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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La insulina induce una liberación de Ca^{2+} activada por ROS y dependiente de IP_3, ambos convergentes en la translocación de GLUT4 - Revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si la insulina, además de la vía clásica que conduce a la activación de AKT, utiliza señales basadas en el calcio intracelular para favorecer la transferencia de GLUT4 hacia la superficie de las células musculares. Utilizando células musculares y herramientas farmacológicas y moleculares, los autores observaron que la insulina inducía dos circuitos de liberación de calcio: uno asociado a la producción controlada de especies reactivas del oxígeno y al receptor de rianodina, y el otro dependiente de IP_3.En el párrafo 5.4.2 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual el calcio representa una señal complementaria de la acción insulínica en el músculo estriado. Estudios independientes en músculos aislados y modelos murinos sostienen que modificar la entrada o la movilización del calcio puede alterar la absorción de glucosa estimulada por la insulina. Sin embargo, la mayoría de las pruebas son experimentales y un aumento crónico del calcio en reposo puede, por el contrario, asociarse a una reducción de la acción insulínica. La conclusión más prudente es que señales rápidas, localizadas y reguladas del calcio participan en la acción insulínica muscular, sin demostrar que todo aumento del calcio sea favorable.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24470925

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 el calcio intracelular participa directamente en la forma en que la insulina favorece la entrada de glucosa en las células musculares. En términos sencillos, los autores verificaron si la insulina activa únicamente su vía metabólica más conocida o si también utiliza breves señales de calcio para llevar más GLUT4 a la membrana celular. GLUT4 es el transportador que permite que la glucosa entre en la fibra muscular.La hipótesis evaluada era que la insulina activaba dos vías convergentes de movilización del calcio. La primera involucraba bajas cantidades de especies reactivas del oxígeno o ROS (moléculas oxidantes que, a bajas concentraciones, pueden actuar como señales celulares) y el receptor de rianodina de tipo 1, RyR1. La segunda involucraba IP_3 (inositol 1,4,5-trifosfato, una pequeña molécula de señalización) y su receptor intracelular.La pertinencia con el párrafo del libro es, por tanto, específica: la publicación documenta que la señal del calcio no es necesariamente un efecto secundario de la insulina, sino que puede contribuir a la regulación del tráfico de GLUT4 en las células musculares. Sin embargo, el estudio no puede demostrar que este circuito sea indispensable en todos los músculos humanos, ni que de él derive directamente la activación de cPLA2a o la liberación de ácido araquidónico descritos más adelante en el capítulo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible consiste únicamente en el resumen; por este motivo, la información que no se menciona explícitamente no puede reconstruirse. Los autores estudiaron células musculares esqueléticas que expresaban GLUT4myc, una forma experimental de GLUT4 dotada de un pequeño marcador externo que permite medir cuánta proteína alcanza la superficie celular.Para evaluar el papel de las ROS, se utilizaron antioxidantes, el péptido inhibidor gp91-ds-tat y el silenciamiento de p47phox, una proteína necesaria para la actividad de NOX2, una enzima que produce ROS. La liberación de calcio se exploró mediante agonistas o inhibidores de los canales intracelulares, incluida la Xestospongina B, un inhibidor de los receptores de IP_3. Los autores evaluaron además la producción de peróxido de hidrógeno, la movilización del calcio, la producción de IP_3, la transferencia de calcio a las mitocondrias y la translocación de GLUT4myc.El número de cultivos, el número de réplicas biológicas, las concentraciones completas de los reactivos, los criterios de exclusión, los criterios de valoración estadísticos detallados y los valores P no se indican en el material disponible. Por lo tanto, no es posible evaluar de forma integral la precisión, el tamaño del efecto y la robustez estadística de los experimentos individuales.

4. RESULTADOS

El resultado principal es que el peróxido de hidrógeno aumentaba la presencia de GLUT4myc en la superficie celular y que dicho efecto se sumaba al de la insulina. En términos prácticos, una cantidad controlada de señal oxidante parecía favorecer el desplazamiento del transportador de glucosa hacia el punto de la célula donde puede contribuir a la entrada de glucosa.Los antioxidantes N-acetil-L-cisteína y Trolox, la inhibición de NOX2 mediante gp91-ds-tat y el silenciamiento de p47phox reducían la translocación de GLUT4myc inducida por la insulina. Además, gp91-ds-tat suprimía la producción de peróxido de hidrógeno inducida por la insulina. Estos resultados son coherentes con una participación de las ROS producidas por NOX2 en la señal insulínica observada en el modelo celular.Un agonista del receptor de rianodina aumentaba la translocación de GLUT4myc. La insulina estimulaba además la liberación de calcio a través de RyR1 favoreciendo la S-glutationilación del canal, una modificación química reversible asociada a la señal oxidativa. En paralelo, la insulina activaba la vía PI3K-fosfolipasa C-IP_3, con liberación de calcio desde los depósitos intracelulares y transferencia del calcio a las mitocondrias.El inhibidor de los receptores para IP_3, Xestospongin B, reducía tanto la producción de IP_3 inducida por la insulina como la translocación de GLUT4myc. El conjunto de los datos sugiere, por tanto, que las vías RyR1 e IP_3 contribuyen a la respuesta celular a la insulina. El material disponible no reporta valores absolutos, porcentajes, intervalos de confianza o valores P; por lo tanto, no es posible cuantificar la magnitud de los efectos individuales.

5. INTERPRETACIÓN

Para el lector no especializado, el mensaje biológico es que la insulina no actúa solo como un interruptor que activa una única cascada. En las células musculares, también puede generar pequeñas y transitorias variaciones de calcio, útiles para coordinar el movimiento de GLUT4 hacia la membrana. Cuanto más GLUT4 llega a la superficie, mayor es la posibilidad de que la glucosa entre en la célula.El segmento de la cadena documentado por el estudio analizado es: insulina producción controlada de ROS y producción de IP_3 liberación intracelular de calcio a través de RyR1 y receptores de IP_3 mayor translocación de GLUT4. Esta interpretación está respaldada por los experimentos de inhibición y activación descritos en el resumen, pero sigue limitada a un sistema celular experimental.La publicación no demuestra que el calcio sea siempre indispensable para la acción insulínica en todos los distritos musculares, ni demuestra un efecto clínico sobre la glucemia, la diabetes o la inflamación en humanos. Tampoco demuestra el paso siguiente propuesto en el capítulo, es decir, la activación funcional de cPLA2a. Su contribución al párrafo es más limitada: sostiene la existencia de señales de calcio que acompañan a la vía insulínica canónica en el control del metabolismo muscular.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente proviene de un estudio en fibras musculares aisladas y músculos enteros de ratón. La exposición a la insulina aumentaba la entrada de calcio en las células musculares individuales. Las maniobras que reducían dicha entrada también reducían la absorción de 2-desoxiglucosa, un análogo utilizado para medir el transporte de glucosa; por el contrario, aquellas que aumentaban la entrada de calcio incrementaban la absorción de glucosa estimulada por la insulina. El efecto se observó tanto en músculos normales como en ratones ob/ob con resistencia a la insulina. Los autores no detectaron una inhibición de la activación insulínica de AKT o ERK, lo que sugiere un papel relativamente tardío del calcio, compatible con el tráfico de GLUT4 [1]. Esta evidencia confirma directamente el pasaje del libro según el cual el calcio puede contribuir a la acción insulínica en el músculo, aunque sigue siendo un experimento animal.Un segundo estudio del mismo grupo de investigación independiente identificó una posible entrada de calcio a través de TRPC3, un canal de la membrana celular. En células musculares adultas de ratones normales y ob/ob, el silenciamiento de TRPC3 redujo en aproximadamente un 70% la entrada de calcio inducida por el análogo del diacilglicerol y redujo la absorción de glucosa mediada por la insulina. TRPC3 y GLUT4 resultaron además estar localizados cerca en los túbulos transversos, invaginaciones de la membrana de las fibras musculares [2]. El trabajo respalda un pasaje anterior de la narración, es decir, que las señales de calcio localizadas cerca de la membrana pueden modular el transporte de glucosa inducido por la insulina. Sin embargo, no prueba que TRPC3 sea el único canal involucrado.Una validación adicional independiente se obtuvo en músculo esquelético de ratón, donde la insulina y la contracción muscular mostraron el uso de señales de calcio diferentes. El estudio atribuyó al IP_3 y al NAADP, un segundo mensajero que moviliza calcio desde los depósitos intracelulares, un papel en la translocación de GLUT4 y en la absorción de glucosa inducidas por la insulina. En los ratones alimentados con una dieta rica en grasas, el defecto afectaba selectivamente a la señalización del calcio inducida por la insulina y se asociaba a una menor formación de NAADP [3]. Este dato es coherente con la idea de que el calcio no es solo una señal de la contracción, sino que puede participar también en una vía insulínica específica. No obstante, sigue siendo un modelo animal y no define si el mecanismo ROS-RyR1-IP_3 observado en el estudio original se reproduce idénticamente en el ser humano.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Las pruebas disponibles indican que no todo aumento del calcio intracelular mejora la acción de la insulina. En un modelo murino de predisposición a la hipertermia maligna y en ratones db/db, un aumento crónico del calcio intracelular en reposo se asoció con una reducción de la absorción de glucosa muscular estimulada por la insulina. En ambos modelos, el tratamiento con dantroleno reducía el calcio intracelular y aumentaba la absorción de glucosa en los músculos alterados, sin aumentarla en los

músculos de control [4].Este resultado no desmiente directamente el estudio analizado, ya que compara una condición persistente y patológica de calcio elevado con señales breves, localizadas y reguladas generadas por la insulina. Sin embargo, hace necesaria una distinción importante: la posible contribución favorable del calcio a la acción de la insulina depende de la intensidad, la duración, la ubicación celular y el contexto fisiopatológico. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes respecto a la vía doble específica ROS-RyR1 e IP_3 descrita en el estudio original; 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 evidencias independientes. La mayor parte de los datos se refiere a células o modelos murinos, no a estudios clínicos en humanos.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y molecular	Células musculares esqueléticas con GLUT4myc	La insulina activa las vías ROS-RyR1 e IP_3-calcio que aumentan la translocación de GLUT4.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[1]	Animal y ex vivo	Fibras y músculos aislados de ratones normales y ob/ob	Reducir la entrada de calcio disminuía la absorción de glucosa inducida por la insulina; aumentarla la incrementaba.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal, celular y molecular	Células musculares adultas de ratones normales y ob/ob	El silenciamiento de TRPC3 reducía la entrada de calcio y la absorción de glucosa mediada por la insulina.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Animal y fisiológico	Músculo esquelético y ratones con dieta rica en grasas	Las señales de calcio asociadas a IP_3 y NAADP participaban en la translocación de GLUT4 inducida por la insulina.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Animal, in vivo e in vitro	Ratones RYR1-p.R163C y db/db	Un calcio intracelular crónicamente elevado se asociaba a una menor absorción de glucosa inducida por la insulina.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera creíble que la insulina puede generar señales de calcio intracelular en las células musculares a través de las vías ROS-RyR1 e IP_3. Estas señales se asocian a un aumento de la translocación de GLUT4, un paso relevante para la entrada de glucosa en la célula.Las evidencias independientes confirman que una modulación regulada del calcio puede contribuir al transporte de glucosa inducido por la insulina en el músculo. Sin embargo, la confirmación es predominantemente experimental, obtenida en células y animales. No demuestra directamente toda la cadena propuesta en el capítulo, incluida la activación de cPLA2a. Por lo tanto, el papel del calcio parece estar bien respaldado a nivel mecanístico, pero requiere validación en humanos y una distinción clara entre señales breves fisiológicas y aumentos crónicos patológicos.

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] **The Role of Ca2+ Influx for Insulin-Mediated Glucose Uptake in Skeletal Muscle**
Lanner et al., 2006
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db05-1613

[2] **Knockdown of TRPC3 with siRNA coupled to carbon nanotubes results in decreased insulin mediated glucose uptake in adult skeletal muscle cells**
Lanner et al., 2009
The FASEB Journal
DOI: https://doi.org/10.1096/fj.08-116814

[3] **Exercise Ameliorates Insulin Resistance via Ca2+ Signals Distinct From Those of Insulin for GLUT4 Translocation in Skeletal Muscles**
Park et al., 2015
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db14-0939

[4] **Chronic Elevation of Skeletal Muscle [Ca2+]i Impairs Glucose Uptake. An in Vivo and in Vitro Study**
Uryash et al., 2022
Frontiers in Physiology
DOI: https://doi.org/10.3389/fphys.2022.872624