei dem eine reduzierte AKT-Aktivität dazu führt, dass GSK-3b aktiver bleibt; dies modifiziert IRS-1 auf hemmende Weise und macht den Insulin-Signalweg noch ineffizienter. Im Werk „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Studie somit zu der Erkenntnis bei, dass chronische Hyperinsulinämie bereits vor einer manifesten Hyperglykämie Insulinresistenz und Organschäden begünstigen kann. Unabhängige Forschungen bestätigen den molekularen Übergang GSK-3b→IRS-1, und prospektive Studien am Menschen assoziieren erhöhte Insulinwerte mit einem häufigeren Auftreten von Mikroalbuminurie. Der vollständige Regelkreis ist jedoch vor allem in Zell- und Tiermodellen nachgewiesen; er beweist nicht, dass Tideglusib Nierenschäden beim Menschen verhindert oder heilt.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24363527

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 direkt eine Schädigung der Filtrationsbarriere der Niere verursachen kann, noch bevor eine Hyperglykämie auftritt, und welcher zelluläre Mechanismus diesen Zusammenhang erklären könnte. Die Hypothese der Autoren ist, dass eine längere Exposition gegenüber hohen Insulinkonzentrationen in den Podozyten den Insulinrezeptor fortschreitend erschöpft und die Reaktion der Zelle auf das hormonelle Signal verringert.Der zentrale Abschnitt betrifft den IRS1–PI3K–AKT-Signalweg. IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1, ein Adapterprotein, das das Signal vom Insulinrezeptor überträgt) hilft bei der Aktivierung von PI3K und AKT, zwei Komponenten, die die Glukoseverwertung fördern und unter anderem GSK-3b begrenzen. Wenn AKT weniger aktiv ist, kann GSK-3b stärker aktiv bleiben. Die Studie schlägt vor, dass aktives GSK-3b IRS-1 am Serin-332 phosphoryliert, was dessen Funktion weiter reduziert: ein Kreislauf der gegenseitigen Verschlechterung der Insulinsensitivität.Dies ist der Grund, warum die Publikation sowohl für Absatz 4.13 als auch für Absatz 14.9 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant ist. Sie beweist nicht, dass jeder menschliche Fall von Albuminurie von diesem Kreislauf abhängt, noch beweist sie, dass Hyperinsulinämie die einzige Ursache für Nierenerkrankungen ist. Sie dokumentiert jedoch in präklinischen Modellen einen plausiblen kausalen Übergang zwischen abgeschwächter Insulinsignalisierung, Hyperaktivität von GSK-3b, Hemmung von IRS-1, Podozytenschädigung und Albuminurie.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten hauptsächlich männliche db/db-Mäuse, ein Modell mit einer Veränderung des Leptinrezeptors, das Fettleibigkeit, Hyperinsulinämie und in der Folge Diabetes entwickelt. Diese wurden im Alter von 4, 6 und 10 Wochen mit db/m-Kontrollmäusen verglichen. Die Anzahl der Tiere pro Gruppe ist im verfügbaren Material nicht angegeben. In einem separaten Experiment wurden 4 Wochen alte db/db-Mäuse randomisiert und erhielten über zwei Wochen jeden zweiten Tag entweder 5 mg/kg Tideglusib intraperitoneal oder ein Vehikel.Zudem wurde ein genetisches Modell untersucht, bei dem GSK-3b konstitutiv aktiv ist: heterozygote GSK3bS9A-Mäuse, die mit Wildtyp-Wurfgeschwistern verglichen und im Alter von 8 Wochen ausgewertet wurden. In Zellkultur wurden immortalisierte und differenzierte murine Podozyten verwendet, die für Zeiträume von 30 Minuten bis 10 Tagen 100 nM Insulin ausgesetzt waren; einige wurden mit 5 µM Tideglusib behandelt. Die Autoren erhöhten zudem künstlich die Aktivität von GSK-3b oder reduzierten sie durch genetische Mutanten und das Silencing des Insulinrezeptors.Zu den wichtigsten Messgrößen gehörten das Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin, bezeichnet als uACR (ein Index für die Menge des im Urin ausgeschiedenen Albumins), die Expression von Podocin und Synaptopodin als Indikatoren für die Integrität der Podozyten, EGR1 als Indikator für zellulären Stress, die Glukoseaufnahme, Immunoblotting, Immunfluoreszenz, Co-Immunpräzipitation sowie Analysen der Proteinphosphorylierung. Für die statistischen Analysen wurden t-Tests, Varianzanalysen und lineare Regressionen verwendet; die Autoren betrachteten einen P-Wert von unter 0,05 als signifikant. Die vollständigen numerischen Werte der Abbildungen, die Gruppengrößen sowie verschiedene Details der ergänzenden Methoden sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Bei db/db-Mäusen war das Seruminsulin bereits im Alter von 4 Wochen erhöht, während der Blutzuckerspiegel noch mit dem der Kontrollgruppe vergleichbar war. Mit 6 Wochen trat eine Albuminurie auf, noch vor der ausgeprägten Hyperglykämie, die ab 10 Wochen beobachtet wurde, als der durchschnittliche Blutzuckerspiegel 300 mg/dL überstieg. In den Glomeruli der prädiabetischen Mäuse nahm das Podocin ab und EGR1 zu, während sich der Marker für die Anzahl der Podozyten, WT1, kaum veränderte. Mit anderen Worten: Die Filterzellen zeigten Anzeichen von Stress, noch bevor ein deutlicher Verlust ihrer Anzahl zu verzeichnen war.Das glomeruläre Insulinsignal war abgeschwächt: Die Menge der Untereinheit b des Insulinrezeptors

war reduziert und Insulin induzierte eine geringere Phosphorylierung von AKT. Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die ein Protein an- oder ausschalten kann; in diesem Fall deutet eine geringere Phosphorylierung von AKT auf eine schwächere intrazelluläre Antwort auf Insulin hin. Parallel dazu nahm die Glukoseaufnahme in isolierten Glomeruli nach Insulinstimulation ab.Der für die Darstellung im Buch relevanteste Befund ist, dass GSK-3b stärker exprimiert und an der Position Ser9 weniger phosphoryliert war. Da die Phosphorylierung an Ser9 normalerweise GSK-3b hemmt, wurde die Verringerung des Verhältnisses p-GSK3bSer9/GSK3b als eine gesteigerte Aktivität der Kinase interpretiert. In den Podozyten kolokalisierten GSK-3b und IRS-1, und die Co-Immunpräzipitation bestätigte deren physische Interaktion; eine Exposition gegenüber erhöhtem Insulin verstärkte diese. Mit zunehmender Expositionsdauer nahm der Insulinrezeptor ab, die inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1 an Ser332 nahm zu und das AKT-Signal nahm ab.Manipulationsversuche untermauerten den kausalen Zusammenhang in diesem Modell. Eine konstitutive Aktivierung von GSK-3b erhöhte die inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1, reduzierte die Phosphorylierung von AKT und verschlechterte die Indikatoren für Podozytenschäden. Im Gegensatz dazu reduzierten eine inaktive Form der Kinase oder Tideglusib die Phosphorylierung von IRS-1 an Ser332, steigerten die AKT-Antwort und bewahrten die Podozytenmarker. Bei GSK3bS9A-Mäusen nahm die Albuminurie zu, ohne dass Unterschiede bei Blutzucker, Insulin oder Blutdruck im Vergleich zu den Kontrollgruppen berichtet wurden. Bei db/db-Mäusen reduzierte eine zweiwöchige Behandlung mit Tideglusib die Albuminurie und die Indikatoren für Podozytenschäden. Der vorliegende Text enthält keine Angaben zu absoluten Werten, Konfidenzintervallen oder P-Werten der einzelnen Abbildungen.

5. INTERPRETATION

Die vorgeschlagene biologische Bedeutung ist, dass eine hohe chronische Insulinexposition dazu führen könnte, dass der Podozyt weniger empfänglich für weitere Insulinsignale wird. Ein Podozyt fungiert als Teil eines hochselektiven Filters: Wenn er geschädigt wird, kann eine größere Menge Albumin in den Urin gelangen. In der Studie wird dieser Schaden nicht allein der Hyperglykämie zugeschrieben, da bei db/db-Mäusen einige Veränderungen bereits in der prädiabetischen Phase nachweisbar waren.Das mechanistische Detail ist die Sequenz: Reduktion des Insulinrezeptors und des IRS-1–PI3K–AKT-Signalwegs geringere Hemmung von GSK-3b stärkere inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1 weitere Abschwächung des Insulinsignals. Dies ist genau der Teil der Kette, der die Arbeit mit den Abschnitten des Buches verbindet: GSK-3b wird nicht nur als ein dem Insulin nachgeschaltetes Enzym beschrieben, sondern auch als negativer Regulator, der IRS-1 beeinträchtigen kann, wenn er aktiv bleibt.Die Daten stützen die Kausalität innerhalb der experimentellen Modelle, da die Autoren GSK-3b genetisch und pharmakologisch modifiziert haben. Es bleiben jedoch wichtige Einschränkungen. Das db/db-Modell weist neben der Hyperinsulinämie viele weitere metabolische Veränderungen auf; das Zellmodell verwendet 100 nM Insulin, eine Konzentration, die nicht automatisch der Exposition menschlicher Podozyten entspricht; und Tideglusib kann über das untersuchte Zielmolekül hinaus weitere biologische Wirkungen haben. Der bei Tieren beobachtete Nierenschutz stellt keinen Beweis für die klinische Wirksamkeit beim Menschen dar.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Der direkteste Teil der Argumentation, nämlich dass GSK-3 IRS-1 modifizieren und die Insulin-Signalübertragung reduzieren kann, wurde bereits in einem unabhängigen Modell von Eldar-Finkelman und Krebs nachgewiesen. Die Autoren untersuchten gereinigtes IRS-1 sowie CHO-Zellen, die so manipuliert wurden, dass sie den Insulinrezeptor und IRS-1 exprimieren. GSK-3 phosphorylierte IRS-1, und diese Modifikation verringerte die durch Insulin induzierte Tyrosinphosphorylierung von IRS-1. In Zellen, die normales GSK-3 oder die aktive Variante S9A exprimierten, sank die Tyrosinphosphorylierung von IRS-1 auf 62 % bzw. 55 % des Kontrollwerts; auch die des Insulinrezeptors verringerte sich auf 78,3 % bzw. 58,3 %. Dies bestätigt direkt das Prinzip GSK-3b IRS-1 Signalabschwächung,auch wenn es sich hierbei nicht um eine Studie zur Niere oder zur

Albuminurie handelt [1].Eine zweite Ebene der Argumentation betrifft den Zusammenhang zwischen einer verringerten Insulinsensitivität und dem späteren Auftreten von Albuminurie beim Menschen. In einer prospektiven Kohorte von 1.192 koreanischen Männern ohne Diabetes, die zu Beginn keine Mikroalbuminurie aufwiesen und von 2005 bis 2010 beobachtet wurden, stieg die Inzidenz von Mikroalbuminurie von 1,8 % im niedrigsten Terzil des Nüchterninsulins auf 6,5 % im höchsten Terzil. Im Vergleich zum niedrigsten Terzil war das geschätzte relative Risiko, ausgedrückt als Hazard Ratio, sowohl im mittleren Terzil (95%-Konfidenzintervall 1,01–5,89) als auch im höchsten Terzil (95%-Konfidenzintervall 1,40–7,78) erhöht. Eine Hazard Ratio vergleicht die Geschwindigkeit, mit der ein Ereignis in den untersuchten Gruppen auftritt. Diese Daten identifizieren zwar weder GSK-3b noch IRS-1 in den Nieren der Teilnehmer und beweisen keine Kausalität, bestätigen jedoch beim Menschen die Richtung des prospektiven Zusammenhangs zwischen einem höheren Nüchterninsulinspiegel und einem vermehrten Auftreten von Albuminurie [2].Die beiden Nachweise ergänzen sich: Der erste dokumentiert den molekularen Mechanismus in Zellen, der zweite dokumentiert einen prognostischen Zusammenhang in der Bevölkerung. Zusammen beweisen sie nicht, dass derselbe Signalweg für alle menschlichen Fälle von Albuminurie verantwortlich ist, aber sie machen das experimentelle Modell, das in der analysierten Studie vorgeschlagen wurde, biologisch plausibel.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Eine kleine experimentelle Studie am Menschen deutet darauf hin, dass die Wirkung von Insulin auf die Niere vom klinischen Kontext und der Dauer der Exposition abhängt. Zwölf gesunde Freiwillige und zwölf Personen mit Typ-2-Diabetes ohne Albuminurie wurden an verschiedenen Tagen einer vierstündigen Infusion mit hoher oder niedriger Insulindosis unterzogen, wobei der Blutzuckerspiegel stabil gehalten wurde. Bei den gesunden Freiwilligen führte das hohe Insulin nicht zu einem signifikanten Anstieg der Albumin-Ausscheidung im Urin. Bei den Personen mit Typ-2-Diabetes hingegen stieg die Albumin-Ausscheidung von 3,6 ± 0,8 auf 5,4 ± 1,1 µg/min an, bei einem P-Wert von unter 0,01 [3].Dieses Ergebnis widerspricht nicht direkt dem zellulären GSK-3b–IRS-1-Signalweg, der in der Humanstudie nicht gemessen wurde. Es relativiert jedoch eine zu weitreichende Interpretation: Ein akuter Anstieg des Insulins führt nicht bei allen Individuen zwangsläufig zu einer Albuminurie. Der Unterschied zwischen einer vierstündigen Exposition und einer chronischen Hyperinsulinämie, das Vorliegen von Diabetes sowie die verschiedenen betroffenen Nierenareale können die Wirkung beeinflussen. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Erkenntnisse gefunden, die ausreichend relevant für die Phosphorylierung von IRS-1 durch GSK-3b in den Podozyten wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersichtsarbeit behandelten Publikation und unabhängigen Forschungsarbeiten, die spezifische Schritte der Darstellung bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Tier-, Zell- und Genetikmodell	db/db-Mäuse, GSK3bS9A-Mäuse und murine Podozyten	Anhaltende Hyperinsulinämie assoziiert mit vermindertem IRS1–PI3K–AKT-Signal, erhöhter GSK-3b-Aktivität, Podozytenschädigung und Albuminurie; die Hemmung von GSK-3b schwächte diese Ergebnisse ab.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und biochemisch	Gereinigtes IRS-1 und CHO-Zellen mit Insulinrezeptor und IRS-1	GSK-3 phosphorylierte IRS-1, und ein Anstieg von GSK-3 reduzierte die Insulin-induzierte Phosphorylierung von IRS-1 und dem Rezeptor.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Prospektive Beobachtungsstudie	1.192 nicht-diabetische koreanische Männer ohne initiale Mikroalbuminurie	Höheres Nüchterninsulin assoziiert mit einer höheren zukünftigen Inzidenz von Mikroalbuminurie.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Akute humane experimentelle Studie	12 gesunde Freiwillige und 12 Personen mit Typ-2-Diabetes	Eine akute Insulininfusion erhöhte die Albuminurie bei Gesunden nicht signifikant, steigerte sie jedoch bei Personen mit Typ-2-Diabetes.	widersprüchliche Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie liefert einen konsistenten präklinischen Nachweis dafür, dass eine anhaltende Hyperinsulinämie die Insulinantwort der Podozyten beeinträchtigen und über einen Schaltkreis, an dem GSK-3b und IRS-1 beteiligt sind, mit Albuminurie assoziiert sein kann. Der molekulare Kern dieser Erkenntnisse wird durch unabhängige zelluläre Belege gut gestützt, während prospektive Daten am Menschen den Zusammenhang zwischen erhöhten Insulinwerten und dem Auftreten von Albuminurie plausibel machen. Die klinische Umsetzung bleibt jedoch vorläufig: Es ist noch nicht erwiesen, dass eine Blockade von GSK-3b Nierenschäden bei Menschen mit Hyperinsulinämie verhindert.

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] **Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action**
Eldar-Finkelman et al., 1997
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660

[2] **Elevated Fasting Insulin Level Significantly Increases the Risk of Microalbuminuria**
Ryoo et al., 2014
Circulation Journal
DOI: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0689

[3] **Effect of Insulin on Systemic and Renal Handling of Albumin in Nondiabetic and NIDDM Subjects**
Catalano et al., 1997
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diab.46.5.868