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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Caratterizzazione della resistenza insulinica indotta dall'iperinsulinemia nelle cellule muscolari scheletriche umane - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se un'esposizione prolungata all'insulina possa rendere meno reattive all'ormone cellule muscolari umane coltivate in laboratorio. Cellule muscolari differenziate ottenute da donatori sani sono state esposte a insulina per tre giorni e poi sottoposte a una nuova stimolazione acuta. Rispetto alle cellule non pretrattate, hanno mostrato un minore assorbimento di glucosio indotto dall'insulina e una minore attivazione di IRS-1 e AKT, due snodi della trasmissione del segnale insulinico.Nel paragrafo 3.5 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce a sostenere l'idea che l'iperinsulinemia prolungata possa partecipare direttamente alla desensibilizzazione del muscolo, senza riprodurre necessariamente tutte le alterazioni infiammatorie e lipidiche del diabete. Studi sperimentali nell'uomo, cellule umane e analisi trascrittomiche convergono su questa possibilità. Tuttavia, la forza delle risposte cambia secondo modello cellulare, durata e concentrazione dell'insulina: il quadro è ben sostenuto sul piano meccanicistico e moderatamente sostenuto nell'uomo, ma non dimostra da solo una sequenza causale universale nelle persone.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 16, 2026
Updated: November 16, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24293918

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se un'esposizione continua a concentrazioni elevate di insulina possa ridurre la risposta successiva dell'insulina nelle cellule del muscolo scheletrico umano. L'ipotesi valutata era quindi specifica: l'eccesso persistente dell'ormone potrebbe rendere la cellula meno capace di captare glucosio quando riceve una nuova stimolazione.Questa domanda è pertinente al paragrafo 3.5 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, perché riguarda il segmento muscolare della catena proposta nel libro: esposizione prolungata all'insulina minore trasmissione del segnale insulinico minore ingresso del glucosio nella cellula.Lo studio può dimostrare un effetto diretto dell'insulina nel modello cellulare utilizzato, poiché le cellule sono state confrontate con e senza pretrattamento insulinico. Non può però stabilire quanto spesso questo meccanismo avvenga nell'organismo umano, quale sia la concentrazione di insulina più rilevante nella vita quotidiana, né dimostrare che esso sia l'unica causa dell'insulino-resistenza nel diabete.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Si tratta di uno studio sperimentale *in vitro*, cioè condotto su cellule e non su persone sottoposte a trattamento. Gli autori hanno utilizzato cellule derivate da muscolo scheletrico umano provenienti da donatori sani, fatte differenziare in cellule muscolari mature. La numerosità dei donatori e i relativi criteri di inclusione ed esclusione non sono riportati nel materiale disponibile, che consiste nel solo abstract.Le cellule sono state coltivate per tre giorni con oppure senza insulina alla concentrazione di 100 nanomolari. Dopo questo periodo hanno ricevuto una stimolazione insulinica acuta. Gli esiti misurati comprendevano la captazione del glucosio, cioè l'ingresso dello zucchero nelle cellule; la fosforilazione di IRS-1 in Tyr612 e di AKT in Ser473, modifiche chimiche che segnalano l'attivazione di passaggi della via insulinica; e l'espressione di geni e proteine coinvolti nel trasporto del glucosio, nel metabolismo, nell'infiammazione, nel metabolismo lipidico e nella funzione mitocondriale.Le procedure dettagliate di laboratorio, la numerosità delle repliche, il metodo statistico, i valori di significatività, gli intervalli di confidenza e gli esiti quantitativi completi non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In termini semplici, le cellule esposte a insulina per tre giorni hanno risposto meno bene a una successiva dose acuta dello stesso ormone. La captazione di glucosio stimolata dall'insulina è risultata ridotta rispetto alle cellule non sottoposte a esposizione prolungata. L'abstract non riporta l'entità numerica della riduzione né il valore P.La minore risposta funzionale è stata accompagnata da un indebolimento della segnalazione cellulare. Dopo la stimolazione acuta, la fosforilazione di IRS-1 su Tyr612 e quella di AKT su Ser473 erano attenuate. IRS-1 è una proteina che riceve e trasmette il segnale dal recettore dell'insulina; AKT è un passaggio successivo che contribuisce, fra l'altro, a favorire l'utilizzo del glucosio. Il risultato indica quindi una riduzione della risposta lungo questa parte della cascata, non soltanto una variazione isolata di un gene.Il trasportatore GLUT1, una proteina che può facilitare l'ingresso basale del glucosio, è aumentato sia come RNA messaggero sia come proteina. GLUT4, il trasportatore maggiormente coinvolto nella risposta insulinica del muscolo, non è invece risultato modificato nel materiale riportato. Sono diminuiti anche l'RNA messaggero di PDK4, un regolatore del metabolismo energetico, e di TNF-a, una molecola associata alla risposta infiammatoria. Non sono state osservate modificazioni nei marcatori lipidici SREBP1 e CD36 né nel marcatore mitocondriale UCP3.Il punto più rilevante per il libro è dunque direzionale e coerente: l'esposizione prolungata all'insulina ha ridotto la captazione di glucosio indotta dall'insulina e ha attenuato IRS-1 e AKT, senza accompagnarsi, nel modello studiato, a un aumento di TNF-a o a cambiamenti nei marcatori lipidici e mitocondriali selezionati.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del risultato è che una cellula muscolare sottoposta a una stimolazione insulinica continua può diventare meno pronta a rispondere a un nuovo segnale. In una semplificazione utile, è come se un sistema mantenuto costantemente acceso riducesse la propria capacità di aumentare

ulteriormente l'attività quando riceve un'altra richiesta.Il segmento documentato dallo studio è: iperinsulinemia sperimentale prolungata minore fosforilazione di IRS-1 e AKT dopo stimolazione acuta minore captazione di glucosio stimolata dall'insulina. Questo passaggio corrisponde direttamente alla frase del libro relativa alle cellule muscolari umane coltivate *in vitro*.La riduzione di TNF-a non prova che l'infiammazione non abbia importanza nell'insulino-resistenza umana. Indica invece che, in questo modello e nelle condizioni osservate, la ridotta risposta insulinica è comparsa senza un aumento di quel marcatore infiammatorio e senza modifiche rilevate in alcuni geni lipidici e mitocondriali. L'interpretazione secondo cui l'insulina da sola sia stata sufficiente a indurre una forma cellulare di resistenza insulinica è ragionevole nel modello sperimentale, ma non equivale alla dimostrazione dell'intera fisiopatologia del diabete.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La conferma più diretta nell'uomo deriva da uno studio sperimentale su 15 giovani sani. Un aumento fisiologico e prolungato dell'insulina, mantenendo normale la glicemia, per 72–96 ore ha ridotto la sensibilità insulinica. Il difetto ha riguardato soprattutto l'utilizzazione non ossidativa del glucosio, che riflette in larga parte la sintesi di glicogeno nel muscolo. Questo dato conferma il passaggio generale della narrazione secondo cui l'iperinsulinemia può contribuire direttamente alla resistenza insulinica anche prima di alterazioni conclamate della glicemia [1]. Il limite è la piccola numerosità e la breve durata dell'esposizione sperimentale.Un secondo studio su 20 adulti sani ha approfondito lo stesso fenomeno con clamp euglicemico, una tecnica che mantiene la glicemia stabile mentre misura la risposta all'insulina, e biopsie muscolari. Dopo 24 o 72 ore di iperinsulinemia fisiologica, l'insulina ha aumentato meno la captazione totale di glucosio, la quota destinata alla sintesi di glicogeno e l'attività della glicogeno-sintasi, l'enzima che costruisce le riserve muscolari di glucosio. La riduzione della quota non ossidativa è stata del 34% dopo 24 ore e del 58% dopo 72 ore. Questa evidenza collega l'effetto sistemico osservato nell'uomo alla funzione del muscolo, ma non misura direttamente IRS-1 o AKT [2].Un esperimento indipendente in mioblasti umani, cellule precursori del muscolo, ha riscontrato un quadro funzionalmente coerente. Dopo tre settimane con alta insulina, una nuova stimolazione acuta aumentava il trasporto di glucosio soltanto nelle cellule coltivate a bassa insulina. Nelle cellule esposte ad alta insulina, la nuova stimolazione non aumentava in modo significativo la fosforilazione di IRS-1, l'attività di PI3K e la fosforilazione di AKT. PI3K è un enzima che collega IRS-1 ad AKT nella via che favorisce l'utilizzo del glucosio. Lo studio conferma quindi la desensibilizzazione a valle della stimolazione insulinica in cellule umane, pur usando durata e concentrazioni diverse da quelle della pubblicazione analizzata [3].Un lavoro che ha combinato dati umani, esperimenti cellulari e modelli murini ha aggiunto un possibile passaggio a monte. In una metanalisi trascrittomica di oltre 450 campioni di muscolo scheletrico umano, insulina a digiuno più alta era associata a minore espressione dell'RNA messaggero di *INSR*, il gene del recettore dell'insulina. L'associazione umana non prova causalità; tuttavia, nei miotubi murini l'esposizione prolungata a insulina ha ridotto il gene *Insr*, il recettore sulla superficie cellulare e la quantità totale di recettore, attenuando la segnalazione acuta di AKT. Il risultato completa la narrazione mostrando una possibile ulteriore sede di desensibilizzazione, ma il nesso causale diretto deriva soprattutto dalle cellule e dagli animali [4].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato pertinente ma non pienamente sovrapponibile proviene da un esperimento su cellule murine C2C12. L'esposizione cronica a insulina durante la differenziazione ha ridotto la fosforilazione acuta di AKT e la captazione di glucosio stimolata dall'insulina. Tuttavia, nei miotubi già differenziati la stessa esposizione cronica non ha modificato la fosforilazione di AKT, pur riducendo l'espressione di alcuni geni metabolici, inclusi GLUT4 e l'esochinasi II [5].Questa evidenza non nega il risultato dello studio analizzato, ma mostra che l'effetto dell'insulina persistente dipende dal tipo cellulare, dallo stadio di maturazione, dalla specie e dalle condizioni sperimentali. In particolare, una riduzione della segnalazione di AKT non può essere considerata inevitabile in ogni modello di muscolo esposto a insulina elevata. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti

negli studi sull'uomo qui selezionati; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti e riassume il livello al quale ciascuna contribuisce alla narrazione del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare in vitro	Cellule muscolari scheletriche umane da donatori sani	Tre giorni di insulina hanno ridotto captazione di glucosio e fosforilazione acuta di IRS-1 e AKT.	conferma diretta	moderata
[1]	Sperimentale nell'uomo	15 giovani sani	72–96 ore di iperinsulinemia fisiologica hanno ridotto la sensibilità insulinica, soprattutto la sintesi di glicogeno.	conferma diretta	moderata
[2]	Sperimentale nell'uomo	20 adulti sani	24–72 ore di iperinsulinemia hanno ridotto l'attivazione della glicogeno-sintasi e il metabolismo non ossidativo del glucosio.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare	Mioblasti umani coltivati per tre settimane	L'alta insulina ha impedito l'aumento acuto di segnalazione IRS-1/PI3K/AKT e del trasporto di glucosio.	conferma diretta	moderata
[4]	Metanalisi trascrittomica, cellulare e animale	Oltre 450 campioni di muscolo umano; miotubi e topi	Insulina a digiuno più alta era associata a minore INSR; l'insulina prolungata riduceva il recettore e attenuava AKT nei modelli sperimentali.	conferma indiretta	moderata

[5]	Cellulare	Cellule murine C2C12 in differenziazione o miotubi	L'effetto su AKT era presente durante la differenziazione ma non nei miotubi già maturi.	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che l'esposizione prolungata all'insulina può indurre una risposta insulinica ridotta nelle cellule muscolari umane, con minore attivazione di IRS-1 e AKT e minore captazione di glucosio. Questa osservazione è coerente con esperimenti nell'uomo che mostrano una ridotta utilizzazione del glucosio e una minore sintesi di glicogeno dopo iperinsulinemia fisiologica mantenuta.La narrazione del libro risulta quindi ben sostenuta per il concetto di un possibile circuito di autoamplificazione tra iperinsulinemia e insulino-resistenza. La conferma è più forte per la risposta muscolare e metabolica generale, mentre alcuni dettagli molecolari e l'assenza di un ambiente infiammatorio o lipotossico rimangono specifici del modello cellulare. Non ne deriva una spiegazione unica del diabete né un'indicazione terapeutica diretta.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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] **Physiological hyperinsulinemia impairs insulin-stimulated glycogen synthase activity and glycogen synthesis**
Iozzo et al., 2001
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E712

[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] **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

[5] **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