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

ORIGINAL RESEARCH

Transkriptomische Analysen von menschlichem und murinem Muskelgewebe identifizieren eine Verringerung der Insulinrezeptor-mRNA bei Insulinresistenz in Verbindung mit Hyperinsulinämie – Überprüfung der Evidenz

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob eine längere Exposition gegenüber hohen Insulinkonzentrationen die Reaktion von Muskelzellen auf das Hormon direkt verringern kann. Durch die Integration transkriptomischer Daten von 488 menschlichen Skelettmuskelproben mit Experimenten an murinen C2C12-Myotuben und Beobachtungen an Mäusen stellten die Autoren einen inversen Zusammenhang zwischen Nüchterninsulin und der Expression des INSR-Gens fest. In Zellen, die 16 Stunden lang Insulin ausgesetzt waren, nahmen INSR, die Gesamtmenge des Rezeptors und der auf der Zelloberfläche exponierte Anteil ab; nach einer erneuten Insulinstimulation waren die AKT- und ERK-Signale abgeschwächt und die Reaktion der Glukoseaufnahme reduziert.Die Forschung trägt zu dem Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, wonach ein anhaltender Insulinüberschuss Komponenten seines eigenen Signalwegs umprogrammieren und eine muskuläre Desensibilisierung fördern kann. Unabhängige Studien am Menschen und an Muskelzellen bestätigen, dass eine verlängerte Hyperinsulinämie die Insulinreaktion und den Glukosetransport verringern kann. Allerdings zeigen nicht alle Modelle die gleiche Reduktion von AKT oder des Rezeptors; das Bild ist daher auf mechanistischer Ebene äußerst konsistent, beweist jedoch nicht allein, dass dieser Prozess bei jeder Person zu Diabetes führt.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24306172

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, also eine anhaltende Exposition gegenüber hohen Insulinmengen, direkt zur Insulinresistenz der Skelettmuskulatur beitragen kann, anstatt nur deren Folge zu sein. Die Hypothese war, dass dauerhaft erhöhte Insulinspiegel das Genexpressionsprogramm der Muskelzelle verändern, einschließlich *INSR*, dem Gen, das die Anweisungen für die Produktion des Insulinrezeptors liefert.Der Insulinrezeptor ist das erste Element der Kommunikation: Er empfängt das Signal des Hormons auf der Zelloberfläche und löst eine Sequenz aus, die die Glukoseaufnahme fördert. Einfach ausgedrückt: Wenn die Anzahl der verfügbaren Rezeptoren abnimmt, kann die Zelle weniger in der Lage sein, eine neue Anforderung durch Insulin wahrzunehmen. Dies ist genau der Punkt, weshalb die Publikation in den Abschnitten 3.5 und 14.9 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi verwendet wurde: Sie dokumentiert, dass eine chronische Insulinexposition die anfänglichen Komponenten der Insulinsignalkette im Muskel reduzieren und die Reaktion auf eine nachfolgende Stimulation abschwächen kann.Die Studie kombiniert eine im menschlichen Muskel beobachtete Assoziation mit Experimenten, die es ermöglichen, einen direkten Effekt von Insulin in Zellen zu testen. Die zelluläre Komponente kann einen kausalen Zusammenhang im experimentellen Modell stützen, da sich die Zellen gezielt in ihrer Insulinbehandlung unterschieden. Die Korrelationen in den menschlichen Proben beweisen hingegen nicht, dass das zirkulierende Insulin die einzige Ursache für die geringere *INSR*-Expression ist: Fettleibigkeit, Blutzuckerspiegel, Muskelzusammensetzung, Medikamente und andere Stoffwechselbedingungen können zu der beobachteten Beziehung beitragen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren führten eine transkriptomische Meta-Analyse von drei unabhängigen Datensätzen menschlicher Skelettmuskulatur mit insgesamt 488 Proben durch. Die Datensätze umfassten sedentäre Personen mit einem erhöhten Body-Mass-Index und/oder einer verminderten Glukosetoleranz, Probanden mit normaler Glukosetoleranz, Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes sowie eine kleine Fall-Kontroll-Gruppe mit Personen, die an Diabetes und schwerer Insulinresistenz litten und mit Insulin behandelt wurden. Die muskuläre Genexpression wurde mit dem Nüchterninsulinspiegel korreliert; die Insulinwerte wurden vor den Analysen mathematisch transformiert, und die Analysen korrigierten das Risiko zufälliger Ergebnisse aufgrund der großen Anzahl untersuchter Gene.Um die Wirkung von Insulin zu isolieren, wurden C2C12-Myotuben verwendet, bei denen es sich um in Kultur differenzierte Muskelzellen von Mäusen handelt. Die Zellen wurden 16 Stunden lang mit 0, 2 oder 200 nM Humaninsulin behandelt; 2 nM entsprach einer hohen, aber eher physiologischen experimentellen Konzentration, während 200 nM im supraphysiologischen Bereich lag. Nach der Behandlung wurden einige Zellen sechs Stunden lang serum- und insulinfrei gehalten – ein Verfahren, das angewandt wurde, um zu beobachten, wie lange die Veränderungen nach dem Entfernen des Stimulus bestehen bleiben.Die Insulinantwort wurde durch die Messung der Phosphorylierung von AKT und ERK1/2 bewertet. Die Phosphorylierung ist die Anfügung einer Phosphatgruppe an ein Protein, eine Modifikation, die dessen Funktion aktivieren oder verändern kann. AKT ist ein wichtiger Signalknotenpunkt, der die Aufnahme und Verwertung von Glukose fördert; ERK1/2 ist an anderen Zweigen der zellulären Antwort beteiligt. Zudem wurden die Glukoseaufnahme mittels markiertem 2-Desoxy-Glukose, der Glykogengehalt, die Boten-RNA von *Insr*, die Gesamt- und Oberflächenmenge des Rezeptors sowie das Gesamtprofil der Gene mittels RNA-Sequenzierung gemessen.Die RNA-Sequenzierungsexperimente umfassten vier Gruppen mit jeweils fünf biologischen Replikaten pro Gruppe: Zellen mit oder ohne 200 nM Insulin, die vor oder nach der serumfreien Phase analysiert wurden. Bei Mäusen untersuchten die Autoren Lysate des Musculus gastrocnemius und korrelierten die Menge des Insulinrezeptors mit Nüchterninsulin, Blutzucker und Körpergewicht. Nach technischen Ausschlüssen und fehlenden Daten umfassten die Subgruppenanalysen 7 bis 11 Tiere. Das verfügbare Material nennt keine einheitliche Stichprobengröße für alle zellulären Messungen, gibt

jedoch im Allgemeinen drei bis zehn biologische Replikate je nach Experiment an.

4. ERGEBNISSE

Die für die Darstellung im Buch relevanteste Beobachtung beim Menschen war der umgekehrte Zusammenhang zwischen dem Nüchterninsulinspiegel und der *INSR*-Expression im Skelettmuskel. In allen drei Datensätzen nahm die Boten-RNA (mRNA) von *INSR* mit steigendem Nüchterninsulin ab. Diese Beziehung wurde auch in der Untergruppe mit normaler Glukosetoleranz des FUSION-Datensatzes beobachtet. Dieses Ergebnis weist auf eine Konsistenz zwischen verschiedenen menschlichen Proben hin, bleibt jedoch eine Assoziation und begründet keine kausale Richtung beim Menschen.Im Zellmodell führte eine 16-stündige Exposition gegenüber erhöhtem Insulin zu einer weniger effektiven Reaktion auf eine anschließende akute Stimulation. Nach der serumfreien Phase waren die akute Phosphorylierung von AKT an den Stellen Thr308 und Ser473 sowie die von ERK1/2 dosisabhängig von der chronischen Behandlung reduziert. Die praktische Bedeutung besteht darin, dass Myotuben, die zuvor einer hohen Insulinkonzentration ausgesetzt waren, ein neues Insulinsignal schlechter weiterleiteten. Bei 200 nM chronischem Insulin stieg die basale Glukoseaufnahme zwar an, aber der proportionale Anstieg durch eine erneute Insulinexposition nahm ab. Die Glykogensynthese zeigte eine große Variabilität und unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen.Die Menge an *Insr* -RNA nahm sowohl für die Isoform A als auch für die Isoform B des Rezeptors deutlich ab; ihr gegenseitiges Verhältnis änderte sich nicht. Nach sechs Stunden ohne Serum zeigte die Expression nur eine teilweise Erholung. Dementsprechend nahm die Gesamtmenge des INSR-Proteins bei chronischer Exposition gegenüber 2 und 200 nM Insulin ab, ebenso wie die absolute Menge des auf der Zelloberfläche verfügbaren Rezeptors. Die serumfreie Phase verbesserte die Reduktion des Rezeptors in der mit 200 nM behandelten Gruppe nur geringfügig.Die Arbeit zeigte keinen Nettoverlust der Fähigkeit des einzelnen verbleibenden Rezeptors, sich selbst zu phosphorylieren. Nach akuter Stimulation war das Verhältnis zwischen phosphoryliertem Rezeptor und Gesamtrezeptor nicht signifikant unterschiedlich; da jedoch die Gesamtzahl der Rezeptoren geringer war, nahm die Gesamtzahl der Phosphorylierungsereignisse pro Zelle ab. Auch die Internalisierung des Rezeptors, also seine Verlagerung von der Oberfläche in das Zellinnere, schien nicht drastisch verändert zu sein. Die Autoren interpretieren daher die geringere Rezeptorhäufigkeit zusammen mit Veränderungen an Komponenten nachgeschaltet zum Rezeptor als die wichtigste Erklärung für die reduzierte Insulinantwort in ihrem Modell.Im Muskel männlicher Mäuse war die INSR-Menge sowohl bei fettarmer als auch bei fettreicher Ernährung invers mit dem Nüchterninsulin korreliert. In multiplen Modellen erklärten Insulin, Blutzucker und Gewicht etwa 95 % der Variabilität von INSR in der männlichen Gruppe mit fettarmer Ernährung und etwa 66 % in der Gruppe mit fettreicher Ernährung. Bei den Weibchen wurde dieser Zusammenhang nicht festgestellt, auch weil die Insulinwerte nahe der unteren Messgrenze lagen. Dieser Befund schränkt die Möglichkeit ein, die Assoziation ohne Vorbehalt auf beide Geschlechter und alle ernährungsphysiologischen Kontexte zu verallgemeinern.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass eine anhaltende Insulinstimulation die Muskelzelle weniger empfänglich für neue Signale machen kann. Im untersuchten Modell geschieht dies zumindest teilweise dadurch, dass die Zelle weniger *Insr*-RNA produziert und folglich über weniger Gesamtinsulinrezeptoren sowie weniger Rezeptoren an ihrer Oberfläche verfügt. Nachgeschaltet zum Rezeptor ist die Aktivierung von AKT abgeschwächt, und der Glukosetransport reagiert weniger stark auf Insulin.Die am direktesten belegte Kette lautet: längere Insulinexposition verringerte *Insr* -Transkription Reduktion des INSR-Proteins und der Oberflächenrezeptoren Abschwächung der akuten, durch AKT vermittelten Signalübertragung und der Glukosetransportreaktion. Die RNA-Sequenzierung deutete zudem auf Veränderungen bei Genen hin, die zu den Signalwegen des Insulinrezeptors, von FOXO und des Glukosestoffwechsels gehören. FOXO1 ist ein Transkriptionsfaktor, also ein Protein, das dazu beiträgt, das An- oder Abschalten von Genen zu

regulieren. Insulin erhöhte die Phosphorylierung von FOXO1, ein Zustand, der mit einer geringeren Aktivität dieses Proteins im Zellkern assoziiert ist; das Ergebnis ist mit einer geringeren *Insr*-Transkription vereinbar, beweist jedoch nicht, dass FOXO1 allein dafür verantwortlich ist.Die Autoren identifizierten zudem SIN3A als möglichen negativen Regulator von *Insr*: Die experimentelle Reduktion der *Sin3a*-RNA führte zu einem Anstieg der *Insr*-RNA. Dies ist ein interessantes mechanistisches Element, das jedoch in Zellen gewonnen wurde und dessen entscheidende Rolle beim Menschen noch nicht nachgewiesen ist. Ebenso schließt die Reduktion von *Insr* andere Mechanismen nicht aus, wie etwa den Abbau des Rezeptors, Veränderungen von IRS-1, PI3K oder AKT sowie Beiträge durch Lipide, Entzündungen, den Blutzuckerspiegel und die Körperzusammensetzung.Bezogen auf die Abschnitte des Buches beweist die Publikation nicht direkt, dass die chronische Aktivierung von mTOR die alleinige Ursache für die Reduktion von *INSR* ist. Ihr spezifischer Beitrag besteht darin, die funktionelle Desensibilisierung in Verbindung mit chronischer Insulinexposition sowie die Umgestaltung der Insulinrezeptor-Expression zu dokumentieren. Die Verbindung zur umfassenderen PI3K/AKT/mTOR-Sequenz bleibt biologisch plausibel, erfordert jedoch Studien, die auf die einzelnen molekularen Knotenpunkte abzielen, und kann nicht vollständig dieser Arbeit zugeschrieben werden.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine Bestätigung der allgemeinen Annahme beim Menschen, dass eine anhaltende Hyperinsulinämie einer verminderten Insulinantwort vorausgehen und diese begünstigen kann, stammt aus der Studie von Del Prato und Mitarbeitern. Fünfzehn gesunde junge Menschen wurden Protokollen einer physiologischen Hyperinsulinämie unterzogen, wobei der Blutzuckerspiegel mittels euglykämischem Clamp – einer Technik, die es ermöglicht, den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren, während gemessen wird, wie viel Glukose der Körper als Reaktion auf Insulin verwertet – normal gehalten wurde. Nach 72–96 Stunden sank die systemische Glukoseverwertung um 20–40 %. Der Defekt betraf vor allem den nicht-oxidativen Anteil, also zu einem großen Teil die Glykogensynthese, während die Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion unverändert blieb. Diese Studie misst zwar nicht *INSR* im Muskel, bestätigt jedoch direkt beim Menschen den funktionellen Übergang im weiteren Verlauf der Kausalkette: dauerhaft erhöhtes Insulin kann, selbst ohne Hyperglykämie, die Insulinsensitivität verringern [1].Turner und Mitarbeiter untersuchten primäre Muskelzellen, die von gesunden menschlichen Spendern stammten. Nach drei Tagen mit 100 nM Insulin führte eine anschließende akute Stimulation zu einer geringeren Glukoseaufnahme sowie einer verminderten Phosphorylierung von IRS-1 an Tyr612 und von AKT an Ser473. IRS-1 ist ein Adapterprotein, das das vom Rezeptor ausgelöste Signal an den Rest der Zelle weiterleitet. Dieses unabhängige Modell bestätigt somit die im Buch beschriebene funktionelle Sequenz: von der verlängerten Insulinexposition bis hin zur geringeren Reaktion von IRS-1, AKT und dem Glukosetransport. Die Einschränkung besteht darin, dass es sich um kultivierte Zellen handelt, bei einer hohen Insulinkonzentration und ohne die Interaktion mit Leber, Fettgewebe, Immunsystem oder körperlicher Aktivität [2].Ein früheres Experiment an menschlichen Myoblasten, die drei Wochen lang mit hohem Insulin kultiviert wurden, lieferte eine weitere Bestätigung der Desensibilisierung. Nach einer kurzen erneuten Insulinstimulation stiegen die Rezeptorphosphorylierung, IRS-1, die PI3K-Aktivität und die AKT-Phosphorylierung nur in den Zellen an, die mit niedrigem Insulin kultiviert worden waren; in den chronisch mit hohem Insulin exponierten Zellen traten diese Anstiege nicht auf. Auch der Glukosetransport nahm nach akutem Reiz nur in der Gruppe mit niedrigem Insulin zu. Diese Studie stützt den Teil der Darstellung, der die Abschwächung der Kaskade Rezeptor IRS-1 PI3K AKT und die daraus resultierende geringere Glukoseantwort betrifft. Im Gegensatz zur analysierten Studie unterschieden sich die Gesamtspiegel von Rezeptor und IRS-1 nicht zwischen den Bedingungen: Dies zeigt, dass sich eine Desensibilisierung auch ohne eine messbare Abnahme der Gesamtmenge an Rezeptoren entwickeln kann [3].Zusammengenommen untermauern diese unabhängigen Studien einen spezifischen Punkt: Eine verlängerte Insulinexposition kann die Reaktion auf eine nachfolgende Stimulation

im Muskel oder in Muskelzellen verringern. Die Bestätigung der spezifischen Reduktion der *INSR* -Expression ist in experimentellen Modellen stärker ausgeprägt als in Interventionsstudien am Menschen, während beim Menschen die funktionelle Konsequenz für die Insulinsensitivität direkter dokumentiert ist.

7. WIDERSPRÜCHLICHE NACHWEISE

Ein relevantes Ergebnis, das zur Vorsicht mahnt, stammt aus einem Experiment an C2C12-Zellen, die 72 Stunden lang Insulin ausgesetzt waren. In Zellen, die während des Differenzierungsprozesses behandelt wurden, nahmen die akute Phosphorylierung von AKT an Ser473 sowie die insulininduzierte Glukoseaufnahme ab. In bereits differenzierten Myotuben hingegen veränderte die chronische Insulinexposition die Phosphorylierung von AKT an Ser473 nicht, reduzierte jedoch die RNA von GLUT4 und Hexokinase II, zwei Komponenten, die an der Glukoseverwertung beteiligt sind. Dieses Ergebnis schließt die Möglichkeit einer Desensibilisierung nicht aus, deutet aber darauf hin, dass der Effekt auf AKT vom Zellstadium, dem Protokoll und wahrscheinlich auch von der Dosis und Dauer der Behandlung abhängt [4].Dieser Unterschied ist relevant, da die analysierte Studie bereits differenzierte murine Myotuben 16 Stunden lang behandelte und eine Verringerung der AKT-Reaktion nach der serumfreien Phase beobachtete. Die Heterogenität zwischen den Modellen lässt daher nicht den Schluss zu, dass jede chronische Insulinexposition AKT immer auf die gleiche Weise reduziert. Darüber hinaus dokumentierte die Studie an menschlichen Myoblasten, die drei Wochen lang hohen Insulinkonzentrationen ausgesetzt waren, eine Desensibilisierung des Glukosetransports und der PI3K/AKT-Reaktion ohne eine Verringerung der Gesamtkonzentration des Insulinrezeptors [3].Die widersprüchlichen Erkenntnisse betreffen nicht die allgemeine Tatsache, dass eine hohe Insulinexposition die zelluläre Reaktion verändern kann, sondern den dominierenden Mechanismus und dessen quantitative Reproduzierbarkeit. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Erkenntnisse von ausreichender Relevanz identifiziert, die unter vergleichbaren Bedingungen eine Verbesserung der muskulären Insulinsensitivität durch persistierende Hyperinsulinämie belegen; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der rezensierten Publikation und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Überprüfung der im Buch dargestellten Zusammenhänge herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Humane, zelluläre und tierische Transkriptomik	488 humane Proben; C2C12-Myotuben; Mausmuskel	Nüchterninsulin invers assoziiert mit humanem INSR; chronisches Insulin reduziert Insr, INSR und akute AKT-Reaktion in Zellen	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Metabolische Intervention am Menschen	15 gesunde junge Probanden unter euglykämischer Hyperinsulinämie für 72–96 Stunden	20–40%ige Reduktion der Glukoseverwertung, insbesondere des nicht-oxidativen Anteils	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Human zellulär	Primäre Muskelzellen von gesunden Spendern, 100 nM Insulin für drei Tage	Reduktion der Glukoseaufnahme sowie der akuten Phosphorylierung von IRS-1 und AKT	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Human zellulär	Humane Myoblasten, die drei Wochen lang mit niedrigem oder hohem Insulin kultiviert wurden	Hohes Insulin schwächt die akute PI3K/AKT-Reaktion und den Glukosetransport ab, ohne die gesamten Rezeptorproteine zu reduzieren	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Murin zellulär	C2C12-Myoblasten und -Myotuben, die 72 Stunden lang Insulin ausgesetzt waren	Reduktion von AKT und Glukoseaufnahme in Zellen, die während der Differenzierung behandelt wurden, jedoch nicht der AKT-Phosphorylierung in bereits differenzierten Myotuben	widersprüchliche Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation belegt direkt am Modell muriner Myotuben, dass eine verlängerte Insulinexposition die Expression des Insulinrezeptors verringern und die Reaktion der Zelle auf einen nachfolgenden Stimulus abschwächen kann. Die im menschlichen Muskel beobachtete inverse Assoziation macht das Ergebnis biologisch relevant, beweist jedoch für sich genommen keine Kausalität beim Menschen.Unabhängige Belege bestätigen, dass eine anhaltende Hyperinsulinämie die Insulinsensitivität und die Glukoseverwertung auch bei gesunden Personen und in menschlichen Muskelzellen verringern kann. Das Bild ist somit gut gestützt für eine funktionelle Desensibilisierung und moderat gestützt für die Reduktion des Rezeptors als vorherrschenden Mechanismus. Es bleibt eine longitudinale Validierung am Menschen erforderlich, bei der Insulin, Rezeptor, Muskelsignalisierung und metabolische Folgen im Zeitverlauf gemeinsam gemessen werden.

Aggiornato al 17/11/2026. 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] **Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man**
Del Prato et al., 1994
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/BF00400466

[2] **Characterising hyperinsulinemia-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells**
Turner et al., 2020
Journal of Molecular Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1530/JME-19-0169

[3] **Continually high insulin levels impair Akt phosphorylation and glucose transport in human myoblasts**
Bertacca et al., 2005
Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.06.019

[4] **The effect of chronic high insulin exposure upon metabolic and myogenic markers in C2C12 skeletal muscle cells and myotubes**
Turner et al., 2018
Journal of Cellular Biochemistry
DOI: https://doi.org/10.1002/jcb.26748