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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Insulin stimuliert den Hypoxie-induzierbaren Faktor 1 über einen Phosphatidylinositol-3-Kinase/mTOR-abhängigen Signalweg – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Insulin die Aktivität von HIF-1 steigern kann, einem Transkriptionsfaktor, der Zellen dabei hilft, die Genexpression als Reaktion auf Umweltbedingungen zu verändern. Im Modell retinaler Epithelzellen erhöhte Insulin die Menge der HIF-1α-Untereinheit, die HIF-1-Aktivität sowie die Expression von VEGF, einem Protein, das an der Bildung von Blutgefäßen beteiligt ist. Die Autoren identifizierten PI3K und mTOR als relevante Komponenten des Signalwegs.Die Forschung leistet einen Beitrag zu den Abschnitten über die Beziehung zwischen Insulin, mTOR und HIF-1α in „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi. Der spezifische Punkt, der hierbei vertreten wird, ist, dass HIF-1α metabolische und ernährungsbedingte Signale auch bei normaler Sauerstoffversorgung integrieren kann und dass Insulin dessen Verfügbarkeit vor allem durch die Regulierung der Proteinsynthese erhöhen kann. Unabhängige Studien bestätigen diesen Zusammenhang in verschiedenen Zellmodellen, zeigen jedoch auch, dass der Mechanismus nicht in allen Zelltypen identisch ist. Die Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer Natur und kein direkter Nachweis für Auswirkungen auf das menschliche Gehirn oder die Alzheimer-Krankheit.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24334814

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 Insulin neben seiner bekannten Rolle bei der Förderung der Aufnahme und Verwertung von Nährstoffen auch die Aktivität von HIF-1 verändern könnte. HIF-1 ist ein Transkriptionsfaktor, also ein Protein, das mitbestimmt, welche Gene eine Zelle aktivieren soll. Seine regulatorische Komponente, HIF-1α, wird normalerweise schnell abgebaut, wenn Sauerstoff verfügbar ist; wenn sie ansteigt, kann sie zur Aktivierung von Genen beitragen, die am Glukosestoffwechsel, an der zellulären Anpassung und an der Produktion von VEGF beteiligt sind.Die untersuchte Hypothese war, dass Insulin HIF-1α über den PI3K/mTOR-Signalweg erhöht. PI3K, die Phosphatidylinositol-3-Kinase, ist ein Enzym, das von der Zelle empfangene Signale weiterleitet; mTOR, das Zielprotein von Rapamycin bei Säugetieren, ist ein Regulator der Proteinsynthese und des Zellwachstums. Der genaue Grund, warum die Publikation für den Text „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant ist, liegt darin, dass sie ein Segment der Kette Insulin PI3K/mTOR Anstieg von HIF-1α erhöhte Transkriptionsaktivität von HIF-1 dokumentiert.Die Studie kann einen experimentellen Effekt von Insulin in kultivierten Zellen nachweisen und überprüfen, ob dieser Effekt von spezifischen molekularen Signalwegen abhängt. Sie kann jedoch nicht belegen, dass derselbe Mechanismus in allen Geweben, im menschlichen Gehirn, bei Menschen mit Alzheimer oder während einer Insulintherapie abläuft.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract; daher sind alle Informationen, die nicht explizit im Abstract aufgeführt sind, im verfügbaren Material nicht enthalten. Die Autoren verwendeten retinale Epithelzellen. Die genaue Herkunft der Zellen, die Anzahl der Experimente, die Auswahlkriterien, die Insulinkonzentrationen, die Zusammensetzung der Kulturmedien sowie die Anzahl der biologischen Replikate sind im verfügbaren Material nicht angegeben.Die Zellen wurden Insulin ausgesetzt, und es wurden die Menge des Proteins HIF-1α, die Bindung von HIF-1 an die DNA sowie die Aktivierung eines HIF-1-abhängigen Reportergens bewertet. Ein Reportergen ist ein experimentelles Instrument, das ein messbares Signal erzeugt, wenn ein spezifischer Transkriptionsweg aktiv ist. Die Autoren verglichen zudem die mRNA von HIF-1α, also das Molekül, das die Anweisungen für die Produktion des Proteins enthält, mit der Menge des HIF-1α-Proteins.Um den Mechanismus zu untersuchen, wurden Inhibitoren von PI3K, des MAPK-Signalwegs (mitogen-aktivierte Proteinkinasen) sowie von TOR/mTOR eingesetzt. Zudem wurde eine aktive Form der Proteinkinase B, heute gebräuchlicher als AKT bezeichnet – ein Protein, das nachgeschaltet von PI3K agiert – exprimiert. Details zu den einzelnen Verbindungen, den Dosierungen, den statistischen Analysen, den P-Werten und den Kriterien, nach denen die Unterschiede interpretiert wurden, sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt hat Insulin in den Zellen ein Protein erhöht, das HIF-1 besser verfügbar macht, um Anpassungsgene zu aktivieren. Insbesondere hat Insulin HIF-1a dosis- und zeitabhängig erhöht, wobei ein Maximum innerhalb von sechs Stunden erreicht wurde. Der Anstieg von HIF-1a ging mit einer höheren Fähigkeit von HIF-1 einher, an die DNA zu binden, sowie mit einer gesteigerten Aktivität des von HIF-1 kontrollierten Reportergens.Der für den Buchabschnitt relevanteste Punkt betrifft den Ursprung dieses Anstiegs. Das Abstract berichtet, dass Insulin die Transkription der HIF-1a-mRNA offenbar nicht steigerte. Die Autoren interpretierten das Ergebnis daher vor allem als vereinbar mit einer verstärkten Translation, also der Produktion von Protein aus bereits vorhandener mRNA, anstatt mit einer verstärkten Transkription des HIF1A-Gens. Diese Unterscheidung ist wichtig: Die Produktion von mehr Protein und die Verhinderung des Abbaus des bereits vorhandenen Proteins sind zwei unterschiedliche biologische Mechanismen.Experimente mit der aktiven Form von AKT und mit Inhibitoren zeigten, dass PI3K hauptsächlich für den durch Insulin induzierten Anstieg von HIF-1a erforderlich war und dass TOR/mTOR in geringerem Maße dazu beitrug. Auch

die Aktivität von HIF-1 und der Anstieg der VEGF-Expression hingen von der PI3K/TOR-Signalübertragung ab. Im verfügbaren Material werden keine quantitativen Werte für die Veränderungen, Konfidenzintervalle oder P-Werte angegeben; daher ist es nicht möglich, das numerische Ausmaß der Effekte oder die statistische Präzision der Schätzungen anzugeben.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung dieses Ergebnisses liegt darin, dass HIF-1α nicht ausschließlich durch Sauerstoffmangel reguliert wird. In diesem Zellmodell hat auch ein Ernährungs- und Hormonsignal, nämlich Insulin, die Proteinmenge und die Transkriptionsaktivität von HIF-1 erhöht. Dies steht im Einklang mit der Vorstellung, dass die Zelle die Verfügbarkeit von Nährstoffen und die Umgebungsbedingungen integriert, bevor sie ihre genetischen Programme anpasst.Der durch die Forschung direkt belegte Signalweg ist Insulin PI3K/AKT und TOR/mTOR erhöhte Produktion von HIF-1α erhöhte Aktivität von HIF-1 und VEGF. Die spezifischste Erkenntnis ist die scheinbar fehlende Veränderung der HIF-1α-mRNA in Verbindung mit der Abhängigkeit von einem Protein-Translationsweg. Diese Beobachtung stützt die Hypothese einer posttranskriptionellen Kontrolle, das heißt einer Kontrolle, die nach der Produktion der mRNA erfolgt.Das Ergebnis beweist nicht, dass Insulin HIF-1α in jedem Kontext stabilisiert. Es beweist auch nicht, dass mTOR immer mit dem gleichen relativen Gewicht im Vergleich zu PI3K, AKT oder anderen Signalwegen agiert. Das Buch beschreibt ein breiteres Bild korrekt, sofern man zwischen dem, was direkt in Netzhautzellen beobachtet wurde, und dem, was aus der Konvergenz von Studien an anderen Zelltypen sowie aus allgemeineren pathophysiologischen Interpretationen abgeleitet wurde, unterscheidet.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung betrifft die Tatsache, dass Insulin genetische Programme aktivieren kann, die typischerweise mit HIF-1 assoziiert sind, selbst in Abwesenheit von Hypoxie. Zelzer und Mitarbeiter untersuchten verschiedene Zellmodelle und beobachteten, dass Insulin und der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 die Bildung des HIF-1a/ARNT-Komplexes verstärkten, wobei ARNT die Partner-Untereinheit ist, die HIF-1 benötigt, um auf die DNA einzuwirken. In Zellen mit defektem ARNT verringerten sich sowohl die basale als auch die durch Insulin induzierte Expression von GLUT1, GLUT3, Glykolyse-Enzymen und VEGF. Diese Studie bestätigt den Teil der Darstellung, wonach HIF-1 das Insulinsignal mit der Regulation metabolischer und vaskulärer Gene verknüpfen kann; sie definiert jedoch die Rolle von mTOR nicht vollständig [1].Eine Überprüfung, die dem Mechanismus der ursprünglichen Studie näherkommt, wurde von Doronzo und Mitarbeitern an glatten Muskelzellen der menschlichen Aorta und der Ratte durchgeführt, die unter Normoxie, also bei normaler Sauerstoffverfügbarkeit, gehalten wurden. Insulin erhöhte HIF-1a im Zytoplasma und im Zellkern und steigerte die Bindung von HIF-1 an die DNA-Region, die VEGF reguliert. Der Effekt wurde durch den Proteinsynthese-Inhibitor Cycloheximid, durch die Hemmung von PI3K sowie durch Rapamycin, das mTOR hemmt, reduziert. In Zellen von insulinresistenten, fettleibigen Zucker-Ratten war der durch Insulin induzierte Anstieg verringert. Dies bestärkt die Annahme, dass die Verfügbarkeit von HIF-1a von der Proteinsynthese und mehreren Zweigen des Insulinsignals abhängen könnte; es bleibt jedoch ein Experiment an kultivierten Zellen und kein klinischer Nachweis [2].Hudson und Mitarbeiter untersuchten die Beziehung zwischen mTOR und HIF-1 in PC-3-Prostatakarzinomzellen, die Hypoxie oder Kobaltchlorid ausgesetzt waren – einer Substanz, die bestimmte Aspekte des hypoxischen Signals simuliert. Rapamycin reduzierte die Akkumulation von HIF-1a und die HIF-1-abhängige Transkription, während eine experimentelle Erhöhung von mTOR die Antwort verstärkte. Die Studie befasst sich zwar nicht mit Insulin, bestätigt jedoch einen notwendigen Schritt der im Buch beschriebenen Kette: mTOR kann oberhalb von HIF-1a und dessen transkriptioneller Funktion agieren. Da es sich um ein Tumormodell handelt und der Stimulus hypoxisch oder pseudo-hypoxisch ist, stellt dies eine indirekte mechanistische Bestätigung dar, keine vollständige Replikation der ursprünglichen Studie [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Eine Arbeit von Yim und Mitarbeitern zeigt, warum diese Kette nicht als universell betrachtet werden sollte. In 3T3- und HeLa-Zellen beobachteten die Autoren, dass Insulin und Hypoxie einige gemeinsame Zielgene über regulatorische Elemente erhöhen konnten, die von ARNT und PI3K abhängig sind. In ihrem Modell stabilisierte Insulin jedoch nicht HIF-1α und verhinderte nicht die Hydroxylierung des Proteins – ein Prozess, der normalerweise dessen Abbau bei Anwesenheit von Sauerstoff begünstigt. Die Autoren schlugen daher vor, dass Insulin andere ARNT-Partner als HIF-1α nutzen könnte [4].Dieses Ergebnis entkräftet nicht die Beobachtung der analysierten Studie, die auf einen Anstieg der HIF-1α-Synthese und nicht auf eine Stabilisierung des Proteins hingewiesen hatte. Es zeigt jedoch, dass die Aktivierung von Genen, die sowohl durch Insulin als auch durch Hypoxie reguliert werden, vom Zelltyp, dem Nährmedium, dem Stoffwechselzustand und den verwendeten experimentellen Instrumenten abhängen kann. Folglich ist das Konzept von HIF-1α als Integrator von Stoffwechselsignalen biologisch schlüssig, aber die molekularen Details sind nicht in jedem Modell identisch.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der untersuchten Publikation und den unabhängigen Belegen, die zur Bewertung desselben biologischen Narrativs herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell (Zellkultur)	Retinale Epithelzellen	Insulin erhöht HIF-1α, die HIF-1-Aktivität und VEGF; PI3K und mTOR tragen zu diesem Phänomen bei.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentell (Zellkultur)	Verschiedene Zelltypen mit experimenteller ARNT-Veränderung	Insulin induziert die HIF-1α/ARNT-Aktivität; ein defektes ARNT reduziert die durch Insulin induzierten GLUT1, GLUT3 und VEGF.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Experimentell (Zellkultur)	Glatte Muskelzellen der Aorta (Mensch und Ratte)	Insulin erhöht HIF-1α und die Aktivität am VEGF-Promotor; Proteinsynthese, PI3K und mTOR tragen zu diesem Effekt bei.	direkte Bestätigung	moderat

[3]	Experimentell (Zellkultur)	PC-3-Prostatakarzinomzellen	Die Hemmung von mTOR reduziert HIF-1α und die HIF-1-abhängige Transkription während Hypoxie oder pseudo-hypoxischem Stimulus.	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Experimentell (Zellkultur)	3T3- und HeLa-Zellen	Insulin induziert Gene, die auch bei Hypoxie aktiviert werden, stabilisiert jedoch im untersuchten Modell kein HIF-1α.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt direkt einen begrenzten Teil der wissenschaftlichen Annahme: In retinalen Epithelzellen kann Insulin HIF-1α und die HIF-1-Aktivität durch eine Signalübertragung erhöhen, die vor allem von PI3K und teilweise von mTOR abhängt. Dieser Befund steht im Einklang mit der Vorstellung, dass HIF-1α Sauerstoff- und Stoffwechselsignale integriert.Unabhängige Belege bestätigen, dass Insulinsignale mit HIF-1 verbundene Transkriptionsprogramme aktivieren können und dass mTOR die Verfügbarkeit oder Aktivität von HIF-1α regulieren kann. Dieser Zusammenhang ist jedoch vorwiegend auf zellulärer Ebene belegt und hängt vom Zelltyp sowie dem jeweiligen Stimulus ab. Es ist nicht erwiesen, dass dieser Mechanismus direkt Hirnveränderungen bei Alzheimer erklärt oder eine einheitliche klinische Bedeutung beim Menschen hat.

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] **Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia inducible factor HIF 1a/ARNT**
Zelzer et al., 1998
The EMBO Journal
DOI: https://doi.org/10.1093/emboj/17.17.5085

[2] **Insulin activates hypoxia-inducible factor-1a in human and rat vascular smooth muscle cells via phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase pathways: impairment in insulin resistance owing to defects in insulin signalling**
Doronzo et al., 2006
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-006-0156-0

[3] **Insulin and Hypoxia Share Common Target Genes but Not the Hypoxia-inducible Factor-1a**
Yim et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M306016200

[4] **Regulation of Hypoxia-Inducible Factor 1a Expression and Function by the Mammalian Target of Rapamycin**
Hudson et al., 2002
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.22.20.7004-7014.2002