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

ORIGINAL RESEARCH

La resistencia a la insulina inducida por hiperinsulinemia coincide con una alteración persistente del dominio tirosina quinasa del receptor de insulina: revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si una exposición prolongada a la insulina puede reducir la capacidad del receptor de insulina para responder a una nueva estimulación. En células hepáticas de rata y células de ovario de hámster modificadas para expresar el receptor humano, la exposición continua a la hormona redujo la autofosforilación del receptor, es decir, la primera señal interna que permite a la célula responder a la insulina. La reducción no se explicó por una menor cantidad total de receptor o por su desaparición de la membrana celular.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 idea de que la hiperinsulinemia prolongada puede favorecer una progresiva desensibilización a la insulina. Evidencias independientes en humanos, en células musculares y en modelos celulares confirman que un exceso persistente de insulina puede atenuar la respuesta insulínica y modificar componentes iniciales de la vía de señalización. Sin embargo, la “memoria molecular” específica del receptor descrita en el estudio original no se ha demostrado directamente en humanos y las respuestas siguen dependiendo del tejido y de la señal considerada.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24304864

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 prolongada a concentraciones elevadas de insulina podría hacer que el receptor de insulina fuera menos capaz de responder a una exposición posterior a la hormona. El receptor de insulina es una proteína situada en la superficie celular: cuando se une a la insulina, activa una secuencia de señales que contribuye, entre otras cosas, a la entrada y utilización de la glucosa.La hipótesis evaluada era que la hiperinsulinemia crónica podría inducir una forma de estado refractario, es decir, una respuesta debilitada ante una nueva estimulación, actuando directamente sobre el receptor o en su entorno molecular inmediato. Este es el motivo de la relevancia con 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 examina el segmento inicial de la cadena propuesta en el libro, es decir, la exposición prolongada a la insulina reducción de la activación del receptor menor capacidad de transmitir la señal.El estudio puede demostrar un efecto experimental en cultivos celulares, en las condiciones y concentraciones utilizadas por los autores. Sin embargo, no puede establecer que la misma alteración estructural ocurra en el músculo, el hígado o el tejido adiposo humano, ni cuantificar su contribución a la aparición de la diabetes en el organismo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron principalmente células de hepatoma de rata modificadas para expresar el receptor humano de insulina y células de ovario de hámster. Las células fueron privadas de suero durante cuatro horas y luego expuestas a insulina recombinante durante diferentes tiempos y concentraciones. Las concentraciones principales fueron 5 nM, 17 nM y 170 nM; nM significa nanomolar, una unidad que expresa una concentración muy baja de sustancia.La activación del receptor se midió evaluando su fosforilación, es decir, la adición de grupos fosfato que funciona como señal de activación. Los autores emplearon western blotting y ELISA (prueba de laboratorio basada en el reconocimiento de proteínas por parte de anticuerpos). Analizaron en particular los sitios tirosínicos Y972 y Y1162/1163 del receptor, importantes para el inicio de la cascada de señalización.Para verificar si el receptor se desplazaba de la membrana al interior de la célula, se utilizó microscopía de fluorescencia en células con receptor marcado con YFP, una proteína fluorescente. Para explorar posibles cambios cerca del dominio tirosina-quinasa, la parte del receptor que transfiere señales a través de reacciones químicas, se empleó FRET (técnica que mide la proximidad relativa entre dos marcadores fluorescentes y puede señalar un cambio conformacional o del entorno molecular).Los datos se presentaron como media ± desviación estándar. Las comparaciones se realizaron con análisis de varianza de una vía y pruebas post-hoc de Tukey; los autores consideraron estadísticamente significativo un valor P inferior a 0,05. No se informan criterios de inclusión o exclusión, ya que no se trata de un estudio con participantes humanos.

4. RESULTADOS

En condiciones de estimulación breve, la insulina aumentó rápidamente la autofosforilación del receptor en todas las concentraciones examinadas. Tras exposiciones más prolongadas, la fosforilación en los sitios Y972 y Y1162/1163 disminuyó en comparación con el pico inicial, con diferencias reportadas como estadísticamente significativas. En términos sencillos, el receptor se activaba inicialmente, pero durante el contacto prolongado con la hormona perdía parte de su capacidad para mantener dicha activación.La cantidad total de receptor no cambió en los western blots. Además, en las células marcadas con fluorescencia, la cantidad de receptor localizada en la membrana no resultó reducida tras la exposición prolongada a 17 nM de insulina. Este dato indica que, en este modelo, la reducción de la señal no se explicaba principalmente por la pérdida del receptor de la superficie celular.Tras 120 minutos de exposición a 17 o 170 nM de insulina, un lavado de diez minutos reducía rápidamente la fosforilación residual. Sin embargo, una segunda estimulación breve devolvía a Y972 y Y1162/1163 únicamente al nivel reducido típico del estado refractario, en lugar de reproducir la respuesta intensa observada en la primera estimulación breve. El fenómeno no aparecía tras una primera exposición de solo dos minutos.La FRET no cambió tras diez minutos de insulina, pero aumentó después de 120 minutos. Dado que un aumento de la

FRET señala que los marcadores fluorescentes han modificado su proximidad relativa, el resultado es compatible con un cambio en la conformación del dominio tirosina-quinasa o en el entorno de las proteínas cercanas a este. Tras un breve lavado, esta alteración de la FRET persistía; después de 180 minutos de lavado regresaba a los niveles basales, pero se restablecía rápidamente con una nueva exposición a la insulina.Las vías a favor de corriente no respondieron todas de la misma manera. La fosforilación de ERK, proteína vinculada a señales de crecimiento y respuesta celular, fue intensa y transitoria, para luego disminuir rápidamente. Por el contrario, la fosforilación de AKT y GSK3 no disminuyó en 120 minutos. Esto demuestra que la desensibilización no fue uniforme a lo largo de todas las vías intracelulares medidas.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico más inmediato es que una estimulación insulínica continua puede hacer que la respuesta inicial del receptor ante una nueva exposición a la hormona sea menos rápida. El resultado más pertinente para el libro no es la demostración de la resistencia a la insulina completa en el organismo, sino el segmento celular según el cual el exceso persistente de insulina puede debilitar la autofosforilación de su propio receptor sin requerir necesariamente una reducción del número de receptores en la membrana.La publicación sugiere una posible memoria molecular de la exposición crónica: tras el lavado, algunas medidas volvían hacia el nivel basal, pero la respuesta reducida reaparecía de inmediato con una nueva estimulación. La FRET hace biológicamente plausible un cambio en el dominio tirosina-quinasa o en sus interacciones. Sin embargo, la FRET no identifica qué modificación molecular es la responsable, ni prueba que el cambio detectado sea la causa directa del estado refractario.El modelo experimental tiene una limitación importante: utiliza líneas celulares genéticamente modificadas y concentraciones de insulina que no reproducen completamente la alternancia natural de la secreción insulínica humana. Además, la ausencia de reducción de los receptores en la membrana observada aquí no contradice estudios que, en otros tejidos o tras exposiciones más prolongadas, han detectado una disminución de la expresión del receptor. Indica, más bien, que los mecanismos de desensibilización pueden ser diferentes según el contexto.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La confirmación más cercana a la narrativa general del libro proviene de un estudio clínico controlado en 15 adultos jóvenes sanos. Una hiperinsulinemia fisiológica mantenida durante 72–96 horas, con glucemia normal o ligeramente elevada, redujo la sensibilidad a la insulina. El defecto afectaba sobre todo a la utilización no oxidativa de la glucosa, es decir, su transformación y almacenamiento como glucógeno, mientras que la supresión de la producción hepática de glucosa permanecía conservada. Este resultado respalda en humanos la idea de que la hiperinsulinemia prolongada puede contribuir directamente a la resistencia a la insulina periférica; sin embargo, no identifica una memoria molecular del receptor [1].Un segundo estudio cultivó mioblastos humanos durante tres semanas con insulina elevada. Tras una breve estimulación posterior, en las células expuestas crónicamente a la insulina no aumentaban más la fosforilación del receptor, de IRS-1, PI3K y AKT ni el transporte de glucosa, mientras que estas señales sí aumentaban en las células de control. IRS-1 es una proteína que transmite la señal desde el receptor; PI3K y AKT participan en los pasos posteriores. La investigación confirma, por tanto, en células humanas de origen muscular, una respuesta atenuada a una nueva exposición a la insulina, coherente con el estado refractario observado en el estudio original [2].Un análisis transcriptómico independiente integró tres conjuntos de datos de músculo esquelético humano para un total de 488 muestras y un modelo experimental de miotubos murinos. En las muestras humanas, niveles más elevados de insulina en ayunas estaban asociados a una menor expresión de INSR, el gen del receptor de insulina. En los miotubos expuestos a insulina durante 16 horas disminuían el ARN de Insr, la proteína total y la de superficie del receptor; tras la estimulación aguda resultaban atenuadas también las señales AKT y ERK y la captación de glucosa. El estudio amplía la cadena del libro mostrando que, en otros modelos, la hiperinsulinemia puede disminuir no solo la funcionalidad, sino también la disponibilidad del receptor [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes sobre la posibilidad de que una exposición prolongada a la insulina induzca una menor respuesta insulínica. Sin embargo, existen resultados que exigen prudencia al describir el fenómeno como una pérdida uniforme de toda la señalización insulínica.En adipocitos expuestos crónicamente a insulina, el transporte de glucosa dependiente de GLUT4 estaba reducido, mientras que la exclusión nuclear de FoxO1, un regulador de la expresión génica, permanecía en gran medida conservada. Los autores definieron este cuadro como resistencia a la insulina selectiva: algunas funciones de la célula se vuelven menos receptivas, mientras que otras siguen siendo sensibles porque requieren niveles diferentes de señal PI3K/AKT. El resultado no desmiente la desensibilización descrita en el libro, pero muestra que su extensión depende del tejido y de la rama de la cascada analizada [4].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para confirmar o contextualizar el pasaje del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Células de hepatoma de rata y células de ovario de hámster con receptor humano de insulina	La insulina prolongada reducía la reactivación del receptor sin reducir necesariamente su presencia total o membranaria.	confirmación directa	preliminar
[1]	Estudio clínico experimental	15 adultos jóvenes sanos sometidos a 72–96 horas de hiperinsulinemia	La hiperinsulinemia fisiológica prolongada reducía la sensibilidad insulínica y la síntesis no oxidativa de glucógeno.	confirmación indirecta	moderada
[2]	Celular	Mioblastos humanos cultivados durante tres semanas con insulina elevada	Tras la reestimulación disminuían la respuesta de IR, IRS-1, PI3K, AKT y el transporte de glucosa.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Observacional y celular	488 muestras de músculo humano y miotubos murinos	La insulina elevada se asoció con un menor INSR humano; la insulina crónica reducía el receptor y la respuesta aguda en los miotubos.	evidencia biológicamente coherente	moderada

[4]	Celular	Adipocitos en modelo de hiperinsulinemia crónica	GLUT4 era menos sensible, mientras que la exclusión nuclear de FoxO1 permanecía en gran medida preservada.	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene a nivel celular que la exposición prolongada a la insulina puede reducir la activación posterior del receptor de insulina sin que sea necesaria una pérdida del receptor de la membrana. Esta observación es coherente con la narrativa del libro sobre un posible circuito entre hiperinsulinemia e insulinorresistencia.Las evidencias independientes confirman de forma moderada que un exceso persistente de insulina puede atenuar la respuesta insulínica en los tejidos periféricos y en las células musculares. Por el contrario, es preliminar la hipótesis de que una alteración conformacional específica del receptor constituya una memoria molecular estable y clínicamente relevante en el ser humano. La respuesta parece depender del tipo celular, de la duración de la exposición y de la rama de la señalización estudiada.

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] **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

[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] **Hyperinsulinemia leads to uncoupled insulin regulation of the GLUT4 glucose transporter and the FoxO1 transcription factor**
Gonzalez et al., 2011
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1019268108