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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Makrophagen, niedriggradige Entzündung, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie: eine wechselseitige und ambivalente Beziehung bei der Entstehung von Stoffwechselerkrankungen – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation ist eine narrative Übersichtsarbeit, die sich mit der bidirektionalen Beziehung zwischen chronischer niedriggradiger Entzündung, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und Makrophagen befasst. Die Autoren beschreiben, wie diese Immunzellen über Insulinrezeptoren verfügen und ihre Aktivität als Reaktion auf das Insulinsignal verändern können. Die Übersichtsarbeit stellt kein neues Experiment, keine neue Patientenkohorte und keine quantitative Meta-Analyse dar.Im Abschnitt 5.2 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 Exposition gegenüber hohen Insulinwerten die Immunregulation der Makrophagen stören kann, was Kreisläufe begünstigt, die Entzündungen und Stoffwechselstörungen aufrechterhalten. Unabhängige Studien an menschlichen Monozyten, Mausmodellen und Zellkulturen stützen einige Schritte dieser Kette. Andere Experimente zeigen jedoch entzündungshemmende oder M2-ähnliche Reaktionen, was darauf hindeutet, dass der Effekt nicht einheitlich ist. Die vorsichtigste Schlussfolgerung ist, dass der Kreislauf biologisch plausibel und moderat gestützt, aber beim Menschen nicht eindeutig bewiesen ist.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24463694

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 zielte darauf ab zu verstehen, ob und wie Makrophagen – Immunzellen, die Mikroorganismen, Zelltrümmer und überschüssige Lipide beseitigen – an der wechselseitigen Beziehung zwischen Stoffwechselstörungen und Entzündungen beteiligt sind. Die diskutierte Hypothese besagt, dass Insulinresistenz und Stoffwechselschäden dazu führen können, dass Makrophagen eher entzündliche Signale aussenden, und dass diese Signale wiederum die Reaktion des Gewebes auf Insulin verschlechtern.Der Bezug zu Abschnitt 5.2 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft vor allem einen Teil der Kette: Makrophagen exprimieren den Insulinrezeptor, und eine anhaltende Exposition gegenüber hohen Konzentrationen dieses Hormons kann ihre regulatorischen Signale verändern, was unter bestimmten Bedingungen die Reaktion auf pro-inflammatorische Reize verstärkt.Die Publikation beweist nicht, dass Hyperinsulinämie immer das erste Ereignis bei Stoffwechselerkrankungen ist, noch belegt sie, dass sie in jedem Gewebe oder bei jeder Person die gleiche Wirkung hat. Da es sich um eine Übersichtsarbeit handelt, besteht ihr Beitrag darin, bereits veröffentlichte Ergebnisse miteinander zu verknüpfen und ein mögliches Netzwerk biologischer Interaktionen zu beschreiben, nicht jedoch darin, allein einen klinischen Kausalzusammenhang festzulegen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Originalstudie ist eine narrative Übersicht der wissenschaftlichen Literatur mit besonderem Fokus auf das Fettgewebe und die Leber. Die Autoren haben experimentelle und beobachtende Beispiele ausgewählt, die die Insulinsignalisierung in Makrophagen, die Rekrutierung von Immunzellen in metabolisch gestressten Geweben sowie die Rolle proinflammatorischer Zytokine – also Proteine, die Signale zwischen Zellen übertragen – betreffen.Ein Protokoll für eine systematische Übersichtsarbeit liegt nicht vor. Es werden weder die konsultierten Datenbanken, Suchbegriffe, formale Ein- und Ausschlusskriterien, der Zeitraum der Literaturrecherche, eine standardisierte Bewertung des Bias-Risikos noch eine Meta-Analyse genannt. Es gibt keine von den Autoren direkt rekrutierten Teilnehmer, Behandlungsgruppen, Nachbeobachtungszeiträume oder klinische Endpunkte, die spezifisch für diese Publikation sind.Die Übersicht diskutiert Ergebnisse, die an Menschen, Mäusen, isolierten Makrophagen, Monozyten und Zelllinien gewonnen wurden. Diese Vielfalt ist nützlich, um einen möglichen Mechanismus zu rekonstruieren, erfordert jedoch Vorsicht: Eine in kultivierten Zellen oder bei einer Maus beobachtete Veränderung entspricht nicht automatisch einem nachgewiesenen klinischen Effekt beim Menschen.

4. ERGEBNISSE

Die zentrale biologische Botschaft lautet, dass Makrophagen keine bloßen Zuschauer des Stoffwechsels sind. Unter physiologischen Bedingungen tragen sie zur Gewebereparatur sowie zur Beseitigung von Lipiden oder geschädigten Zellen bei. Wenn das Fettgewebe oder die Leber jedoch einer anhaltenden energetischen Überlastung ausgesetzt sind, können sich Stresssignale, Lipide und Entzündungsmediatoren ansammeln, die die Aktivität dieser Zellen verändern.Der Übersichtsartikel beschreibt, dass der Insulinrezeptor intrazelluläre Signalwege nutzt, die auch von Immunsignalen verwendet werden. Dazu gehören PI3K/AKT, eine Proteinkaskade, die Stoffwechsel, Überleben und zelluläre Reaktionen reguliert, sowie MAPK, eine Signalfamilie, die an der Reaktion auf Stress und Entzündungen beteiligt ist. Die Autoren berichten, dass die Aktivierung von AKT1 regulatorische und entzündungshemmende Signale fördern kann, während andere Knotenpunkte, einschließlich AKT2 und MAPK, in spezifischen Kontexten proinflammatorische Reaktionen unterstützen können.Die Publikation fasst zudem Daten zusammen, wonach Insulin in einigen Modellen die Produktion von TNFα, IL-1b und IL-6, drei proinflammatorischen Zytokinen, steigern kann. Sie beschreibt jedoch auch Experimente, in denen Insulin IL-10 erhöhte – ein Zytokin, das allgemein mit der Begrenzung von Entzündungen assoziiert wird – und bestimmte Entzündungssignale reduzierte. Es werden keine neuen Absolutwerte, Konfidenzintervalle oder P-Werte durch die Autoren der Übersichtsarbeit

präsentiert, da diese Daten aus den diskutierten Primärstudien stammen.Das für das Buch relevanteste Ergebnis ist daher qualitativer und mechanistischer Natur: Eine anomale metabolische Belastung, die Hyperinsulinämie und Insulinresistenz umfasst, kann das Gleichgewicht der Makrophagen in Richtung Funktionen verschieben, die Entzündungen aufrechterhalten; die resultierende Entzündung kann wiederum die Insulinresistenz verschlimmern.

5. INTERPRETATION

Einfach ausgedrückt wirkt Insulin nicht nur auf Zellen, die Glukose und Fette verarbeiten. Es kann auch das Verhalten von Immunzellen verändern. Bleibt diese Regulation im Gleichgewicht, kann sie zur normalen Reaktion auf Gewebeschäden und zur Gewebereparatur beitragen. Wenn das metabolische Umfeld jedoch über längere Zeit gestört bleibt, kann das System in einen sich selbst verstärkenden Kreislauf geraten: Geschädigtes Gewebe aktiviert Makrophagen, die Makrophagen setzen Entzündungsmediatoren frei, und diese erschweren wiederum die Reaktion auf Insulin.Der durch die Publikation, die Gegenstand der Evidenzbewertung ist, tatsächlich belegte Aspekt ist die Verbindung zwischen der Insulinsignalisierung in Makrophagen, ihrer funktionellen Polarisierung und der möglichen Verstärkung von Entzündungssignalen. Die Polarisierung sollte nicht als starre Trennung zwischen „guten“ und „schlechten“ Makrophagen verstanden werden: Die Definitionen M1 und M2 sind vereinfachte Modelle, und die in metabolisch veränderten Geweben vorhandenen Zellen weisen häufig gemischte Merkmale auf.Die weiter gefasste Interpretation, dass Hyperinsulinämie ein primärer pathogenetischer Faktor in jeder Phase von Adipositas oder Typ-2-Diabetes darstellt, geht über das hinaus, was diese Übersichtsarbeit belegen kann. Die Autoren selbst betonen, dass die Frage nach der zeitlichen Abfolge von metabolischem Stress, Insulinresistenz und Entzündung nicht abschließend geklärt ist. Die Beziehung scheint wechselseitig zu sein und hängt vom jeweiligen Gewebe sowie der Dauer der Exposition ab.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine direkte Bestätigung beim Menschen auf zellulärer Ebene stammt aus einer Studie an primären Monozyten, also zirkulierenden Vorläuferzellen von Makrophagen, die von gesunden Freiwilligen gewonnen wurden. Die akute Exposition gegenüber Insulin aktivierte den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg, der den Energieverbrauch und die zellulären Funktionen koordiniert, und steigerte die durch Lipopolysaccharide induzierte Sekretion von IL-6, einem bakteriellen Bestandteil, der experimentell zur Stimulation der angeborenen Immunität eingesetzt wird. Nach 24-stündiger Insulin-Exposition zeigten die Monozyten eine erhöhte Produktion von TNFα nach Lipopolysaccharid-Stimulation sowie eine stärkere Migration in Richtung MCP-1. Die Studie beobachtete zudem einen positiven Zusammenhang zwischen dem Plasma-Insulinspiegel und der Anzahl der Makrophagen im Fettgewebe bei übergewichtigen Personen. Das Experiment stützt den Übergang „erhöhtes Insulin gesteigerte proinflammatorische Reaktivität“, beweist jedoch nicht, dass dieser Effekt in der Allgemeinbevölkerung Stoffwechselerkrankungen verursacht [1].Eine zweite Studie an Mäusen identifizierte einen spezifischeren Schritt in der Regulationskette. In Makrophagen von Tieren mit Adipositas reduzierte die Hyperinsulinämie die Expression von IRS2, einem Protein, das einen Teil des Signals des Insulinrezeptors überträgt. Die Verringerung von IRS2 beeinträchtigte die Reaktion auf IL-4, ein Signal, das normalerweise an reparativen und regulatorischen Programmen der Makrophagen beteiligt ist. Mäuse mit einer Deletion von IRS2 in myeloischen Zellen entwickelten bei einer fettreichen Ernährung eine stärkere Entzündung in der Leber und im Fettgewebe sowie eine Insulinresistenz. Dies verbindet bei der Maus kausal Hyperinsulinämie, eine Veränderung der Makrophagen-Signalübertragung und eine metabolische Verschlechterung; es stellt jedoch keinen klinischen Beweis beim Menschen dar [2].Ein drittes genetisches Experiment an Mäusen untermauert die Vorstellung, dass die Insulin-Signalübertragung myeloischer Zellen zum Entzündungskreislauf bei Adipositas beiträgt. Durch die Ausschaltung des Insulinrezeptors in Zellen der myeloischen Linie zeigten die Tiere bei fettreicher Ernährung zwar eine ähnliche Gewichtszunahme wie

die Kontrollgruppe, wiesen jedoch eine geringere Ansammlung von Makrophagen im Fettgewebe, weniger lokale Entzündungssignale und eine geringere Verschlechterung der Insulinsensitivität auf. Das Ergebnis legt nahe, dass das Insulinsignal in Immunzellen in diesem Modell die Makrophagen-Rekrutierung und die mit Adipositas assoziierte Entzündung fördert. Die Haupteinschränkung besteht darin, dass die genetische Manipulation nicht einfach die menschliche Hyperinsulinämie reproduziert und modellspezifische Effekte haben kann [3].Eine Bestätigung auf Gewebeebene stammt aus einer Untersuchung, die menschliche Proben, adipöse Mäuse und kultivierte Adipozyten integrierte. Bei 36 Personen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index waren höhere Konzentrationen an zirkulierendem Insulin mit einer stärkeren Expression von CCL2, IL6, TNFα und IL1B im Fettgewebe assoziiert, selbst nach Berücksichtigung des Body-Mass-Index. Bei Mäusen schwächte die Reduktion des zirkulierenden Insulins die Fettgewebeentzündung ab und verbesserte die Insulinsensitivität; die Infusion von Insulin bei euglykämisch gehaltenen schlanken Mäusen erhöhte die Expression von Zytokinen im Fettgewebe. In Adipozyten steigerte Insulin CCL2 über ERK, ein Signal, das die Anziehung von Immunzellen fördern kann. Diese Evidenz stützt den Kontext des immun-metabolischen Kreislaufs, schreibt den gesamten Effekt jedoch nicht direkt den Makrophagen zu [4].

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Es gibt relevante Ergebnisse, die zur Vorsicht mahnen. In einer Studie an murinen Makrophagen, die durch chronische Insulinexposition oder Veränderungen der Signalwege insulinresistent gemacht wurden, entwickelten die Zellen einen M2-ähnlichen Phänotyp mit einer geringeren Reaktion auf Lipopolysaccharide und einer verminderten Produktion proinflammatorischer Signale nach der Stimulation. Die Autoren beobachteten zudem eine erhöhte Aktivität von mTORC1 und der Glykolyse, also der Glukosenutzung über einen schnellen Energieweg [5].Dieses Ergebnis widerlegt nicht, dass ein erhöhter Insulinspiegel in anderen Kontexten Entzündungen fördern kann. Es zeigt vielmehr, dass die Insulinresistenz von Makrophagen, die chronische Exposition gegenüber dem Hormon und die entzündliche Aktivierung keine einheitliche Reaktion hervorrufen. Der Ursprung der Zelle, das Vorhandensein von Mikroben oder Lipiden, die Glukosekonzentration, das Ursprungsgewebe und die Dauer des Reizes können die Richtung des Effekts verändern.Es wurden keine direkt widersprüchlichen Erkenntnisse von ausreichender Relevanz identifiziert, die beim Menschen das Fehlen jeglicher Verbindung zwischen Hyperinsulinämie und proinflammatorischer Aktivierung myeloischer Zellen belegen; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Studie, die Gegenstand der Beweisprüfung ist, und den unabhängigen Publikationen, die zur Überprüfung der einzelnen Schritte der Darstellung herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Narrative Übersichtsarbeit	Literatur zu Menschen, Tieren und Zellen	Beschreibt eine wechselseitige Beziehung zwischen Makrophagen, Entzündungen, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[1]	Zellulär an primären menschlichen Zellen	Primäre Monozyten gesunder Freiwilliger und Fettgewebe übergewichtiger Personen	Insulin erhöhte die durch Lipopolysaccharide induzierte pro-inflammatorische Reaktivität und die Zellmigration.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tier- und Zellstudie	Mäuse mit myeloischer Deletion von IRS2 und Makrophagen	Hyperinsulinämie reduzierte IRS2 und beeinträchtigte das durch IL-4 induzierte regulatorische Programm.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Genetische Tierstudie	Mäuse mit Deletion des Insulinrezeptors in myeloischen Zellen	Der Verlust des Rezeptors reduzierte die durch fettreiche Ernährung induzierte Entzündung des Fettgewebes und die Insulinresistenz.	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Beobachtungsstudie an Menschen, Tieren und Zellen	36 menschliche Proben, Mäuse und 3T3-L1-Adipozyten	Erhöhte Insulinwerte waren mit einer Zunahme der Entzündung des Fettgewebes assoziiert und förderten diese in experimentellen Modellen.	indirekte Bestätigung	moderat

[5]	Zell- und Tierstudie	Insulinresistente murine Makrophagen und Mäuse	Die Makrophagen-Insulin resistenz führte zu einem M2-ähnlichen Phänotyp und einer geringeren Reaktion auf Lipopolysaccharide.	diskordante Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

FAZIT

Die analysierte Publikation stützt konsistent den Teil der wissenschaftlichen Darstellung, der Makrophagen als Schnittstelle zwischen Stoffwechsel und Entzündung betrachtet. Unabhängige Belege bestätigen, dass Insulin die Funktion von Monozyten und Makrophagen direkt beeinflussen kann und dass Veränderungen dieser Signalwege in experimentellen Modellen mit Entzündungen und Insulinresistenz einhergehen können.

Das Gesamtbild ist moderat gestützt, aber noch nicht abschließend geklärt. Die Wirkung von Insulin ist nicht ausnahmslos proinflammatorisch: Sie hängt vom Zelltyp, dem Gewebe, dem Vorhandensein von Lipiden oder mikrobiellen Reizen, dem Glukosespiegel und der Dauer der Exposition ab. Es bedarf longitudinaler Interventionsstudien am Menschen, um zu klären, wann Hyperinsulinämie als auslösender Faktor, wann als Folge und wann als Verstärker der metabolischen Dysfunktion fungiert.

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 acutely activates metabolism of primary human monocytes and promotes a proinflammatory phenotype**
Ratter et al., 2021
Journal of Leukocyte Biology
DOI: https://doi.org/10.1002/JLB.3AB0120-019RR

[2] **Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-indeuced M2a-subtype macrophage activation in obesity**
Kubota et al., 2018
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-018-07358-9

[3] **Myeloid Cell-Restricted Insulin Receptor Deficiency Protects Against Obesity-Induced Inflammation and Systemic Insulin Resistance**
Mauer et al., 2010
PLoS Genetics
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000938

[4] **A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation**
Pedersen et al., 2015
Molecular Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.04.003

[5] **Insulin Resistance in Macrophages Alters Their Metabolism and Promotes an M2-Like Phenotype**
Ieronymaki et al., 2019
The Journal of Immunology
DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800065