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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La hiperinsulinemia provoca daño en los podocitos glomerulares y albuminuria a través de un circuito de retroalimentación de desensibilización a la insulina GSK3b-IRS1: revisión de la evidencia

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24363523

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la hiperinsulinemia, es decir, un exceso persistente de insulina en la sangre, puede dañar directamente los podocitos glomerulares, células esenciales de la barrera que impide que las proteínas pasen a la orina. Los autores combinaron experimentos en ratones db/db en fase prediabética, ratones genéticamente modificados, podocitos murinos cultivados en laboratorio y tratamiento con tideglusib, un inhibidor de GSK-3b.En los modelos experimentales, el aumento de la insulina precedió a la hiperglucemia y estuvo acompañado de albuminuria, pérdida de señales de integridad de los podocitos y reducción de la respuesta insulínica. El resultado central es la propuesta de un circuito en el cual la actividad reducida de AKT deja más activa a GSK-3b; esta modifica a IRS-1 de manera inhibitoria y hace que la vía insulínica sea aún menos eficiente. En “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye por tanto a la narrativa según la cual la hiperinsulinemia crónica puede favorecer la insulinorresistencia y el daño orgánico antes de la hiperglucemia manifiesta. Investigaciones independientes confirman el paso molecular GSK-3b→IRS-1 y estudios prospectivos en humanos asocian una insulina elevada con una mayor aparición de microalbuminuria. Sin embargo, el circuito completo está demostrado sobre todo en modelos celulares y animales; no prueba que el tideglusib prevenga o cure el daño renal en humanos.

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 puede causar directamente un daño en la barrera de filtración del riñón, incluso antes de la aparición de hiperglucemia, y qué mecanismo celular podría explicar esta relación. La hipótesis de los autores es que, en los podocitos, la exposición prolongada a concentraciones elevadas de insulina agota progresivamente el receptor de insulina y reduce la respuesta de la célula a la señal hormonal.El segmento central se refiere a la vía IRS1–PI3K–AKT. IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1, proteína adaptadora que transmite la señal desde el receptor de insulina) ayuda a activar PI3K y AKT, dos componentes que favorecen la utilización de la glucosa y, entre otras cosas, limitan GSK-3b. Cuando AKT es menos activa, GSK-3b puede permanecer más activa. El estudio propone que la GSK-3b activa fosforila IRS-1 en la serina 332, reduciendo aún más su función: un circuito de empeoramiento recíproco de la sensibilidad a la insulina.Este es el motivo por el cual la publicación es pertinente tanto para el apartado 4.13 como para el apartado 14.9 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi. No demuestra que cada caso humano de albuminuria dependa de este circuito, ni demuestra que la hiperinsulinemia sea la única causa de enfermedad renal. Documenta, en cambio, en modelos preclínicos, un paso causal plausible entre la señalización insulínica atenuada, la hiperactividad de GSK-3b, la inhibición de IRS-1, el daño podocitario y la albuminuria.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron principalmente ratones macho db/db, un modelo con alteración del receptor de leptina que desarrolla obesidad, hiperinsulinemia y, posteriormente, diabetes. Se compararon con ratones db/m de control a las 4, 6 y 10 semanas de edad. El número de animales por grupo no se indica en el material disponible. En un experimento separado, ratones db/db de 4 semanas fueron aleatorizados para recibir tideglusib 5 mg/kg por vía intraperitoneal en días alternos durante dos semanas o el vehículo.También se estudió un modelo genético en el que GSK-3b es constitutivamente activa: ratones heterocigotos GSK3bS9A, comparados con hermanos de camada de tipo salvaje y evaluados a las 8 semanas. En cultivo se emplearon podocitos murinos inmortalizados y diferenciados, expuestos a insulina 100 nM durante periodos de 30 minutos a 10 días; algunos fueron tratados con tideglusib 5 µM. Los autores también aumentaron artificialmente la actividad de GSK-3b o la redujeron mediante mutantes genéticos y silenciamiento del receptor de insulina.Las principales medidas incluyeron la relación albúmina/creatinina urinaria, llamada uACR (índice de la cantidad de albúmina eliminada en la orina), la expresión de podocina y sinaptopodina como indicadores de la integridad de los podocitos, EGR1 como indicador de estrés celular, la captación de glucosa, inmunotransferencia (immunoblotting), inmunofluorescencia, co-inmunoprecipitación y análisis de fosforilación proteica. Para los análisis estadísticos se utilizaron pruebas t, análisis de varianza y regresiones lineales; los autores consideraron significativo un valor P inferior a 0,05. Los valores numéricos completos de las figuras, los tamaños de los grupos y diversos detalles de los métodos complementarios no se incluyen en el material disponible.

4. RESULTADOS

En los ratones db/db, la insulina sérica ya estaba elevada a las 4 semanas, cuando la glucemia era comparable a la de los controles. A las 6 semanas estaba presente albuminuria, antes de la marcada hiperglucemia observada a las 10 semanas, cuando la glucemia media superaba los 300 mg/dL. En los glomérulos de los ratones prediabéticos, la podocina disminuía y EGR1 aumentaba, mientras que el marcador del número de podocitos WT1 apenas cambiaba. En otras palabras, las células filtrantes parecían sufrir antes de una pérdida numérica evidente.La señalización insulínica glomerular resultó atenuada: la cantidad de la subunidad β del receptor de insulina estaba reducida y la insulina inducía una menor fosforilación de AKT. La fosforilación es una modificación química que puede activar o desactivar una proteína; en este caso, una menor fosforilación de AKT indica una menor respuesta intracelular a la insulina. Paralelamente, la captación de glucosa en los glomérulos aislados disminuía tras la estimulación insulínica.El dato más pertinente para la narración del

libro es que GSK-3β estaba más expresada y menos fosforilada en la posición Ser9. Dado que la fosforilación en Ser9 normalmente frena a GSK-3β, la reducción de la relación p-GSK3βSer9/GSK3β se interpretó como una mayor actividad de la quinasa. En los podocitos, GSK-3β e IRS-1 co-localizaban y la co-inmunoprecipitación respaldó su interacción física; la exposición a insulina elevada la aumentaba. Con la prolongación de la exposición, disminuía el receptor de insulina, aumentaba la fosforilación inhibitoria de IRS-1 en Ser332 y disminuía la señal de AKT.Los experimentos de manipulación reforzaron la relación causal en el modelo. Hacer que GSK-3β fuera constitutivamente activa aumentó la fosforilación inhibitoria de IRS-1, redujo la fosforilación de AKT y agravó los indicadores de daño podocitario. Por el contrario, una forma inactiva de la quinasa o el tideglusib redujeron la fosforilación de IRS-1 en Ser332, aumentaron la respuesta de AKT y preservaron los marcadores podocitarios. En los ratones GSK3βS9A, la albuminuria aumentaba sin diferencias reportadas en la glucemia, la insulina o la presión arterial en comparación con los controles. En los ratones db/db, dos semanas de tideglusib redujeron la albuminuria y los indicadores de daño podocitario. El texto disponible no reporta los valores absolutos, los intervalos de confianza ni los valores P de las figuras individuales.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico propuesto es que una exposición crónica elevada a la insulina podría hacer que el podocito sea menos capaz de responder a señales insulínicas adicionales. Un podocito funciona como parte de un filtro muy selectivo: si se altera, una mayor cantidad de albúmina puede llegar a la orina. En el estudio, este daño no se atribuye únicamente a la hiperglucemia, ya que en los ratones db/db algunos cambios ya eran detectables en la fase prediabética.El detalle mecanístico es la secuencia: reducción del receptor de insulina y de la vía IRS-1–PI3K–AKT menor freno sobre GSK-3b mayor fosforilación inhibitoria de IRS-1 mayor atenuación de la señal insulínica. Este es precisamente el tramo de la cadena que conecta el trabajo con los párrafos del libro: GSK-3b no se describe solo como una enzima corriente abajo de la insulina, sino también como un regulador negativo capaz de comprometer a IRS-1 cuando permanece activa.Los datos respaldan la causalidad dentro de los modelos experimentales, ya que los autores modificaron GSK-3b genética y farmacológicamente. Sin embargo, persisten limitaciones importantes. El modelo db/db presenta muchas alteraciones metabólicas además de la hiperinsulinemia; el modelo celular utiliza 100 nM de insulina, una concentración que no equivale automáticamente a la exposición de los podocitos humanos; y el tideglusib puede tener efectos biológicos adicionales más allá del objetivo estudiado. La protección renal observada en los animales no constituye una demostración de eficacia clínica en humanos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

El paso más directo de la narración, es decir, que la GSK-3 puede modificar la IRS-1 y reducir la transmisión de la señal insulínica, ya había sido demostrado en un modelo independiente por Eldar-Finkelman y Krebs. Los autores estudiaron la IRS-1 purificada y células CHO modificadas genéticamente para expresar el receptor de insulina y la IRS-1. La GSK-3 fosforiló la IRS-1 y esta modificación redujo la fosforilación tirosínica de la IRS-1 inducida por la insulina. En las células que expresaban GSK-3 normal o la variante activa S9A, la fosforilación tirosínica de la IRS-1 descendió al 62% y al 55% del control, respectivamente; la del receptor de insulina también se redujo al 78,3% y al 58,3%. Esto confirma directamente el principio GSK-3b IRS-1 atenuación de la señal, aunque no se trate de un estudio sobre el riñón ni sobre la albuminuria [1].Un segundo nivel de la narración se refiere a la relación entre la reducción de la sensibilidad a la insulina y la aparición posterior de albuminuria en humanos. En una cohorte prospectiva de 1.192 hombres coreanos no diabéticos e inicialmente sin microalbuminuria, seguidos desde 2005 hasta 2010, la incidencia de microalbuminuria aumentó del 1,8% en el tercil más bajo de insulina en ayunas al 6,5% en el tercil más alto. Con respecto al tercil más bajo, el riesgo relativo estimado como *hazard ratio* fue mayor tanto en el tercil intermedio (intervalo de confianza del 95%: 1,01–5,89) como en el tercil más alto (intervalo de confianza del 95%: 1,40–7,78). Un *hazard ratio* compara la velocidad con la que aparece un evento en

los grupos estudiados. Este dato no identifica la GSK-3b o la IRS-1 en los riñones de los participantes y no demuestra causalidad, pero confirma en humanos la dirección de la asociación prospectiva entre una mayor insulina en ayunas y una mayor aparición de albuminuria [2].Las dos evidencias son complementarias: la primera documenta el mecanismo molecular en células, la segunda documenta una asociación pronóstica en la población. En conjunto, no prueban que el mismo circuito sea responsable de todos los casos humanos de albuminuria, pero hacen que el modelo experimental propuesto por el estudio analizado sea biológicamente coherente.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un pequeño estudio experimental en humanos indica que el efecto de la insulina en el riñón depende del contexto clínico y de la duración de la exposición. Doce voluntarios sanos y doce personas con diabetes tipo 2 sin albuminuria fueron sometidos, en días distintos, a cuatro horas de infusión de insulina alta o baja manteniendo estable la glucemia. En los voluntarios sanos, la insulina alta no aumentó de forma significativa la excreción urinaria de albúmina. En las personas con diabetes tipo 2, en cambio, la excreción de albúmina aumentó de 3,6 ± 0,8 a 5,4 ± 1,1 µg/min, con P inferior a 0,01 [3].Este resultado no contradice directamente el circuito celular GSK-3b–IRS-1, que no se midió en el estudio humano. Sin embargo, matiza una interpretación demasiado amplia: un aumento agudo de la insulina no produce necesariamente albuminuria en todos los individuos. La diferencia entre una exposición de cuatro horas y la hiperinsulinemia crónica, la presencia de diabetes y las distintas zonas renales implicadas pueden modificar el efecto. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes sobre la fosforilación de IRS-1 por parte de GSK-3b en los podocitos; 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 que confirman o delimitan pasos específicos de la narración.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, celular y genético	Ratones db/db, ratones GSK3bS9A y podocitos murinos	Hiperinsulinemia prolongada asociada a una menor señalización IRS1–PI3K–AKT, mayor actividad de GSK-3b, daño podocitario y albuminuria; la inhibición de GSK-3b atenuó estos resultados.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y bioquímico	IRS-1 purificada y células CHO con receptor de insulina e IRS-1	GSK-3 fosforiló la IRS-1 y el aumento de GSK-3 redujo la fosforilación insulínica de la IRS-1 y del receptor.	confirmación directa	moderada

[2]	Observacional prospectivo	1.192 hombres coreanos no diabéticos sin microalbuminuria inicial	Una insulina en ayunas más elevada se asoció con una mayor incidencia futura de microalbuminuria.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Experimental humano agudo	12 voluntarios sanos y 12 personas con diabetes tipo 2	La infusión insulínica aguda no aumentó significativamente la albuminuria en personas sanas, pero sí la aumentó en personas con diabetes tipo 2.	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado proporciona una demostración preclínica coherente de que la hiperinsulinemia prolongada puede comprometer la respuesta insulínica de los podocitos y asociarse a albuminuria a través de un circuito que involucra a GSK-3b e IRS-1. El núcleo molecular de la narrativa está bien respaldado por evidencias celulares independientes, mientras que los datos prospectivos en humanos hacen plausible el vínculo entre niveles elevados de insulina y la aparición de albuminuria. La traslación clínica sigue siendo preliminar: aún no se ha demostrado que bloquear GSK-3b prevenga el daño renal en personas con hiperinsulinemia.

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] **Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action**
Eldar-Finkelman et al., 1997
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660

[2] **Elevated Fasting Insulin Level Significantly Increases the Risk of Microalbuminuria**
Ryoo et al., 2014
Circulation Journal
DOI: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0689

[3] **Effect of Insulin on Systemic and Renal Handling of Albumin in Nondiabetic and NIDDM Subjects**
Catalano et al., 1997
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diab.46.5.868