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

ORIGINAL RESEARCH

# El hiperinsulinismo crónico induce una reducción de la transducción de la señal posreceptor de la insulina en las células Hep G2: revisión de las pruebas

**D.ssa M. Mondini**[1]

1 Bióloga, Italy

## 1. ABSTRACT

Este artículo analiza un estudio celular que evaluó si una exposición prolongada a la insulina puede reducir la respuesta a una estimulación posterior con la misma hormona. En las células hepáticas Hep G2, derivadas de un tumor de hígado humano, dieciséis horas de tratamiento con insulina redujeron la cantidad del receptor de insulina y, sobre todo, su activación. También se redujeron la activación de IRS-1 y la asociación entre IRS-1 y PI3K, pasos iniciales necesarios para que la señal insulínica avance dentro de la célula.El trabajo contribuye al pasaje de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según el cual la hiperinsulinemia puede comprometer simultáneamente el receptor, IRS-1 y el reclutamiento de PI3K. Estudios independientes confirman que la exposición persistente a la insulina puede atenuar la autofosforilación del receptor, reducir las señales posteriores y disminuir la captación de glucosa en células musculares humanas. Experimentos en humanos indican además una reducción de la sensibilidad insulínica tras una hiperinsulinemia mantenida durante días. Sin embargo, el modelo Hep G2 no es un hígado sano y no demuestra por sí solo que el mismo mecanismo ocurra de forma idéntica en todos los tejidos o en las personas. La confirmación global es moderada.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24306700

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 la exposición aguda y la crónica a la insulina producían efectos diferentes en los primeros pasos de la señalización insulínica en células Hep G2. En condiciones normales, la insulina se une a su receptor en la superficie celular. El receptor se activa mediante autofosforilación, es decir, añade grupos fosfato a sí mismo, y luego transfiere la señal a IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1), una proteína que ayuda a reclutar PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa), enzima involucrada en la transmisión de la señal metabólica.La hipótesis era que una exposición prolongada a concentraciones elevadas de insulina hacía que esta cascada fuera menos reactiva ante una nueva estimulación. Este es el motivo de la pertinencia con el apartado 3.5: la publicación no evalúa directamente la resistencia a la insulina clínica ni la glucemia en las personas, sino que documenta un posible segmento celular de la desensibilización. Dado que Hep G2 es una línea celular tumoral hepática cultivada en laboratorio, el estudio puede mostrar modificaciones moleculares en ese modelo, pero no puede establecer por sí solo hasta qué punto están presentes en el hígado sano, en el músculo o en el organismo humano completo.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen. Los autores utilizaron células Hep G2 cultivadas en un medio sin suero. Las células se incubaron durante 16 horas en ausencia de insulina o con diferentes concentraciones de insulina comprendidas entre 1 y 100 nmol/L. Al finalizar el tratamiento crónico, las células se sometieron a una nueva estimulación aguda con 100 nmol/L de insulina durante un minuto.La cantidad total de la subunidad beta del receptor de insulina, de IRS-1 y de la subunidad p85 de PI3K se midió mediante Western immunoblot, una técnica que detecta proteínas específicas en una muestra celular. La fosforilación del receptor y de IRS-1, junto con la interacción entre IRS-1 y PI3K, se evaluó mediante inmunoprecipitación, un procedimiento que permite aislar una proteína y las moléculas asociadas a ella. El número de réplicas experimentales, los criterios de exclusión, los procedimientos estadísticos detallados y los valores completos de los análisis no se incluyen en el material disponible.

## 4. RESULTADOS

La estimulación aguda de un minuto activó rápidamente el receptor de insulina e IRS-1: ambos mostraron un aumento de la fosforilación en tirosina, una modificación química necesaria para transmitir la señal. Esta activación estuvo acompañada por la asociación entre IRS-1 y PI3K, coherente con el inicio de la cascada insulínica.Tras 16 horas de tratamiento crónico con insulina, la cantidad de la subunidad beta del receptor disminuyó de forma dependiente de la dosis: concentraciones mayores de insulina se asociaron a una menor cantidad de receptor. La cantidad total de IRS-1 se redujo solo levemente. Sin embargo, el efecto funcional fue más marcado: tras el tratamiento con 100 nmol/L de insulina, la fosforilación del receptor descendió hasta el 22% del nivel de control y la de IRS-1 hasta el 15% del control; ambas diferencias fueron estadísticamente significativas, con $P < 0{,}01$.En términos sencillos, las células no solo tenían menos receptor: el receptor y el IRS-1 restantes respondían mucho menos a la nueva exposición a la insulina. Asimismo, la asociación entre IRS-1 y PI3K disminuyó un 66% respecto al control, con $P < 0{,}01$. Por el contrario, la cantidad total de PI3K no cambió de forma significativa. El resultado indica, por tanto, una reducción del reclutamiento de PI3K en el complejo de señalización, no una disminución de la disponibilidad global de la enzima.

## 5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico principal es que una señal insulínica continua puede hacer que la respuesta celular a una dosis posterior de insulina sea menos eficaz. En este modelo, la cadena comprometida es la inicial: receptor de insulina IRS-1 reclutamiento de PI3K. Si estos pasos funcionan con menor eficacia, las señales metabólicas posteriores pueden verse atenuadas.El segmento documentado específicamente por la publicación es la reducción de la activación del receptor, de la fosforilación de IRS-1 y de la asociación IRS-1-PI3K tras una exposición crónica a la insulina. La interpretación de los autores, según la cual estas modificaciones contribuyen a la resistencia a la insulina, es biológicamente plausible pero sigue siendo una inferencia: el estudio no midió

directamente la producción hepática de glucosa, la síntesis de glucógeno ni la sensibilidad a la insulina en humanos.Por tanto, el resultado respalda la narrativa del libro a nivel mecanístico. No demuestra que la hiperinsulinemia sea siempre la causa inicial de la resistencia a la insulina, porque en la vida real la insulina elevada, el aumento de la glucemia, el exceso de lípidos, la inflamación y la predisposición individual pueden coexistir e influirse mutuamente.

## 6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación directa del primer tramo de la cadena proviene de Catalano y sus colegas. En un modelo celular sometido a una exposición crónica a la insulina, una estimulación posterior produjo una menor autofosforilación del receptor de insulina. Tras la retirada de la hormona, la alteración parecía reversible, pero reaparecía rápidamente con una nueva exposición. El estudio confirma, por tanto, que la desensibilización puede comenzar en el propio receptor; la limitación reside en el uso de células cultivadas, que no reproducen la complejidad metabólica del organismo [1].Turner y sus colegas examinaron células musculares primarias obtenidas de donantes humanos sanos y diferenciadas en cultivo. Tras tres días con 100 nmol/L de insulina, la estimulación aguda posterior determinó una menor captación de glucosa y una menor fosforilación de IRS-1 y AKT (proteína que transmite a nivel intracelular muchos efectos metabólicos de la insulina). Esto confirma, en un tejido diferente y más cercano al músculo humano, que la exposición prolongada puede atenuar la respuesta de la señal insulínica y la función final de absorción de glucosa. No obstante, sigue siendo un estudio in vitro [2].Cen y sus colegas añadieron un nivel adicional de evidencia. En un metaanálisis transcriptómico de 488 muestras de músculo esquelético humano, concentraciones más elevadas de insulina en ayunas se asociaron con una menor expresión del ARN mensajero de INSR, el gen del receptor de insulina. En los experimentos con miotubos murinos, la exposición prolongada a la insulina redujo la expresión de Insr, la cantidad del receptor total y de superficie, además de atenuar la señalización de AKT y la captación de glucosa. La parte humana es observacional y no demuestra causalidad; la experimental, en cambio, demuestra causalidad en el modelo murino, no en el humano [3].La relevancia fisiológica de esta narrativa también está respaldada por un experimento controlado en 15 adultos jóvenes sanos. Del Prato y sus colegas mantuvieron durante 72–96 horas una hiperinsulinemia de magnitud fisiológica, con glucemia normal o ligeramente elevada. La hiperinsulinemia euglucémica redujo la sensibilidad insulínica y el defecto afectó sobre todo al metabolismo no oxidativo de la glucosa, es decir, la vía que comprende principalmente la síntesis de glucógeno. Este estudio no midió el receptor, IRS-1 o PI3K en el hígado; sin embargo, confirma, directamente en humanos, que la exposición persistente a la insulina puede reducir la eficacia metabólica de la hormona [4].

## 7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.Las principales cautelas derivan de la heterogeneidad de los modelos. La respuesta a la insulina depende del tejido, de la duración de la exposición, de la concentración de la hormona, de la glucemia y de la presencia de lípidos o inflamación. Además, el hígado responde a la insulina de forma distinta al músculo esquelético, mientras que las células Hep G2 son células tumorales y no hepatocitos humanos normales. Por estas razones, la convergencia de los estudios respalda la existencia de un mecanismo de desensibilización, pero no autoriza a trasladar automáticamente cada variación molecular observada en cultivo a la fisiología clínica de todas las personas.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el dato molecular obtenido en el estudio original de las confirmaciones independientes obtenidas en modelos celulares, tejido muscular humano y personas sanas.

### Quadro comparativo

| Referencia | Tipo de estudio | Población o modelo | Resultado principal | Dirección de la evidencia | Fuerza de la evidencia |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudio original | Celular | Células Hep G2 humanas | Tras 16 horas de insulina: reducción del receptor, fosforilación del receptor al 22% y de IRS-1 al 15% respecto al control; asociación IRS-1-PI3K reducida en un 66%. | confirmación directa | preliminar |
| [1] | Celular | Modelo celular con receptor de insulina | La exposición crónica a la insulina redujo la autofosforilación del receptor tras una nueva estimulación. | confirmación directa | moderada |
| [2] | Celular | Células musculares primarias de donantes humanos sanos | Tres días de insulina redujeron la captación de glucosa y la fosforilación de IRS-1 y AKT. | confirmación indirecta | moderada |
| [3] | Observacional y celular | 488 muestras musculares humanas; miotubos murinos | Una mayor insulina en ayunas se asoció con un menor INSR; la insulina crónica redujo el receptor, la señalización de AKT y la captación de glucosa en los miotubos. | evidencia biológicamente coherente | moderada |
| [4] | Experimentación fisiológica en humanos | 15 adultos jóvenes sanos | La hiperinsulinemia fisiológica durante 72–96 horas redujo la sensibilidad a la insulina, especialmente el metabolismo no oxidativo de la glucosa. | confirmación indirecta | moderada |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma clara, en el modelo Hep G2, que la exposición crónica a la insulina puede atenuar tres pasos tempranos de la señalización insulínica: el receptor, IRS-1 y el reclutamiento de PI3K. Las evidencias independientes son coherentes con una desensibilización inducida por la exposición persistente a la hormona e incluyen datos celulares, musculares y fisiológicos en humanos.La narrativa según la cual la hiperinsulinemia y la insulinorresistencia pueden reforzarse mutuamente está, por tanto, moderadamente respaldada. Sigue siendo necesario distinguir el mecanismo celular de su relevancia clínica individual: no todos los tejidos responden de la misma manera y la hiperinsulinemia puede ser tanto una consecuencia como un posible factor que contribuye a la progresión de la insulinorresistencia.

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] **Insulin Resistance Induced by Hyperinsulinemia Coincides with a Persistent Alteration at the Insulin Receptor Tyrosine Kinase Domain**
Catalano et al., 2014
*PLoS ONE*
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108693

[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] **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

[4] **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