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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# Effetto dell'iperinsulinemia fisiologica sostenuta e dell'iperglicemia sulla secrezione insulinica e sulla sensibilità all'insulina nell'uomo - Revisione delle prove

**Dr.ssa M. Bitonti**[1]

1 Biologa, Italy

## 1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se un aumento fisiologico ma prolungato dell'insulina nel sangue possa modificare la risposta dell'organismo all'ormone in giovani adulti sani. In 15 partecipanti, infusioni di insulina o glucosio della durata di 72–96 ore sono state seguite da clamp metabolici, tecniche sperimentali che consentono di misurare quanto glucosio l'organismo utilizza quando l'insulina è mantenuta a livelli controllati.Durante l'iperinsulinemia con glicemia normale, l'utilizzazione sistemica del glucosio è diminuita del 20–40%, soprattutto per una riduzione della quota destinata alla sintesi di glicogeno. Il risultato contribuisce al passaggio de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui un eccesso persistente di insulina può partecipare al mantenimento dell'insulino-resistenza. Studi indipendenti nell'uomo hanno replicato il difetto della sintesi di glicogeno e studi cellulari hanno documentato un indebolimento dei segnali intracellulari dell'insulina. Tuttavia, un piccolo studio con iperglicemia e iperinsulinemia concomitanti ha osservato un aumento, non una riduzione, della sensibilità insulinica. Nel complesso, l'ipotesi è ben sostenuta sperimentalmente, ma la sua rilevanza clinica a lungo termine richiede prudenza.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

**Published:** November 18, 2026
**Updated:** November 18, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24339428

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 concentrazioni di insulina moderatamente elevate, ma mantenute per alcuni giorni, possano ridurre la sensibilità all'insulina anche in persone giovani e sane. L'ipotesi era importante perché l'iperinsulinemia, cioè una quantità di insulina nel sangue superiore a quella abituale rispetto alla glicemia, viene spesso interpretata come conseguenza compensatoria dell'insulino-resistenza. Lo studio ha verificato anche l'ipotesi inversa: l'esposizione persistente all'insulina può contribuire a produrre una minore risposta all'ormone.La pertinenza con il paragrafo 3.5 è precisa. La pubblicazione fornisce un esperimento nell'uomo nel quale l'insulina è stata aumentata artificialmente mantenendo normale la glicemia; dopo questa esposizione è diminuita la quantità di glucosio utilizzata sotto stimolo insulinico. Lo studio documenta quindi un segmento della narrazione del libro: iperinsulinemia prolungata  ridotta risposta periferica all'insulina.Non dimostra però che ogni persona con insulina elevata svilupperà insulino-resistenza, né stabilisce quali siano gli effetti dopo mesi o anni. Non dimostra direttamente neppure che il difetto sia localizzato nel muscolo, perché nel materiale disponibile non sono riportate biopsie muscolari. La prevalenza del difetto nella via non ossidativa rende comunque biologicamente plausibile un coinvolgimento del muscolo scheletrico, grande sede di deposito del glicogeno.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Lo studio ha coinvolto complessivamente 15 soggetti giovani sani. Questa informazione non è riportata nel materiale disponibile per ciascuno dei due protocolli, né sono riportati sesso, età media, indice di massa corporea, criteri di inclusione o di esclusione, periodo di reclutamento e modalità di assegnazione ai protocolli.Nel primo protocollo i partecipanti hanno ricevuto per 72–96 ore un'infusione di insulina che ha aumentato l'insulinemia di 72 pmol/L, mantenendo la glicemia normale. Nel secondo protocollo, un'infusione di glucosio ha aumentato la glicemia di 1,4 mmol/L e l'insulinemia di 78 pmol/L per 72 ore. Prima e dopo le infusioni sono stati eseguiti un clamp insulinico euglicemico a tre livelli di infusione di insulina e un clamp iperglicemico.Il clamp insulinico euglicemico mantiene la glicemia stabile mentre l'insulina viene infusa a velocità definite; la quantità di glucosio necessaria per evitare che la glicemia scenda permette di stimare la risposta dei tessuti all'insulina. Nel clamp iperglicemico la glicemia viene mantenuta a 6,9 mmol/L per valutare la secrezione insulinica indotta dal glucosio. Gli autori hanno inoltre distinto il glucosio ossidato per produrre energia da quello non ossidato, destinato soprattutto alla sintesi di glicogeno. Il metodo specifico utilizzato per questa distinzione non è riportato nel materiale disponibile.

## 4. RISULTATI

Dopo quattro giorni di iperinsulinemia con glicemia normale, lo smaltimento complessivo del glucosio nell'organismo è diminuito del 20–40% rispetto alla valutazione iniziale. In termini semplici, a parità di stimolo insulinico i tessuti hanno utilizzato meno glucosio. Il difetto è stato attribuito alla riduzione dello smaltimento non ossidativo del glucosio, cioè della quota impiegata soprattutto per costruire glicogeno, una riserva energetica. La riduzione di questa componente è risultata significativa in ogni fase del clamp insulinico, con $p<0,01$.L'insulina ha continuato a sopprimere la produzione di glucosio da parte del fegato. Ciò indica che, nelle condizioni sperimentali considerate, non è stata osservata una riduzione della risposta epatica all'insulina. L'alterazione rilevata riguardava quindi soprattutto la gestione periferica del glucosio. Dopo l'infusione di insulina, inoltre, la capacità dell'iperglicemia acuta di stimolare la secrezione di insulina si è ridotta significativamente. L'entità numerica di questa diminuzione non è riportata nel materiale disponibile.Nel protocollo con glucosio, nel quale erano elevati sia glicemia sia insulinemia, lo smaltimento complessivo del glucosio non è cambiato. Tuttavia, l'ossidazione del glucosio è aumentata, mentre lo smaltimento non ossidativo è diminuito del 25–39%, con $p<0,01$. In questo stesso protocollo, la risposta insulinica plasmatica a un successivo aumento acuto della glicemia è cresciuta di oltre due volte. Anche qui la soppressione della produzione epatica di glucosio da parte dell'insulina non è cambiata.Il risultato più coerente con i contenuti del libro è pertanto più mirato: l'esposizione prolungata a

insulina elevata è stata seguita da una minore azione insulinica sul deposito di glucosio sotto forma di glicogeno, senza un difetto misurabile nella soppressione epatica della produzione di glucosio.

## 5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che l'organismo può diventare meno efficiente nel conservare il glucosio come riserva quando è esposto per giorni a un eccesso di insulina, anche se la glicemia resta normale. Il glicogeno è la forma con cui il corpo accumula glucosio soprattutto nel muscolo e nel fegato; una riduzione della sua sintesi può contribuire a mantenere più glucosio in circolo dopo i pasti.Il dato non indica che l'insulina sia intrinsecamente dannosa o che l'iperinsulinemia sia l'unica causa dell'insulino-resistenza. Mostra invece una relazione causale sperimentale circoscritta: in soggetti sani, un aumento prolungato dell'insulina precede una riduzione misurabile della risposta insulinica. La presenza di un protocollo con glicemia mantenuta normale è essenziale, perché limita la possibilità di attribuire il risultato esclusivamente all'iperglicemia.La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove sostiene quindi la parte iniziale del circuito descritto nel libro: un aumento persistente dell'insulina può favorire la desensibilizzazione dei tessuti. Non documenta direttamente tutti i passaggi molecolari citati nel paragrafo, come la ridotta fosforilazione del recettore, di IRS-1 o di AKT. Né permette di concludere che il medesimo effetto sperimentale, osservato in pochi giorni, spieghi da solo lo sviluppo clinico del diabete di tipo 2.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma nell'uomo è arrivata da uno studio sperimentale precedente, nel quale una infusione di insulina per 20 ore, confrontata con soluzione salina, ha ridotto significativamente la sensibilità insulinica dopo la sospensione dell'infusione. Poiché gli autori hanno controllato la glicemia e valutato lo smaltimento del glucosio con clamp e modello minimo, il risultato conferma il passaggio secondo cui l'iperinsulinemia può precedere e favorire una ridotta risposta all'insulina. Il limite è che il campione e l'esposizione erano brevi e che la pubblicazione non stabilisce gli effetti a lungo termine [1].Un secondo studio sperimentale ha approfondito il passaggio specifico più rilevante per il paragrafo: la sintesi di glicogeno. Venti adulti sani hanno ricevuto un'infusione a basso dosaggio di insulina per 24 o 72 ore. Dopo l'esposizione, l'insulina ha aumentato meno efficacemente sia lo smaltimento non ossidativo del glucosio sia l'attività della glicogeno sintasi, l'enzima che permette di trasformare il glucosio in glicogeno. La riduzione dello smaltimento non ossidativo è stata del 34% dopo 24 ore e del 58% dopo 72 ore. Questa è una conferma diretta e biologicamente più dettagliata dell'alterazione descritta nello studio originale [2].Un modello cellulare ha fornito un possibile collegamento molecolare. Cellule muscolari primarie ottenute da donatori sani e mantenute per tre giorni con insulina hanno mostrato una riduzione dell'ingresso di glucosio dopo una nuova stimolazione insulinica. Si sono ridotte anche la fosforilazione di IRS-1 e di AKT, passaggi con cui il segnale dell'insulina viene trasmesso dalla superficie della cellula ai meccanismi che regolano l'uso del glucosio. Questo studio conferma a livello cellulare che l'esposizione prolungata all'insulina può indebolire la risposta a una successiva esposizione, ma non può sostituire la prova nell'organismo umano [3].Nel loro insieme, questi studi costruiscono una catena coerente: l'insulina persistentemente elevata può essere seguita da minore sensibilità insulinica nell'uomo; il difetto interessa in modo particolare la formazione di glicogeno; in cellule muscolari esposte cronicamente all'insulina si osserva anche un indebolimento di segnali intracellulari essenziali alla captazione del glucosio. Essi non dimostrano che questo circuito sia identico in tutti i tessuti o in tutte le persone con diabete.

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esistono dati che richiedono di non interpretare l'effetto dell'iperinsulinemia come uniforme. In un piccolo studio su sei uomini sani, 24 ore di infusione di glucosio hanno prodotto insieme lieve iperglicemia e iperinsulinemia. Invece di ridursi, l'indice di sensibilità insulinica è aumentato da 4,8 a 8,2 × 10–5 min–1·pmol–1, con $p<0,05$. Anche la risposta insulinica al glucosio è aumentata. Questo risultato è opposto a quello osservato dopo iperinsulinemia isolata [4].La divergenza è però interpretabile nel contesto sperimentale. Lo studio discordante ha combinato l'aumento di glucosio e insulina, ha avuto durata

inferiore e ha utilizzato un metodo diverso per stimare l'azione insulinica. Non confuta direttamente il risultato dello studio analizzato, nel quale la glicemia era mantenuta normale durante l'esposizione all'insulina. Mostra piuttosto che la risposta dipende dalla durata, dal livello di glicemia, dalla via sperimentale e dalla misura impiegata per valutare la sensibilità insulinica.Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti che replichino esattamente un'esposizione di 72–96 ore a iperinsulinemia fisiologica in condizioni euglicemiche e mostrino l'assenza del difetto periferico; 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 utilizzate per confermare o delimitare la narrazione del paragrafo.

### Quadro comparativo

| Riferimento | Tipo di studio | Popolazione o modello | Risultato principale | Direzione dell'evidenza | Forza dell'evidenza |
|---|---|---|---|---|---|
| Studio originale | Sperimentale fisiologico nell'uomo | 15 giovani soggetti sani | Dopo 72–96 ore di iperinsulinemia, lo smaltimento del glucosio è diminuito del 20–40%, soprattutto nella quota non ossidativa. | conferma diretta | moderata |
| [1] | Sperimentale fisiologico nell'uomo | Adulti sani; numerosità non riportata nel materiale consultato | Dopo 20 ore di infusione di insulina, la sensibilità insulinica è diminuita significativamente rispetto al basale e al controllo salino. | conferma diretta | moderata |
| [2] | Sperimentale fisiologico nell'uomo | 20 adulti sani | L'iperinsulinemia per 24–72 ore ha ridotto lo smaltimento non ossidativo del glucosio e l'attivazione della glicogeno sintasi. | conferma diretta | moderata |
| [3] | Cellulare | Cellule muscolari umane primarie da donatori sani | Tre giorni di esposizione all'insulina hanno ridotto captazione del glucosio e fosforilazione di IRS-1 e AKT dopo nuova stimolazione. | evidenza biologicamente coerente | preliminare |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| [4] | Sperimentale fisiologico nell'uomo | Sei uomini sani | Ventiquattro ore di iperglicemia e iperinsulinemia concomitanti hanno aumentato l'indice di sensibilità insulinica. | evidenza discordante | bassa |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che pochi giorni di iperinsulinemia fisiologica, mantenuta con glicemia normale, possono ridurre la risposta periferica all'insulina in giovani adulti sani. Il difetto osservato riguarda soprattutto il deposito del glucosio come glicogeno, mentre la risposta epatica misurata è rimasta preservata.Le conferme indipendenti nell'uomo rendono abbastanza ben sostenuta l'idea che l'iperinsulinemia possa contribuire, oltre che rispondere, all'insulino-resistenza. I dati cellulari rendono plausibile un indebolimento della segnalazione insulinica nel muscolo. Tuttavia, le prove non permettono di trasformare questo risultato in una spiegazione unica del diabete o in una conclusione terapeutica generale. Il meccanismo appare dipendente dalla durata dell'esposizione e dal contesto metabolico.

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. 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] **Metabolic Consequences of Prolonged Hyperinsulinemia in Humans: Evidence for Induction of Insulin Insensitivity**
Marangou et al., 1986
*Diabetes*
DOI: https://doi.org/10.2337/diab.35.12.1383

[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] **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

[4] **Short-term hyperglycemia and hyperinsulinemia improve insulin action but do not alter glucose action in normal humans**
Kahn et al., 1992
*American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.4.E518