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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Insulin induziert eine ROS-aktivierte und IP_3-abhängige Ca^{2+}-Freisetzung, die beide zur Translokation von GLUT4 beitragen – Überprüfung der Nachweise

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Insulin neben dem klassischen Signalweg, der zur Aktivierung von AKT führt, auch Signale auf Basis von intrazellulärem Calcium nutzt, um den Transport von GLUT4 an die Oberfläche von Muskelzellen zu fördern. Unter Verwendung von Muskelzellen sowie pharmakologischen und molekularen Instrumenten beobachteten die Autoren, dass Insulin zwei Calcium-Freisetzungskreisläufe induzierte: einen, der mit der kontrollierten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und dem Ryanodin-Rezeptor assoziiert ist, und einen weiteren, der von IP_3 abhängig ist.Im Abschnitt 5.4.2 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass Calcium ein komplementäres Signal für die Insulinwirkung im gestreiften Muskel darstellt. Unabhängige Studien an isolierten Muskeln und Mausmodellen stützen die Annahme, dass eine Veränderung des Calciumeinstroms oder der Calcium-Mobilisierung die insulin-stimulierte Glukoseaufnahme beeinflussen kann. Die Mehrheit der Nachweise ist jedoch experimenteller Natur, und ein chronisch erhöhter Calciumspiegel im Ruhezustand kann stattdessen mit einer verminderten Insulinwirkung assoziiert sein. Die vorsichtigste Schlussfolgerung ist, dass schnelle, lokalisierte und regulierte Calciumsignale an der muskulären Insulinwirkung beteiligt sind, ohne dass nachgewiesen wäre, dass jeder Anstieg des Calciums vorteilhaft ist.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24470931

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 intrazelluläres Kalzium direkt daran beteiligt ist, wie Insulin die Aufnahme von Glukose in Muskelzellen fördert. Einfach ausgedrückt untersuchten die Autoren, ob Insulin nur seinen bekanntesten Stoffwechselweg aktiviert oder ob es auch kurze Kalziumsignale nutzt, um mehr GLUT4 zur Zellmembran zu transportieren. GLUT4 ist der Transporter, der es der Glukose ermöglicht, in die Muskelfaser einzudringen.Die geprüfte Hypothese war, dass Insulin zwei konvergente Wege der Kalziummobilisierung aktiviert. Der erste betraf geringe Mengen reaktiver Sauerstoffspezies oder ROS (oxidierende Moleküle, die in niedrigen Konzentrationen als zelluläre Signale fungieren können) und den Ryanodin-Rezeptor Typ 1, RyR1. Der zweite betraf IP_3 (Inositol-1,4,5-trisphosphat, ein kleines Signalmolekül) und seinen intrazellulären Rezeptor.Die Relevanz für den Buchabschnitt ist daher spezifisch: Die Publikation belegt, dass das Kalziumsignal nicht zwangsläufig ein Nebeneffekt von Insulin ist, sondern zur Regulierung des GLUT4-Transports in Muskelzellen beitragen kann. Die Studie kann jedoch nicht beweisen, dass dieser Schaltkreis in jedem menschlichen Muskel unverzichtbar ist, noch dass daraus direkt die Aktivierung von cPLA2a oder die Freisetzung von Arachidonsäure resultiert, wie sie weiter hinten im Kapitel beschrieben werden.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract; aus diesem Grund können nicht explizit genannte Informationen nicht rekonstruiert werden. Die Autoren untersuchten Skelettmuskelzellen, die GLUT4myc exprimierten – eine experimentelle Form von GLUT4, die mit einem kleinen externen Marker versehen ist, mit dem gemessen werden kann, wie viel Protein die Zelloberfläche erreicht.Um die Rolle von ROS zu bewerten, wurden Antioxidantien, das inhibitorische Peptid gp91-ds-tat sowie das Silencing von p47phox verwendet, einem Protein, das für die Aktivität von NOX2, einem ROS-produzierenden Enzym, erforderlich ist. Die Calciumfreisetzung wurde mithilfe von Agonisten oder Inhibitoren intrazellulärer Kanäle untersucht, einschließlich Xestospongin B, einem Inhibitor von IP_3-Rezeptoren. Zudem bewerteten die Autoren die Produktion von Wasserstoffperoxid, die Calcium-Mobilisierung, die IP_3-Produktion, den Calciumtransfer in die Mitochondrien sowie die Translokation von GLUT4myc.Die Anzahl der Kulturen, die Anzahl der biologischen Replikate, die vollständigen Konzentrationen der Reagenzien, die Ausschlusskriterien, die detaillierten statistischen Endpunkte sowie die P-Werte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt. Daher ist es nicht möglich, die Präzision, die Effektstärke und die statistische Robustheit der einzelnen Experimente vollständig zu bewerten.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass Wasserstoffperoxid das Vorkommen von GLUT4myc auf der Zelloberfläche erhöhte und dass sich dieser Effekt mit dem des Insulins summierte. Praktisch ausgedrückt scheint eine kontrollierte Menge an oxidativen Signalen die Verlagerung des Glukosetransporters an den Punkt der Zelle zu begünstigen, an dem er zur Glukoseaufnahme beitragen kann.Die Antioxidantien N-Acetyl-L-Cystein und Trolox, die Hemmung von NOX2 durch gp91-ds-tat sowie das Silencing von p47phox reduzierten die durch Insulin induzierte Translokation von GLUT4myc. Darüber hinaus unterdrückte gp91-ds-tat die durch Insulin induzierte Produktion von Wasserstoffperoxid. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Beteiligung von durch NOX2 produzierten ROS am Insulinsignal im Zellmodell überein.Ein Agonist des Ryanodin-Rezeptors erhöhte die Translokation von GLUT4myc. Insulin stimulierte zudem die Kalziumfreisetzung durch RyR1, indem es die S-Glutathionylierung des Kanals begünstigte, eine reversible chemische Modifikation, die mit dem oxidativen Signal assoziiert ist. Parallel dazu aktivierte Insulin den PI3K-Phospholipase C-IP_3-Signalweg, was zur Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern und zum Transfer von Kalzium in die Mitochondrien führte.Der IP_3-Rezeptor-Inhibitor Xestospongin B reduzierte sowohl die durch Insulin induzierte IP_3-Produktion als auch die Translokation von GLUT4myc. Die Gesamtheit der Daten legt daher nahe, dass die RyR1- und IP_3-Signalwege zur zellulären Antwort auf Insulin beitragen. Das verfügbare Material enthält keine absoluten Werte,

Prozentsätze, Konfidenzintervalle oder P-Werte; daher ist es nicht möglich, das Ausmaß der einzelnen Effekte zu quantifizieren.

5. INTERPRETATION

Für den Laien lässt sich die biologische Botschaft so zusammenfassen: Insulin fungiert nicht nur als Schalter, der eine einzelne Signalkaskade aktiviert. In Muskelzellen kann es auch kleine und vorübergehende Kalziumveränderungen auslösen, die dazu dienen, die Bewegung von GLUT4 zur Zellmembran zu koordinieren. Je mehr GLUT4 die Oberfläche erreicht, desto größer ist die Möglichkeit für Glukose, in die Zelle einzudringen.Der in der analysierten Studie dokumentierte Teil der Kette lautet: Insulin kontrollierte Produktion von ROS und Produktion von IP_3 intrazelluläre Kalziumfreisetzung durch RyR1 und IP_3-Rezeptoren verstärkte Translokation von GLUT4. Diese Interpretation wird durch die im Abstract beschriebenen Hemmungs- und Aktivierungsexperimente gestützt, bleibt jedoch auf ein experimentelles Zellsystem beschränkt.Die Publikation beweist nicht, dass Kalzium für die Insulinwirkung in allen Muskelbereichen immer unverzichtbar ist, noch zeigt sie einen klinischen Effekt auf den Blutzuckerspiegel, Diabetes oder Entzündungen beim Menschen. Sie belegt zudem nicht den im Kapitel vorgeschlagenen nächsten Schritt, nämlich die funktionelle Aktivierung von cPLA2a. Ihr Beitrag zu diesem Abschnitt ist begrenzter: Sie stützt die Existenz von Kalziumsignalen, die neben dem kanonischen Insulinweg die Muskelstoffwechselkontrolle unterstützen.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung stammt aus einer Studie an isolierten Muskelfasern und ganzen Muskeln von Mäusen. Die Exposition gegenüber Insulin erhöhte den Kalziumeinstrom in die einzelnen Muskelzellen. Maßnahmen, die diesen Einstrom reduzierten, verringerten auch die Aufnahme von 2-Desoxyglukose, einem Analogon, das zur Messung des Glukosetransports verwendet wird; umgekehrt erhöhten Maßnahmen, die den Kalziumeinstrom steigerten, die insulininduzierte Glukoseaufnahme. Dieser Effekt wurde sowohl bei normalen Muskeln als auch bei ob/ob-Mäusen mit Insulinresistenz beobachtet. Die Autoren stellten keine Hemmung der Insulin-Aktivierung von AKT oder ERK fest, was auf eine relativ späte Rolle des Kalziums hindeutet, die mit dem GLUT4-Transport vereinbar ist [1]. Dieser Nachweis bestätigt direkt die Passage im Buch, wonach Kalzium zur Insulinwirkung im Muskel beitragen kann, auch wenn es sich weiterhin um ein Tierexperiment handelt.Eine zweite Studie derselben unabhängigen Forschungsgruppe identifizierte einen möglichen Kalziumeinstrom über TRPC3, einen Kanal in der Zellmembran. In adulten Muskelzellen von normalen und ob/ob-Mäusen reduzierte das Silencing von TRPC3 den durch ein Diacylglycerin-Analogon induzierten Kalziumeinstrom um etwa 70 % und verringerte die insulinvermittelte Glukoseaufnahme. TRPC3 und GLUT4 waren zudem in unmittelbarer Nähe in den transversalen Tubuli, Einstülpungen der Muskelfasermembran, lokalisiert [2]. Die Arbeit stützt einen vorgelagerten Teil der Darstellung, nämlich dass Kalziumsignale in Membrannähe den insulininduzierten Glukosetransport modulieren können. Sie beweist jedoch nicht, dass TRPC3 der einzige beteiligte Kanal ist.Eine weitere unabhängige Validierung wurde an der Skelettmuskulatur von Mäusen erzielt, bei der Insulin und Muskelkontraktion unterschiedliche Kalziumsignale nutzten. Die Studie wies IP_3 und NAADP, einem zweiten Botenstoff, der Kalzium aus intrazellulären Speichern mobilisiert, eine Rolle bei der durch Insulin induzierten GLUT4-Translokation und Glukoseaufnahme zu. Bei Mäusen, die mit einer fettreichen Diät gefüttert wurden, betraf der Defekt selektiv die insulininduzierte Kalziumsignalisierung und war mit einer geringeren NAADP-Bildung assoziiert [3]. Dieser Befund steht im Einklang mit der Vorstellung, dass Kalzium nicht nur ein Signal für die Kontraktion ist, sondern auch an einem spezifischen Insulin-Signalweg beteiligt sein kann. Es bleibt jedoch ein Tiermodell, und es ist nicht geklärt, ob sich der in der ursprünglichen Studie beobachtete ROS-RyR1-IP_3-Mechanismus identisch auf den Menschen übertragen lässt.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Die verfügbaren Belege deuten darauf hin, dass nicht jeder Anstieg des intrazellulären Calciums die Insulinwirkung verbessert. In einem Mausmodell für

eine Prädisposition zu maligner Hyperthermie sowie bei db/db-Mäusen war ein chronisch erhöhter intrazellulärer Calciumspiegel im Ruhezustand mit einer verringerten insulininduzierten Glukoseaufnahme im Muskel assoziiert. In beiden Modellen reduzierte die Behandlung mit Dantrolen das intrazelluläre Calcium und steigerte die Glukoseaufnahme in den veränderten Muskeln, ohne diese in den Kontrollmuskeln zu erhöhen [4].Dieses Ergebnis widerlegt die analysierte Studie nicht direkt, da es einen anhaltenden, pathologischen Zustand erhöhter Calciumwerte mit kurzen, lokalisierten und regulierten Signalen vergleicht, die durch Insulin erzeugt werden. Es macht jedoch eine wichtige Unterscheidung erforderlich: Der mögliche positive Beitrag von Calcium zur Insulinwirkung hängt von der Intensität, der Dauer, dem zellulären Ort und dem pathophysiologischen Kontext ab. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für den spezifischen, in der Originalstudie beschriebenen doppelten ROS-RyRı- und IP_3-Signalweg ausreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Review behandelten Publikation und unabhängigen Belegen. Die meisten Daten beziehen sich auf Zellen oder Mausmodelle, nicht auf klinische Studien am Menschen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und molekular	Skelettmuskelzellen mit GLUT4myc	Insulin aktiviert ROS-RyR1- und IP_3-Calcium-Signalwege, die die GLUT4-Translokation erhöhen.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[1]	Tier- und Ex-vivo-Studie	Isolierte Fasern und Muskeln von normalen und ob/ob-Mäusen	Eine Verringerung des Calciumeinstroms reduzierte die insulininduzierte Glukoseaufnahme; eine Erhöhung steigerte sie.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tier-, zelluläre und molekulare Studie	Adulte Muskelzellen von normalen und ob/ob-Mäusen	Das Silencing von TRPC3 reduzierte den Calciumeinstrom und die insulinvermittelte Glukoseaufnahme.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Tier- und physiologische Studie	Skelettmuskulatur und Mäuse mit fettreicher Ernährung	IP_3- und NAADP-assoziierte Calciumsignale waren an der insulininduzierten GLUT4-Translokation beteiligt.	indirekte Bestätigung	moderat

[4]	Tierstudie, in vivo und in vitro	RYR1-p.R163C- und db/db-Mäuse	Ein chronisch erhöhter intrazellulärer Calciumspiegel war mit einer geringeren insulininduzierten Glukoseaufnahme assoziiert.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt glaubhaft die Annahme, dass Insulin in Muskelzellen intrazelluläre Kalziumsignale über ROS-RyR1- und IP_3-Signalwege erzeugen kann. Diese Signale sind mit einer verstärkten Translokation von GLUT4 verbunden, einem entscheidenden Schritt für die Aufnahme von Glukose in die Zelle.Unabhängige Belege bestätigen, dass eine regulierte Kalziummodulation zum insulininduzierten Glukosetransport im Muskel beitragen kann. Die Bestätigung ist jedoch überwiegend experimenteller Natur und wurde an Zellen und Tieren gewonnen. Sie beweist nicht direkt die gesamte im Kapitel vorgeschlagene Kette, einschließlich der Aktivierung von cPLA2a. Die Rolle von Kalzium erscheint daher auf mechanistischer Ebene gut belegt, erfordert jedoch eine Validierung am Menschen sowie eine klare Unterscheidung zwischen kurzzeitigen physiologischen Signalen und chronisch pathologischen Erhöhungen.

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] **The Role of Ca2+ Influx for Insulin-Mediated Glucose Uptake in Skeletal Muscle**
Lanner et al., 2006
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db05-1613

[2] **Knockdown of TRPC3 with siRNA coupled to carbon nanotubes results in decreased insulin mediated glucose uptake in adult skeletal muscle cells**
Lanner et al., 2009
The FASEB Journal
DOI: https://doi.org/10.1096/fj.08-116814

[3] **Exercise Ameliorates Insulin Resistance via Ca2+ Signals Distinct From Those of Insulin for GLUT4 Translocation in Skeletal Muscles**
Park et al., 2015
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db14-0939

[4] **Chronic Elevation of Skeletal Muscle [Ca2+]i Impairs Glucose Uptake. An in Vivo and in Vitro Study**
Uryash et al., 2022
Frontiers in Physiology
DOI: https://doi.org/10.3389/fphys.2022.872624