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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Hiperinsulinemia y alteraciones del receptor de insulina en el endotelio cerebral

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

El estudio original evaluó si la hiperinsulinemia, es decir, una elevación persistente de la insulina, altera el comportamiento del receptor de insulina en las células que recubren los pequeños vasos sanguíneos del cerebro. En microvasos hipocampales de ratones alimentados con una dieta rica en grasas y en células endoteliales cerebrales murinas y humanas cultivadas, la exposición a niveles elevados de insulina aumentó la cantidad total o de membrana del receptor, pero redujo su autofosforilación, la activación de la proteína AKT y la internalización tras la estimulación con insulina. El inhibidor de PTP1B mejoró estas señales en las células murinas.La investigación contribuye al pasaje de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi dedicado a la posibilidad de que la hiperinsulinemia modifique la función del receptor endotelial cerebral y, potencialmente, la entrada de insulina en el cerebro. Estudios independientes muestran que la dieta rica en grasas y la obesidad pueden reducir la captación o el transporte de insulina a través de la barrera hematoencefálica en los animales. Sin embargo, sigue siendo controvertido si el receptor de insulina es siempre indispensable para el paso de la hormona a través de esta barrera. En conjunto, la confirmación es principalmente mecanicista y preclínica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437945

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 hiperinsulinemia podía modificar la forma en que las células endoteliales microvasculares cerebrales exponen, activan e introducen el receptor de insulina dentro de la célula. La hipótesis era que una exposición prolongada a la hormona reducía la eficiencia de la señal insulínica y de la internalización del receptor, también a través de la acción de la PTP1B (proteína tirosina fosfatasa 1B, una enzima que puede eliminar grupos fosfato y apagar señales celulares).Esta cuestión 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. El libro describe un caso en el que el número total de receptores puede aumentar, mientras que su función disminuye: una mayor proporción permanece en la membrana celular, pero la autofosforilación y la internalización resultan reducidas. El estudio analizado documenta directamente este segmento celular de la narración. Sin embargo, no puede demostrar por sí solo que tales alteraciones reduzcan el transporte de insulina en el cerebro vivo o causen resistencia a la insulina cerebral en los seres humanos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron tres modelos experimentales. El primero incluyó tres cohortes de cinco ratones macho C57BL/6 por grupo, alimentados durante seis semanas con una dieta estándar con un 10 % de calorías provenientes de grasas o con una dieta rica en grasas al 54 %. Los microvasos del hipocampo se aislaron tras cuatro horas de ayuno, agrupando el tejido de cinco animales por muestra. Posteriormente, los microvasos se expusieron fuera del organismo a insulina o a una solución fisiológica durante 15 minutos.El segundo y el tercer modelo fueron cultivos celulares: células endoteliales microvasculares cerebrales primarias de ratón y una línea de células endoteliales microvasculares cerebrales humanas inmortalizadas. La hiperinsulinemia experimental se indujo durante 12 horas con 20 nM de insulina en las células murinas y 5 nM en las humanas. Tras esta fase, las células se estimularon de forma aguda con insulina. En algunos experimentos, las células murinas recibieron Claramine, 10 µM durante 30 minutos, un compuesto utilizado como inhibidor selectivo de PTP1B.Las proteínas se midieron mediante western blotting (técnica que permite comparar la cantidad y el estado de activación de proteínas específicas). Se analizaron el receptor de insulina, su fosforilación en las tirosinas 1150/1151, IRS-1 fosforilado en serina y AKT fosforilada en serina 473. La fosforilación es la adición de un pequeño grupo químico que, en este contexto, contribuye a transmitir la señal de la insulina. La internalización del receptor se evaluó marcando los receptores expuestos en la superficie con biotina y distinguiendo posteriormente la cantidad que permaneció en la membrana de la que entró en la célula. Las variantes de ARN del receptor IR-A e IR-B se analizaron mediante PCR cuantitativa. Los datos se evaluaron principalmente con pruebas t, análisis de varianza y comparaciones múltiples; el umbral de significación estadística se estableció en una P inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

En los microvasos hipocampales de ratones alimentados con una dieta rica en grasas, la cantidad total del receptor de insulina fue un 117% ± 37% mayor en comparación con los controles con dieta estándar (P = 0,0333). Sin embargo, tras la estimulación con insulina, la activación de AKT fue menor: los autores cuantificaron una disminución de la relación pAKT/AKT del 132% ± 34% en comparación con los microvasos de los controles estimulados (P = 0,0176). En términos sencillos, había más receptores presentes, pero la señal transmitida tras la llegada de la insulina resultaba más débil.En las células endoteliales cerebrales murinas expuestas durante 12 horas a niveles elevados de insulina, el receptor total aumentó un 263% ± 78% (P = 0,0028) y la fosforilación en serina de IRS-1 aumentó un 281% ± 92% (P = 0,0067). La fosforilación de IRS-1 en serina se asocia comúnmente con una menor eficiencia de la cascada insulínica. En las células humanas inmortalizadas, el receptor total aumentó un 288% ± 135% (P = 0,0491) y la fosforilación de IRS-1 aumentó un 171% ± 49% (P = 0,0044). Estos experimentos muestran que los niveles elevados de insulina fueron suficientes para inducir alteraciones similares en dos modelos celulares, pero no equivalen a una demostración en humanos.En el modelo murino, la hiperinsulinemia redujo el ARN de la variante IR-A en un 89% ± 36% y redujo la relación

IR-A sobre el total de las dos variantes en un 19% ± 7%. No se observó una diferencia significativa para IR-B. Tras la estimulación con insulina, las células condicionadas por la hiperinsulinemia no mostraron una clara internalización del receptor en los tiempos examinados, mientras que las células de control internalizaron una parte significativa a los 15 y 30 minutos.La proporción de receptor localizada en la membrana fue un 384% ± 162% mayor en las células con hiperinsulinemia (P = 0,0352). A pesar de esta mayor presencia en la superficie, tras la estimulación insulínica, la fosforilación del receptor disminuyó un 117% ± 29% (P = 0,0011) y la de AKT disminuyó un 106% ± 48% (P = 0,0492), según las cuantificaciones normalizadas de los autores. El significado biológico es coherente con receptores más numerosos pero menos capaces de iniciar su propia señal y de entrar en la célula.Con Claramine, en las células murinas hiperinsulinémicas, los niveles de PTP1B disminuyeron un 22% ± 6% (P = 0,0092). En paralelo, aumentaron la fosforilación del receptor en un 35% ± 14% (P = 0,0452) y la de AKT en un 103% ± 46% (P = 0,0329). La internalización aumentó en comparación con las células hiperinsulinémicas no tratadas. Este resultado respalda la hipótesis de que la PTP1B contribuye a la reducida señalización observada en el modelo, pero no demuestra que la inhibición de la PTP1B sea eficaz o segura en el cerebro de los seres humanos.

5. INTERPRETACIÓN

El resultado central es aparentemente contraintuitivo pero biológicamente plausible: tener más receptores de insulina no significa necesariamente responder mejor a la insulina. De hecho, un receptor debe estar en la ubicación adecuada, unirse a la hormona, autofosforilarse y activar proteínas internas para transmitir correctamente el mensaje. En el estudio analizado, la hiperinsulinemia aumentaba la cantidad de receptor expuesto en la membrana, pero reducía tanto la autofosforilación como la señal hacia AKT, una proteína implicada en la respuesta metabólica y vascular a la insulina.El segmento de la cadena documentado directamente es: exposición crónica a insulina elevada menor fosforilación del receptor y de AKT menor internalización del receptor en las células endoteliales cerebrales. Los datos también sugieren una contribución de la variante IR-A y de PTP1B. Sin embargo, la relación entre estos cambios y el paso completo de la insulina desde la circulación al tejido cerebral sigue siendo una interpretación razonable, no una medida directa del estudio.La limitación principal es que los resultados funcionales más detallados provienen de cultivos celulares y de pequeños grupos experimentales. Además, los microvasos aislados de los ratones contienen también componentes distintos al endotelio, como pericitos y terminaciones de los astrocitos. El modelo de dieta rica en grasas asocia la hiperinsulinemia con otros cambios metabólicos; por lo tanto, no permite atribuir todas las alteraciones observadas exclusivamente a la insulina elevada. Los experimentos celulares aíslan mejor el papel de la insulina, pero no reproducen la totalidad de la barrera hematoencefálica en un organismo vivo.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación especialmente pertinente proviene de un experimento independiente en células endoteliales cerebrales aisladas de rata y de un modelo de barrera hematoencefálica in vitro. Gray y sus colegas observaron que, a concentraciones fisiológicas, el receptor de insulina facilita la entrada de la hormona en las células endoteliales cerebrales a través de un proceso vesicular. En ratas alimentadas con una dieta rica en grasas durante cuatro semanas, la captación de insulina por parte de las células endoteliales aisladas disminuyó, sin una reducción medible de la cantidad del receptor. Este dato confirma directamente la idea central del párrafo del libro: una dieta asociada a la obesidad y a la resistencia a la insulina puede comprometer la función endotelial y la captación de insulina sin requerir necesariamente una disminución numérica de los receptores [1]. La limitación es que la captación celular no coincide automáticamente con el transporte completo hacia el cerebro.Un segundo estudio en animales examinó el resultado posterior de la cadena: la cantidad de insulina que llega al líquido cefalorraquídeo tras una administración periférica. En ratas macho con obesidad inducida por 22 semanas de una dieta rica en grasas, la insulina en el líquido cefalorraquídeo no aumentó después del bolo periférico, a diferencia de los controles delgados. El cambio de una dieta rica en grasas a una dieta baja en grasas durante ocho semanas restableció el incremento de la insulina en el

líquido cefalorraquídeo y la respuesta conductual a la insulina administrada centralmente [2]. Por tanto, el estudio confirma la dirección de la narrativa, es decir, una reducción del acceso de la insulina al sistema nervioso central en la obesidad, pero no identifica el defecto molecular específico descrito en el estudio original.La implicación de PTP1B en la regulación del receptor también está respaldada por un trabajo celular independiente. En células CHO que expresan el receptor de insulina, la inhibición selectiva de PTP1B o su silenciamiento con pequeños ARN interferentes aumentaron de forma dependiente de la dosis la fosforilación del receptor y su permanencia en el compartimento de reciclaje endocítico, es decir, el lugar celular donde los receptores internalizados pueden reutilizarse o devolverse a la superficie [3]. Esta evidencia es coherente con la recuperación de la fosforilación y la internalización observada con Claramine en el estudio original. Sin embargo, se trata de una confirmación mecanística general, obtenida en una línea celular no cerebral y no en un organismo vivo.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Existe una evidencia directamente pertinente que limita la interpretación de que la internalización mediada por el receptor de insulina sea necesariamente el paso obligatorio para el transporte de la hormona a través de la barrera hematoencefálica. En ratones con reducción endotelial del receptor de insulina y en ratones tratados con el antagonista S961, Rhea y sus colegas detectaron una disminución de la unión de la insulina al endotelio cerebral, pero no una reducción significativa de la velocidad de transporte de la insulina desde la sangre al cerebro [4].Este resultado no contradice las observaciones celulares del estudio analizado sobre la menor autofosforilación e internalización del receptor. Sin embargo, reduce la certeza del paso siguiente propuesto en el libro: el defecto del receptor podría contribuir a la disfunción endotelial y a la resistencia a la insulina cerebral, pero no prueba por sí solo una reducción del transporte neto de insulina al cerebro. Los autores del estudio discordante señalan además que la deleción endotelial del receptor podría no ser completa; no obstante, el uso paralelo del antagonista farmacológico refuerza la necesidad de ser prudentes.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la evidencia celular del estudio original de las confirmaciones independientes y de la principal evidencia que limita la hipótesis sobre el transporte a través de la barrera hematoencefálica.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal y celular	Microvasos hipocampales de ratón; células endoteliales cerebrales murinas y humanas	La hiperinsulinemia aumenta los receptores de membrana pero reduce la autofosforilación, AKT y la internalización; Claramine mejora las señales celulares.	confirmación directa	moderada
[1]	Animal y celular	Ratas con dieta rica en grasas; células endoteliales cerebrales aisladas y cocultivo con astrocitos	La dieta rica en grasas reduce la captación endotelial de insulina; el receptor facilita la captación en condiciones fisiológicas.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal	Ratas macho Long-Evans con obesidad inducida por la dieta	En la obesidad, la insulina periférica no aumenta en el líquido cefalorraquídeo; el retorno a una dieta baja en grasas restablece la respuesta.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular	Células CHO que expresan el receptor de insulina	La inhibición o el silenciamiento de PTP1B aumentan la fosforilación y la permanencia intracelular del receptor.	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[4]	Animal	Ratones con reducción endotelial del receptor de insulina o antagonismo farmacológico	La pérdida o la inhibición del receptor reduce la unión endotelial pero no el transporte global de insulina a través de la barrera.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma clara que la hiperinsulinemia experimental puede alterar el receptor de insulina en las células endoteliales de los microvasos cerebrales. La mayor presencia del receptor en la membrana no se correspondió con una señal más eficiente: la autofosforilación, la activación de AKT y la internalización resultaron reducidas. Evidencias independientes confirman que la obesidad y una dieta rica en grasas pueden comprometer la captación o el acceso de la insulina al sistema nervioso central en animales.La parte más sólida de la narrativa se refiere, por tanto, a la desensibilización molecular y celular del endotelio cerebral. El posible efecto sobre el transporte de insulina a través de la barrera hematoencefálica es biológicamente plausible y está moderadamente respaldado a nivel preclínico, pero requiere validación, ya que los estudios en animales indican que el transporte puede persistir incluso cuando el receptor endotelial de insulina está inactivado. No se dispone de pruebas suficientes para transformar este mecanismo en una conclusión clínica en humanos.

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. 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] **Unravelling the regulation of insulin transport across the brain endothelial cell**
Gray et al., 2017
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4285-4

[2] **Reversal of Diet-Induced Obesity Increases Insulin Transport into Cerebrospinal Fluid and Restores Sensitivity to the Anorexic Action of Central Insulin in Male Rats**
Begg et al., 2013
Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/en.2012-1929

[3] **PTP1B-dependent insulin receptor phosphorylation/residency in the endocytic recycling compartment of CHO-IR cells**
Cromlish et al., 2006
Biochemical Pharmacology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.07.038

[4] **Insulin transport across the blood–brain barrier can occur independently of the insulin receptor**
Rhea et al., 2018
The Journal of Physiology
DOI: https://doi.org/10.1113/JP276149