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

ORIGINAL RESEARCH

Los análisis transcriptómicos del músculo humano y murino identifican la reducción del ARNm del receptor de insulina en la resistencia a la insulina asociada a la hiperinsulinemia: revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si una exposición prolongada a concentraciones elevadas de insulina puede reducir directamente la respuesta de las células musculares a la hormona. Al integrar datos transcriptómicos de 488 muestras de músculo esquelético humano con experimentos en miotubos murinos C2C12 y observaciones en ratones, los autores detectaron una asociación inversa entre la insulina en ayunas y la expresión del gen INSR. En las células expuestas durante 16 horas a la insulina, el INSR, la cantidad total del receptor y la proporción expuesta en la superficie celular disminuyeron; tras una nueva estimulación insulínica, las señales de AKT y ERK resultaron atenuadas y se redujo la respuesta de absorción de glucosa.La investigación 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 el exceso persistente de insulina puede reprogramar componentes de su propia vía de señalización y favorecer la desensibilización muscular. Estudios independientes en humanos y en células musculares confirman que la hiperinsulinemia prolongada puede reducir la respuesta insulínica y el transporte de glucosa. Sin embargo, no todos los modelos muestran la misma reducción de AKT o del receptor; el panorama es, por tanto, muy coherente desde el punto de vista mecanístico, pero no demuestra por sí solo que este proceso determine la diabetes en todas las personas.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306164

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, es decir, una exposición persistente a cantidades elevadas de insulina, puede contribuir directamente a la resistencia a la insulina del músculo esquelético en lugar de ser solo una consecuencia de esta. La hipótesis era que la insulina mantenida en niveles elevados modifica el programa de expresión génica de la célula muscular, incluido *INSR*, el gen que proporciona las instrucciones para producir el receptor de insulina.El receptor de insulina es el primer elemento de la comunicación: recibe la señal de la hormona en la superficie de la célula e inicia una secuencia que favorece la utilización de la glucosa. En términos sencillos, si los receptores disponibles disminuyen, la célula puede tener menos capacidad para percibir una nueva demanda de insulina. Este es el punto preciso por el cual la publicación fue utilizada en los párrafos 3.5 y 14.9 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi: documenta que una exposición crónica a la insulina puede reducir los componentes iniciales de la señalización insulínica en el músculo y atenuar la respuesta a una estimulación posterior.El estudio combina una asociación observada en el músculo humano con experimentos que permiten probar un efecto directo de la insulina en las células. El componente celular puede respaldar una relación causal en el modelo experimental, porque las células diferían intencionalmente en el tratamiento con insulina. Las correlaciones en las muestras humanas, en cambio, no demuestran que la insulina circulante sea la única causa de la menor expresión de *INSR*: la obesidad, la glucemia, la composición del músculo, los fármacos y otras condiciones metabólicas pueden contribuir a la relación observada.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores llevaron a cabo un metaanálisis transcriptómico de tres conjuntos de datos independientes de músculo esquelético humano, con un total de 488 muestras. Los conjuntos de datos incluían personas sedentarias con un índice de masa corporal elevado y/o tolerancia reducida a la glucosa, sujetos con tolerancia normal a la glucosa, prediabetes o diabetes tipo 2, y un pequeño grupo de casos y controles compuesto por personas con diabetes y resistencia grave a la insulina tratadas con insulina. La expresión génica muscular se correlacionó con la insulina en ayunas; los valores de insulina se transformaron matemáticamente antes de los análisis y estos se ajustaron para corregir el riesgo de resultados aleatorios debido al gran número de genes examinados.Para aislar el efecto de la insulina, se utilizaron miotubos C2C12, células musculares de ratón diferenciadas en cultivo. Las células fueron tratadas durante 16 horas con 0, 2 o 200 nM de insulina humana; 2 nM era una concentración elevada pero más cercana a las condiciones fisiológicas experimentales, mientras que 200 nM era suprafisiológica. Tras el tratamiento, algunas células se mantuvieron durante seis horas sin suero y sin insulina, un procedimiento empleado para observar hasta qué punto las alteraciones podían persistir después de la eliminación del estímulo.La respuesta a la insulina se midió evaluando la fosforilación de AKT y de ERK1/2. La fosforilación es la adición de un grupo fosfato a una proteína, una modificación que puede activar o alterar su función. AKT es un nodo importante de la señalización que favorece la entrada y utilización de la glucosa; ERK1/2 participa en otras ramas de la respuesta celular. Además, se midió la absorción de glucosa mediante 2-desoxiglucosa marcada, el contenido de glucógeno, el ARN mensajero de *Insr*, la cantidad total y de superficie del receptor, y el perfil global de los genes mediante secuenciación de ARN.Los experimentos de secuenciación de ARN incluyeron cuatro grupos, con cinco réplicas biológicas por grupo: células con o sin 200 nM de insulina, analizadas antes o después de la fase sin suero. En los ratones, los autores examinaron lisados del músculo gastrocnemio y correlacionaron la cantidad de receptor de insulina con la insulina en ayunas, la glucemia y el peso corporal. Tras las exclusiones técnicas y los datos faltantes, los análisis por subgrupo incluyeron de 7 a 11 animales. El material disponible no indica un tamaño muestral único para todas las mediciones celulares, pero señala generalmente de tres a diez réplicas biológicas según el experimento.

4. RESULTADOS

El dato humano más relevante para la narrativa del libro fue la tendencia inversa entre la insulina en ayunas y la expresión de *INSR* en el músculo esquelético. En los tres conjuntos de datos, a medida que aumentaba la insulina en ayunas, disminuía el ARN mensajero de *INSR*. Esta relación también se observó en el subgrupo con tolerancia a la glucosa normal del conjunto de datos FUSION. Este resultado indica coherencia entre diferentes muestras humanas, pero sigue siendo una asociación y no establece la dirección causal en humanos.En el modelo celular, 16 horas de exposición a insulina elevada indujeron una respuesta menos eficaz ante una estimulación aguda posterior. Tras el periodo sin suero, la fosforilación aguda de AKT en los sitios Thr308 y Ser473 y la de ERK1/2 resultaron reducidas de forma dependiente de la dosis del tratamiento crónico. El significado práctico es que los miotubos expuestos previamente a mucha insulina transmitían peor una nueva señal insulínica. Con 200 nM de insulina crónica, la absorción basal de glucosa aumentaba, pero el incremento proporcional provocado por una nueva exposición a la insulina disminuía. La síntesis de glucógeno mostraba una amplia variabilidad y no difería de forma estadísticamente significativa entre los grupos.La cantidad de ARN de *Insr* disminuía de forma marcada tanto para la isoforma A como para la isoforma B del receptor; su proporción recíproca no cambiaba. Después de seis horas sin suero, la expresión mostraba una recuperación solo parcial. De manera coherente, la cantidad total de proteína INSR disminuía con la exposición crónica a 2 y 200 nM de insulina, y también disminuía la cantidad absoluta de receptor disponible en la superficie celular. La fase sin suero mejoraba solo levemente la reducción del receptor en el grupo tratado con 200 nM.El trabajo no mostró una pérdida neta de la capacidad del receptor residual individual para autofosforilarse. Tras la estimulación aguda, la relación entre el receptor fosforilado y el receptor total no era significativamente diferente; sin embargo, dado que el número total de receptores era menor, disminuía el número global de eventos de fosforilación por célula. La internalización del receptor, es decir, su desplazamiento desde la superficie hacia el interior de la célula, tampoco parecía estar drásticamente alterada. Por tanto, los autores interpretan la menor abundancia del receptor, junto con modificaciones de los componentes situados después del receptor, como la explicación más importante de la reducida respuesta insulínica en su modelo.En el músculo de ratones machos, la cantidad de INSR estaba inversamente correlacionada con la insulina en ayunas tanto con una dieta baja en grasas como con una dieta rica en grasas. En los modelos múltiples, la insulina, la glucemia y el peso explicaban aproximadamente el 95% de la variabilidad de INSR en el grupo masculino con dieta baja en grasas y aproximadamente el 66% en el grupo con dieta rica en grasas. En las hembras no se detectó esta relación, en parte porque los valores de insulina estaban cerca del límite inferior de medición. Este dato limita la posibilidad de generalizar sin reservas la asociación a ambos sexos y a todos los contextos nutricionales.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico central es que una estimulación insulínica persistente puede hacer que la célula muscular esté menos preparada para responder a una nueva señal. En el modelo estudiado, esto ocurre al menos en parte porque la célula produce menos ARN de *Insr* y, en consecuencia, posee menos receptor insulínico total y menos receptor en su superficie. Aguas abajo del receptor, la activación posterior de AKT resulta atenuada y el transporte de glucosa responde menos a la insulina.La cadena más directamente documentada es: exposición prolongada a la insulina reducción de la transcripción de *Insr* reducción de la proteína INSR y de los receptores de superficie atenuación de la señalización aguda mediada por AKT y de la respuesta del transporte de glucosa. La secuenciación del ARN también indicó modificaciones en genes pertenecientes a las vías del receptor insulínico, de FOXO y del metabolismo de la glucosa. FOXO1 es un factor de transcripción, es decir, una proteína que contribuye a regular el encendido o apagado de los genes. La insulina aumentaba la fosforilación de FOXO1, una condición asociada a una menor actividad de esta proteína en el núcleo; el resultado es compatible con una menor transcripción de *Insr*, pero no prueba que FOXO1 sea el único responsable.Los autores también identificaron a SIN3A como posible regulador negativo de *Insr*: reducir experimentalmente el ARN de *Sin3a* aumentaba el ARN de *Insr*. Se trata de un elemento mecanístico interesante, pero obtenido en células y

aún no demostrado como determinante en el ser humano. Del mismo modo, la reducción de *Insr* no excluye otros mecanismos, como la degradación del receptor, alteraciones de IRS-1, PI3K o AKT y contribuciones de lípidos, inflamación, glucemia y composición corporal.Para los párrafos del libro, la publicación no demuestra directamente que la activación crónica de mTOR sea la causa única de la reducción de *INSR*. Su contribución específica es documentar la desensibilización funcional asociada a la exposición crónica a la insulina y la remodelación de la expresión del receptor insulínico. La conexión con la secuencia más amplia PI3K/AKT/mTOR sigue siendo biológicamente plausible, pero requiere estudios dirigidos a los nodos moleculares individuales y no puede atribuirse enteramente a este trabajo.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación en humanos de la idea general de que la hiperinsulinemia sostenida puede preceder y favorecer una menor respuesta insulínica proviene del estudio de Del Prato y colaboradores. Quince jóvenes sanos fueron sometidos a protocolos de hiperinsulinemia fisiológica manteniendo la glucemia normal mediante un clamp euglucémico, una técnica que permite controlar la glucemia mientras se mide cuánta glucosa utiliza el organismo en respuesta a la insulina. Tras 72–96 horas, la utilización sistémica de glucosa disminuyó entre un 20 y un 40 %. El defecto afectaba sobre todo a la fracción no oxidativa, es decir, en gran medida a la síntesis de glucógeno, mientras que la supresión de la producción hepática de glucosa permanecía inalterada. Este estudio no mide *INSR* en el músculo, pero confirma directamente en humanos el paso funcional descrito en la narrativa: una insulina persistentemente elevada, incluso sin hiperglucemia, puede reducir la sensibilidad insulínica [1].Turner y colaboradores estudiaron células musculares primarias derivadas de donantes humanos sanos. Tras tres días con 100 nM de insulina, la estimulación aguda posterior produjo una menor absorción de glucosa y menores fosforilaciones de IRS-1 en Tyr612 y de AKT en Ser473. IRS-1 es una proteína adaptadora que transmite al resto de la célula la señal iniciada por el receptor. Este modelo independiente confirma, por tanto, la secuencia funcional descrita en el libro, desde la exposición prolongada a la insulina hasta la menor respuesta de IRS-1, AKT y del transporte de glucosa. La limitación es que se trata de células cultivadas, con una concentración insulínica elevada y sin la interacción con el hígado, el tejido adiposo, el sistema inmunitario o la actividad física [2].Un experimento previo en mioblastos humanos cultivados durante tres semanas con insulina alta proporcionó una confirmación adicional de la desensibilización. Tras una breve nueva estimulación insulínica, la fosforilación del receptor, IRS-1, la actividad de PI3K y la fosforilación de AKT aumentaron únicamente en las células cultivadas con insulina baja; en las células expuestas crónicamente a insulina elevada, dichos incrementos no aparecieron. Asimismo, el transporte de glucosa aumentó tras el estímulo agudo solo en el grupo con insulina baja. Este estudio respalda el segmento de la narrativa que se refiere a la atenuación de la cascada receptor IRS-1 PI3K AKT y la consiguiente menor respuesta de la glucosa. A diferencia del estudio analizado, los niveles totales de receptor y de IRS-1 no difirieron entre condiciones: esto demuestra que la desensibilización puede desarrollarse incluso sin una disminución medible de la cantidad total de receptor [3].En conjunto, estos estudios independientes refuerzan un punto concreto: la exposición prolongada a la insulina puede reducir la respuesta a una estimulación posterior en el músculo o en las células musculares. La confirmación de la reducción específica de la expresión de *INSR* es más sólida en los modelos experimentales que en los estudios de intervención en humanos, mientras que en el ser humano la consecuencia funcional sobre la sensibilidad insulínica está documentada de forma más directa.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un resultado pertinente que impone prudencia proviene de un experimento en células C2C12 expuestas a insulina durante 72 horas. En las células tratadas durante el proceso de diferenciación, la fosforilación aguda de AKT en Ser473 y la absorción de glucosa inducida por la insulina disminuían. En los miotubos ya diferenciados, en cambio, la exposición crónica a la insulina no modificaba la fosforilación de AKT en Ser473, aunque reducía el ARN de GLUT4 y de hexocinasa II, dos componentes implicados en la utilización de la glucosa. El resultado no niega la

posibilidad de desensibilización, pero indica que el efecto sobre AKT depende del estadio celular, del protocolo y, probablemente, de la dosis y la duración del tratamiento [4].Esta diferencia es relevante porque el estudio analizado trató miotubos murinos ya diferenciados durante 16 horas y observó una reducción de la respuesta de AKT después de la fase sin suero. La heterogeneidad entre modelos no permite, por tanto, afirmar que cualquier exposición crónica a la insulina reduzca siempre AKT de la misma manera. Además, el estudio sobre mioblastos humanos expuestos a insulina elevada durante tres semanas documentó una desensibilización del transporte de glucosa y de la respuesta PI3K/AKT sin una reducción de los niveles totales del receptor de insulina [3].Las evidencias discordantes no se refieren al hecho general de que una elevada exposición insulínica pueda alterar la respuesta celular, sino al mecanismo dominante y a su reproducibilidad cuantitativa. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes que demuestren, en condiciones comparables, una mejora de la sensibilidad insulínica muscular causada por hiperinsulinemia persistente; 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 utilizadas para verificar la narrativa del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Transcriptómica humana, celular y animal	488 muestras humanas; miotubos C2C12; músculo de ratón	Insulina en ayunas inversamente asociada con INSR humano; la insulina crónica reduce Insr, INSR y la respuesta aguda de AKT en las células	confirmación directa	moderada
[1]	Intervención metabólica en humanos	15 jóvenes sanos sometidos a hiperinsulinemia euglucémica durante 72–96 horas	Reducción del 20–40% de la utilización de glucosa, sobre todo de la fracción no oxidativa	confirmación directa	moderada
[2]	Celular humano	Células musculares primarias de donantes sanos, 100 nM de insulina durante tres días	Reducción de la absorción de glucosa y de la fosforilación aguda de IRS-1 y AKT	confirmación directa	moderada
[3]	Celular humano	Mioblastos humanos cultivados durante tres semanas con insulina baja o alta	La insulina alta atenúa la respuesta aguda PI3K/AKT y el transporte de glucosa sin reducir las proteínas totales del receptor	confirmación indirecta	moderada

[4]	Celular murino	Mioblastos y miotubos C2C12 expuestos a insulina durante 72 horas	Reducción de AKT y de la absorción de glucosa en las células tratadas durante la diferenciación, pero no de la fosforilación de AKT en los miotubos ya diferenciados	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada sostiene de forma directa, en el modelo de miotubos murinos, que una exposición prolongada a la insulina puede reducir la expresión del receptor de insulina y atenuar la respuesta de la célula ante un estímulo posterior. La asociación inversa observada en el músculo humano hace que el resultado sea biológicamente relevante, pero no demuestra por sí sola causalidad en humanos.Las evidencias independientes confirman que la hiperinsulinemia sostenida puede disminuir la sensibilidad a la insulina y la utilización de glucosa incluso en personas sanas y en células musculares humanas. Por tanto, el panorama está bien respaldado en cuanto a la desensibilización funcional y moderadamente respaldado respecto a la reducción del receptor como mecanismo predominante. Sigue siendo necesaria una validación humana longitudinal que mida conjuntamente la insulina, el receptor, la señalización muscular y las consecuencias metabólicas a lo largo del tiempo.

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] **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] **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

[4] **The effect of chronic high insulin exposure upon metabolic and myogenic markers in C2C12 skeletal muscle cells and myotubes**
Turner et al., 2018
Journal of Cellular Biochemistry
DOI: https://doi.org/10.1002/jcb.26748