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

ORIGINAL RESEARCH

Caracterización de la resistencia a la insulina inducida por hiperinsulinemia en células musculares esqueléticas humanas: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si una exposición prolongada a la insulina puede hacer que las células musculares humanas cultivadas en laboratorio sean menos reactivas a la hormona. Se expusieron células musculares diferenciadas, obtenidas de donantes sanos, a insulina durante tres días y, posteriormente, se sometieron a una nueva estimulación aguda. En comparación con las células no pretratadas, mostraron una menor absorción de glucosa inducida por la insulina y una menor activación de IRS-1 y AKT, dos nodos de la transmisión de la señal insulínica.En el apartado 3.5 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a respaldar la idea de que la hiperinsulinemia prolongada puede participar directamente en la desensibilización del músculo, sin reproducir necesariamente todas las alteraciones inflamatorias y lipídicas de la diabetes. Los estudios experimentales en humanos, las células humanas y los análisis transcriptómicos convergen en esta posibilidad. Sin embargo, la fuerza de las respuestas varía según el modelo celular, la duración y la concentración de la insulina: el panorama está bien respaldado a nivel mecanístico y moderadamente respaldado en humanos, pero no demuestra por sí solo una secuencia causal universal en las personas.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 16, 2026
Updated: November 16, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24293920

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si una exposición continua a concentraciones elevadas de insulina puede reducir la respuesta posterior de la insulina en las células del músculo esquelético humano. La hipótesis evaluada era, por tanto, específica: el exceso persistente de la hormona podría hacer que la célula sea menos capaz de captar glucosa cuando recibe una nueva estimulación.Esta pregunta es pertinente al apartado 3.5 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, porque se refiere al segmento muscular de la cadena propuesta en el libro: exposición prolongada a la insulina menor transmisión de la señal insulínica menor entrada de glucosa en la célula.El estudio puede demostrar un efecto directo de la insulina en el modelo celular utilizado, ya que las células se compararon con y sin pretratamiento insulínico. Sin embargo, no puede establecer con qué frecuencia ocurre este mecanismo en el organismo humano, cuál es la concentración de insulina más relevante en la vida cotidiana, ni demostrar que sea la única causa de la resistencia a la insulina en la diabetes.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Se trata de un estudio experimental *in vitro*, es decir, realizado en células y no en personas sometidas a tratamiento. Los autores utilizaron células derivadas de músculo esquelético humano procedentes de donantes sanos, diferenciadas en células musculares maduras. El número de donantes y los criterios de inclusión y exclusión correspondientes no se mencionan en el material disponible, que consiste únicamente en el resumen.Las células se cultivaron durante tres días con o sin insulina a una concentración de 100 nanomolares. Tras este periodo, recibieron una estimulación insulínica aguda. Los resultados medidos incluyeron la captación de glucosa, es decir, la entrada de azúcar en las células; la fosforilación de IRS-1 en Tyr612 y de AKT en Ser473, modificaciones químicas que señalan la activación de pasos de la vía insulínica; y la expresión de genes y proteínas implicados en el transporte de glucosa, el metabolismo, la inflamación, el metabolismo lipídico y la función mitocondrial.Los procedimientos detallados de laboratorio, el número de réplicas, el método estadístico, los valores de significación, los intervalos de confianza y los resultados cuantitativos completos no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En términos sencillos, las células expuestas a insulina durante tres días respondieron peor a una dosis aguda posterior de la misma hormona. La captación de glucosa estimulada por la insulina resultó reducida en comparación con las células no sometidas a una exposición prolongada. El resumen no indica la magnitud numérica de la reducción ni el valor P.La menor respuesta funcional estuvo acompañada de un debilitamiento de la señalización celular. Tras la estimulación aguda, la fosforilación de IRS-1 en Tyr612 y la de AKT en Ser473 estaban atenuadas. IRS-1 es una proteína que recibe y transmite la señal del receptor de insulina; AKT es un paso posterior que contribuye, entre otras cosas, a favorecer la utilización de la glucosa. Por tanto, el resultado indica una reducción de la respuesta a lo largo de esta parte de la cascada, no solo una variación aislada de un gen.El transportador GLUT1, una proteína que puede facilitar la entrada basal de glucosa, aumentó tanto como ARN mensajero como proteína. GLUT4, el transportador más implicado en la respuesta insulínica del músculo, no resultó modificado en el material presentado. También disminuyeron el ARN mensajero de PDK4, un regulador del metabolismo energético, y de TNF-a, una molécula asociada a la respuesta inflamatoria. No se observaron modificaciones en los marcadores lipídicos SREBP1 y CD36 ni en el marcador mitocondrial UCP3.El punto más relevante para el libro es, por tanto, direccional y coherente: la exposición prolongada a la insulina redujo la captación de glucosa inducida por la insulina y atenuó IRS-1 y AKT, sin acompañarse, en el modelo estudiado, de un aumento de TNF-a o de cambios en los marcadores lipídicos y mitocondriales seleccionados.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del resultado es que una célula muscular sometida a una estimulación insulínica continua puede volverse menos receptiva a una nueva señal. En una simplificación útil, es como si un sistema mantenido constantemente encendido redujera su propia capacidad de aumentar aún más la actividad

cuando recibe otra solicitud.El segmento documentado por el estudio es: hiperinsulinemia experimental prolongada menor fosforilación de IRS-1 y AKT tras una estimulación aguda menor captación de glucosa estimulada por la insulina. Este paso corresponde directamente a la frase del libro relativa a las células musculares humanas cultivadas *in vitro*.La reducción de TNF-a no prueba que la inflamación no sea importante en la resistencia a la insulina humana. Indica, en cambio, que en este modelo y en las condiciones observadas, la respuesta insulínica reducida apareció sin un aumento de ese marcador inflamatorio y sin cambios detectados en algunos genes lipídicos y mitocondriales. La interpretación de que la insulina por sí sola fue suficiente para inducir una forma celular de resistencia a la insulina es razonable en el modelo experimental, pero no equivale a la demostración de toda la fisiopatología de la diabetes.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La confirmación más directa en humanos proviene de un estudio experimental con 15 jóvenes sanos. Un aumento fisiológico y prolongado de la insulina, manteniendo la glucemia normal, durante 72–96 horas redujo la sensibilidad a la insulina. El defecto afectó principalmente a la utilización no oxidativa de la glucosa, que refleja en gran medida la síntesis de glucógeno en el músculo. Este dato confirma la premisa general de la narrativa de que la hiperinsulinemia puede contribuir directamente a la resistencia a la insulina incluso antes de que aparezcan alteraciones manifiestas de la glucemia [1]. La limitación reside en el pequeño tamaño de la muestra y la breve duración de la exposición experimental.Un segundo estudio con 20 adultos sanos profundizó en el mismo fenómeno mediante un clamp euglucémico, una técnica que mantiene la glucemia estable mientras mide la respuesta a la insulina, y biopsias musculares. Tras 24 o 72 horas de hiperinsulinemia fisiológica, la insulina aumentó en menor medida la captación total de glucosa, la fracción destinada a la síntesis de glucógeno y la actividad de la glucógeno sintasa, la enzima que construye las reservas musculares de glucosa. La reducción de la fracción no oxidativa fue del 34% tras 24 horas y del 58% tras 72 horas. Esta evidencia vincula el efecto sistémico observado en humanos con la función muscular, pero no mide directamente IRS-1 o AKT [2].Un experimento independiente en mioblastos humanos, células precursoras del músculo, encontró un cuadro funcionalmente coherente. Tras tres semanas con niveles altos de insulina, una nueva estimulación aguda aumentó el transporte de glucosa únicamente en las células cultivadas con niveles bajos de insulina. En las células expuestas a niveles altos de insulina, la nueva estimulación no aumentó de forma significativa la fosforilación de IRS-1, la actividad de PI3K ni la fosforilación de AKT. PI3K es una enzima que conecta IRS-1 con AKT en la vía que favorece la utilización de la glucosa. El estudio confirma, por tanto, la desensibilización posterior a la estimulación insulínica en células humanas, aunque utilizando una duración y concentraciones diferentes a las de la publicación analizada [3].Un trabajo que combinó datos humanos, experimentos celulares y modelos murinos añadió un posible paso previo. En un metaanálisis transcriptómico de más de 450 muestras de músculo esquelético humano, una mayor insulina en ayunas se asoció con una menor expresión del ARN mensajero de *INSR*, el gen del receptor de insulina. La asociación en humanos no prueba causalidad; sin embargo, en miotubos murinos, la exposición prolongada a la insulina redujo el gen *Insr*, el receptor en la superficie celular y la cantidad total de receptor, atenuando la señalización aguda de AKT. El resultado completa la narrativa mostrando una posible sede adicional de desensibilización, pero el nexo causal directo proviene sobre todo de las células y los animales [4].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un resultado pertinente pero no totalmente superponible proviene de un experimento en células murinas C2C12. La exposición crónica a insulina durante la diferenciación redujo la fosforilación aguda de AKT y la captación de glucosa estimulada por la insulina. Sin embargo, en miotubos ya diferenciados, la misma exposición crónica no modificó la fosforilación de AKT, aunque sí redujo la expresión de algunos genes metabólicos, incluidos GLUT4 y la hexoquinasa II [5].Esta evidencia no niega el resultado del estudio analizado, pero muestra que el efecto de la insulina persistente depende del tipo celular, del estadio de maduración, de la especie y de las

condiciones experimentales. En particular, una reducción de la señalización de AKT no puede considerarse inevitable en todos los modelos de músculo expuestos a niveles elevados de insulina. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes en los estudios en humanos seleccionados aquí; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes y resume el nivel al que cada una contribuye a la narrativa del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular in vitro	Células musculares esqueléticas humanas de donantes sanos	Tres días de insulina redujeron la captación de glucosa y la fosforilación aguda de IRS-1 y AKT.	confirmación directa	moderada
[1]	Experimental en humanos	15 jóvenes sanos	72–96 horas de hiperinsulinemia fisiológica redujeron la sensibilidad a la insulina, especialmente la síntesis de glucógeno.	confirmación directa	moderada
[2]	Experimental en humanos	20 adultos sanos	24–72 horas de hiperinsulinemia redujeron la activación de la glucógeno sintasa y el metabolismo no oxidativo de la glucosa.	confirmación directa	moderada
[3]	Celular	Mioblastos humanos cultivados durante tres semanas	La insulina alta impidió el aumento agudo de la señalización IRS-1/PI3K/AKT y del transporte de glucosa.	confirmación directa	moderada
[4]	Metaanálisis transcriptómico, celular y animal	Más de 450 muestras de músculo humano; miotubos y ratones	Una mayor insulina en ayunas se asoció con un menor INSR; la insulina prolongada redujo el receptor y atenuó AKT en los modelos experimentales.	confirmación indirecta	moderada

[5]	Celular	Células murinas C2C12 en diferenciación o miotubos	El efecto sobre AKT estuvo presente durante la diferenciación, pero no en los miotubos ya maduros.	evidencia discordante	preliminar

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa que la exposición prolongada a la insulina puede inducir una respuesta insulínica reducida en las células musculares humanas, con una menor activación de IRS-1 y AKT y una menor captación de glucosa. Esta observación es coherente con experimentos en humanos que muestran una menor utilización de la glucosa y una menor síntesis de glucógeno tras una hiperinsulinemia fisiológica mantenida.La narrativa del libro resulta, por tanto, bien fundamentada respecto al concepto de un posible circuito de autoamplificación entre hiperinsulinemia e insulino-resistencia. La confirmación es más sólida en cuanto a la respuesta muscular y metabólica general, mientras que algunos detalles moleculares y la ausencia de un entorno inflamatorio o lipotóxico siguen siendo específicos del modelo celular. De ello no se deriva una explicación única de la diabetes ni una indicación terapéutica directa.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al

Historial del artículo.

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] **Physiological hyperinsulinemia impairs insulin-stimulated glycogen synthase activity and glycogen synthesis**
Iozzo et al., 2001
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E712

[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] **Human and mouse muscle transcriptomic analyses identify insulin receptor mRNA downregulation in hyperinsulinemia associated insulin resistance**
Cen et al., 2022
The FASEB Journal
DOI: https://doi.org/10.1096/fj.202100497RR

[5] **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