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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'iperinsulinismo cronico induce una riduzione della trasduzione del segnale post-recettoriale dell'insulina nelle cellule Hep G2 - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Questo articolo analizza uno studio cellulare che ha valutato se un'esposizione prolungata all'insulina possa ridurre la risposta a una successiva stimolazione con lo stesso ormone. Nelle cellule epatiche Hep G2, derivate da un tumore del fegato umano, sedici ore di trattamento con insulina hanno ridotto la quantità del recettore dell'insulina e, soprattutto, la sua attivazione. Si sono ridotte anche l'attivazione di IRS-1 e l'associazione tra IRS-1 e PI3K, passaggi iniziali necessari perché il segnale insulinico proceda all'interno della cellula.Il lavoro contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui l'iperinsulinemia può compromettere contemporaneamente il recettore, IRS-1 e il reclutamento di PI3K. Studi indipendenti confermano che l'esposizione persistente all'insulina può attenuare l'autofosforilazione del recettore, ridurre segnali a valle e diminuire la captazione di glucosio in cellule muscolari umane. Esperimenti nell'uomo indicano inoltre una riduzione della sensibilità insulinica dopo iperinsulinemia mantenuta per giorni. Tuttavia, il modello Hep G2 non è un fegato sano e non dimostra da solo che lo stesso meccanismo avvenga identicamente in tutti i tessuti o nelle persone. La conferma complessiva è moderata.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306694

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 l'esposizione acuta e quella cronica all'insulina producessero effetti diversi sui primi passaggi della segnalazione insulinica in cellule Hep G2. In condizioni normali, l'insulina si lega al suo recettore sulla superficie cellulare. Il recettore si attiva mediante autofosforilazione, cioè aggiunge gruppi fosfato a sé stesso, e trasferisce poi il segnale a IRS-1 (substrato del recettore dell'insulina 1), una proteina che aiuta a reclutare PI3K (fosfatidilinositolo 3-chinasi), enzima coinvolto nella trasmissione del segnale metabolico.L'ipotesi era che un'esposizione prolungata a concentrazioni elevate di insulina rendesse questa cascata meno reattiva ad una nuova stimolazione. Questo è il motivo della pertinenza con il paragrafo 3.5: la pubblicazione non valuta direttamente l'insulino-resistenza clinica né la glicemia nelle persone, ma documenta un possibile segmento cellulare della desensibilizzazione. Poiché Hep G2 è una linea cellulare tumorale epatica coltivata in laboratorio, lo studio può mostrare modificazioni molecolari in quel modello, ma non può stabilire da solo quanto esse siano presenti nel fegato sano, nel muscolo o nell'intero organismo umano.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Gli autori hanno utilizzato cellule Hep G2 coltivate in terreno privo di siero. Le cellule sono state incubate per 16 ore in assenza di insulina oppure con differenti concentrazioni di insulina comprese tra 1 e 100 nmol/L. Al termine del trattamento cronico, le cellule sono state sottoposte ad una nuova stimolazione acuta con 100 nmol/L di insulina per un minuto.La quantità totale della subunità beta del recettore dell'insulina, di IRS-1 e della subunità p85 di PI3K è stata misurata con Western immunoblot, tecnica che rileva specifiche proteine in un campione cellulare. La fosforilazione del recettore e di IRS-1, insieme all'interazione tra IRS-1 e PI3K, è stata valutata mediante immunoprecipitazione, procedura che permette di isolare una proteina e le molecole a essa associate. Il numero di repliche sperimentali, i criteri di esclusione, le procedure statistiche dettagliate e i valori completi delle analisi non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

La stimolazione acuta di un minuto ha attivato rapidamente il recettore dell'insulina e IRS-1: entrambi hanno mostrato un aumento della fosforilazione su tirosina, modifica chimica necessaria per trasmettere il segnale. Questa attivazione è stata accompagnata dall'associazione fra IRS-1 e PI3K, coerente con l'avvio della cascata insulinica.Dopo 16 ore di trattamento cronico con insulina, la quantità della subunità beta del recettore è diminuita in modo dipendente dalla dose: concentrazioni maggiori di insulina sono state associate ad una minore quantità di recettore. La quantità totale di IRS-1 si è ridotta solo lievemente. L'effetto funzionale è stato però più netto: dopo trattamento con 100 nmol/L di insulina, la fosforilazione del recettore è scesa fino al 22% del livello di controllo e quella di IRS-1 fino al 15% del controllo; entrambe le differenze erano statisticamente significative, con $P < 0{,}01$.In termini semplici, le cellule non avevano soltanto meno recettore: il recettore e IRS-1 rimasti rispondevano molto meno alla nuova esposizione all'insulina. Anche l'associazione fra IRS-1 e PI3K è diminuita del 66% rispetto al controllo, con $P < 0{,}01$. La quantità totale di PI3K non è invece cambiata in modo significativo. Il risultato indica quindi una riduzione del reclutamento di PI3K nel complesso di segnalazione, non una diminuzione della disponibilità complessiva dell'enzima.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che un segnale insulinico continuativo può rendere meno efficace la risposta cellulare a una successiva dose di insulina. In questo modello, la catena compromessa è iniziale: recettore dell'insulina IRS-1 reclutamento di PI3K. Se questi passaggi funzionano meno, i segnali metabolici successivi possono essere attenuati.Il segmento specificamente documentato dalla pubblicazione è la riduzione dell'attivazione del recettore, della fosforilazione di IRS-1 e dell'associazione IRS-1-PI3K dopo esposizione cronica all'insulina. L'interpretazione degli autori, secondo cui queste modificazioni contribuiscono alla resistenza insulinica, è biologicamente plausibile ma resta un'inferenza: lo studio non ha misurato direttamente la produzione epatica di glucosio, la sintesi di

glicogeno o la sensibilità insulinica nell'uomo.Il risultato sostiene quindi la narrazione del libro a livello meccanicistico. Non dimostra che l'iperinsulinemia sia sempre la causa iniziale dell'insulino-resistenza, perché nella vita reale insulina elevata, aumento della glicemia, lipidi in eccesso, infiammazione e predisposizione individuale possono coesistere e influenzarsi reciprocamente.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta del primo tratto della catena proviene da Catalano e colleghi. In un modello cellulare sottoposto a esposizione cronica all'insulina, una successiva stimolazione ha prodotto una minore autofosforilazione del recettore dell'insulina. Dopo rimozione dell'ormone, l'alterazione appariva reversibile, ma si ripresentava rapidamente con una nuova esposizione. Lo studio conferma quindi che la desensibilizzazione può iniziare dal recettore stesso; il limite è l'uso di cellule coltivate, che non riproducono la complessità metabolica dell'organismo [1].Turner e colleghi hanno esaminato cellule muscolari primarie ottenute da donatori umani sani e differenziate in coltura. Dopo tre giorni con 100 nmol/L di insulina, la successiva stimolazione acuta ha determinato una minore captazione di glucosio ed una minore fosforilazione di IRS-1 e AKT (proteina che trasmette a valle molti effetti metabolici dell'insulina). Questo conferma, in un tessuto diverso e più vicino al muscolo umano, che l'esposizione prolungata può attenuare la risposta del segnale insulinico e la funzione finale di assorbimento del glucosio. Rimane comunque uno studio in vitro [2].Cen e colleghi hanno aggiunto un livello ulteriore di evidenza. In una metanalisi trascrittomica di 488 campioni di muscolo scheletrico umano, concentrazioni più elevate di insulina a digiuno erano associate ad una minore espressione dell'RNA messaggero di INSR, il gene del recettore dell'insulina. Negli esperimenti su miotubi murini, l'esposizione prolungata all'insulina ha ridotto l'espressione di Insr, la quantità del recettore totale e di superficie, oltre ad attenuare la segnalazione di AKT e la captazione di glucosio. La parte umana è osservazionale e non dimostra causalità; quella sperimentale dimostra invece causalità nel modello murino, non nell'uomo [3].La rilevanza fisiologica della narrazione è sostenuta anche da un esperimento controllato in 15 giovani adulti sani. Del Prato e colleghi hanno mantenuto per 72–96 ore un'iperinsulinemia di entità fisiologica, con glicemia normale oppure lievemente elevata. L'iperinsulinemia euglicemica ha ridotto la sensibilità insulinica e il difetto ha riguardato soprattutto il metabolismo non ossidativo del glucosio, cioè la via che comprende principalmente la sintesi di glicogeno. Questo studio non ha misurato il recettore, IRS-1 o PI3K nel fegato; conferma però, direttamente nell'uomo, che l'esposizione persistente all'insulina può ridurre l'efficacia metabolica dell'ormone [4].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.Le principali cautele derivano dall'eterogeneità dei modelli. La risposta all'insulina dipende dal tessuto, dalla durata dell'esposizione, dalla concentrazione dell'ormone, dalla glicemia e dalla presenza di lipidi o infiammazione. Inoltre, il fegato risponde all'insulina in modo diverso dal muscolo scheletrico, mentre le cellule Hep G2 sono cellule tumorali e non epatociti umani normali. Per queste ragioni, la convergenza degli studi sostiene l'esistenza di un meccanismo di desensibilizzazione, ma non autorizza a trasferire automaticamente ogni variazione molecolare osservata in coltura alla fisiologia clinica di tutte le persone.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il dato molecolare ottenuto nello studio originale dalle conferme indipendenti ottenute in modelli cellulari, tessuto muscolare umano e persone sane.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare	Cellule Hep G2 umane	Dopo 16 ore di insulina: riduzione del recettore, fosforilazione del recettore al 22% e di IRS-1 al 15% del controllo; associazione IRS-1-PI3K ridotta del 66%.	conferma diretta	preliminare
[1]	Cellulare	Modello cellulare con recettore dell'insulina	L'esposizione cronica all'insulina ha ridotto l'autofosforilazione del recettore dopo una nuova stimolazione.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Cellule muscolari primarie da donatori umani sani	Tre giorni di insulina hanno ridotto captazione di glucosio e fosforilazione di IRS-1 e AKT.	conferma indiretta	moderata
[3]	Osservazionale e cellulare	488 campioni muscolari umani; miotubi murini	Insulina a digiuno più alta associata a minore INSR; insulina cronica ha ridotto recettore, segnalazione AKT e captazione di glucosio nei miotubi.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Sperimentazione fisiologica sull'uomo	15 giovani adulti sani	Iperinsulinemia fisiologica per 72–96 ore ha ridotto la sensibilità insulinica, soprattutto il metabolismo non ossidativo del glucosio.	conferma indiretta	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro, nel modello Hep G2, che l'esposizione cronica all'insulina può attenuare tre passaggi precoci della segnalazione insulinica: recettore, IRS-1 e reclutamento di PI3K. Le evidenze indipendenti sono coerenti con una desensibilizzazione indotta dall'esposizione persistente all'ormone e includono dati cellulari, muscolari e fisiologici nell'uomo.La narrazione secondo cui iperinsulinemia e insulino-resistenza possono rafforzarsi reciprocamente è quindi moderatamente sostenuta. Rimane necessario distinguere il meccanismo cellulare dalla sua rilevanza clinica individuale: non tutti i tessuti rispondono nello stesso modo e l'iperinsulinemia può essere sia una conseguenza sia un possibile fattore che contribuisce alla progressione dell'insulino-resistenza.

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] **Insulin Resistance Induced by Hyperinsulinemia Coincides with a Persistent Alteration at the Insulin Receptor Tyrosine Kinase Domain**
Catalano et al., 2014
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108693

[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] **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] **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