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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Le analisi trascrittomiche del muscolo umano e murino identificano la riduzione dell'mRNA del recettore dell'insulina nella resistenza insulinica associata a iperinsulinemia - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se un'esposizione prolungata a concentrazioni elevate di insulina possa ridurre direttamente la risposta delle cellule muscolari all'ormone. Integrando dati trascrittomici di 488 campioni di muscolo scheletrico umano con esperimenti su miotubi murini C2C12 e osservazioni in topi, gli autori hanno rilevato un'associazione inversa tra insulina a digiuno ed espressione del gene INSR. Nelle cellule esposte per 16 ore all'insulina, INSR, la quantità totale del recettore e la quota esposta sulla superficie cellulare diminuivano; dopo una nuova stimolazione insulinica risultavano attenuati i segnali di AKT ed ERK e si riduceva la risposta dell'assorbimento di glucosio.La ricerca contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui l'eccesso persistente di insulina può riprogrammare componenti della propria via di segnalazione e favorire desensibilizzazione muscolare. Studi indipendenti nell'uomo e in cellule muscolari confermano che l'iperinsulinemia prolungata può ridurre la risposta insulinica e il trasporto di glucosio. Tuttavia, non tutti i modelli mostrano la stessa riduzione di AKT o del recettore; il quadro è quindi fortemente coerente sul piano meccanicistico, ma non dimostra da solo che questo processo determini il diabete in ogni persona.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306162

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'iperinsulinemia, cioè una persistente esposizione a quantità elevate di insulina, possa contribuire direttamente alla resistenza insulinica del muscolo scheletrico invece di esserne soltanto una conseguenza. L'ipotesi era che l'insulina mantenuta elevata modifichi il programma di espressione dei geni della cellula muscolare, compreso *INSR*, il gene che fornisce le istruzioni per produrre il recettore dell'insulina.Il recettore dell'insulina è il primo elemento della comunicazione: riceve il segnale dell'ormone sulla superficie della cellula e avvia una sequenza che favorisce l'utilizzo del glucosio. In termini semplici, se i recettori disponibili diminuiscono, la cellula può avere meno capacità di percepire una nuova richiesta dell'insulina. Questo è il punto preciso per cui la pubblicazione è stata utilizzata nei paragrafi 3.5 e 14.9 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: documenta che un'esposizione cronica all'insulina può ridurre componenti iniziali della segnalazione insulinica nel muscolo e attenuare la risposta a una successiva stimolazione.Lo studio combina un'associazione osservata nel muscolo umano con esperimenti che consentono di testare un effetto diretto dell'insulina nelle cellule. La componente cellulare può sostenere una relazione causale nel modello sperimentale, perché le cellule differivano intenzionalmente per il trattamento insulinico. Le correlazioni nei campioni umani, invece, non dimostrano che l'insulina circolante sia l'unica causa della minore espressione di *INSR*: obesità, glicemia, composizione del muscolo, farmaci e altre condizioni metaboliche possono contribuire alla relazione osservata.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno condotto una metanalisi trascrittomica di tre dataset indipendenti di muscolo scheletrico umano, per un totale di 488 campioni. I dataset comprendevano persone sedentarie con indice di massa corporea elevato e/o ridotta tolleranza al glucosio, soggetti con tolleranza glucidica normale, prediabete o diabete di tipo 2, e un piccolo gruppo caso-controllo comprendente persone con diabete e grave resistenza insulinica trattate con insulina. L'espressione genica muscolare è stata correlata con l'insulina a digiuno; i valori di insulina sono stati trasformati matematicamente prima delle analisi e le analisi hanno corretto il rischio di risultati casuali dovuto al grande numero di geni esaminati.Per isolare l'effetto dell'insulina, sono stati utilizzati miotubi C2C12, cellule muscolari di topo differenziate in coltura. Le cellule sono state trattate per 16 ore con 0, 2 oppure 200 nM di insulina umana; 2 nM era una concentrazione elevata ma più vicina a condizioni fisiologiche sperimentali, mentre 200 nM era sovrafisiologica. Dopo il trattamento, alcune cellule sono state mantenute per sei ore senza siero e senza insulina, una procedura impiegata per osservare quanto le alterazioni potessero persistere dopo la rimozione dello stimolo.La risposta insulinica è stata misurata valutando la fosforilazione di AKT e di ERK1/2. La fosforilazione è l'aggiunta di un gruppo fosfato a una proteina, una modifica che può attivarne o modificarne la funzione. AKT è un nodo importante del segnale che favorisce l'ingresso e l'utilizzo del glucosio; ERK1/2 partecipa ad altri rami della risposta cellulare. Sono stati inoltre misurati l'assorbimento del glucosio mediante 2-deossi-glucosio marcato, il contenuto di glicogeno, l'RNA messaggero di *Insr*, la quantità totale e di superficie del recettore, e il profilo complessivo dei geni mediante sequenziamento dell'RNA.Gli esperimenti di sequenziamento dell'RNA includevano quattro gruppi, con cinque repliche biologiche per gruppo: cellule con o senza 200 nM di insulina, analizzate prima oppure dopo la fase senza siero. Nei topi, gli autori hanno esaminato lisati del muscolo gastrocnemio e hanno correlato la quantità di recettore insulinico con insulina a digiuno, glicemia e peso corporeo. Dopo esclusioni tecniche e dati mancanti, le analisi per sottogruppo comprendevano da 7 a 11 animali. Il materiale disponibile non riporta una dimensione campionaria unica per tutte le misurazioni cellulari, ma indica generalmente da tre a dieci repliche biologiche secondo l'esperimento.

4. RISULTATI

Il dato umano più pertinente alla narrazione del libro è stato l'andamento inverso tra insulina a digiuno ed espressione di *INSR* nel muscolo scheletrico. In tutti e tre i dataset, all'aumentare dell'insulina a digiuno diminuiva l'RNA messaggero di *INSR*. La relazione è stata osservata anche nel sottogruppo con tolleranza

glucidica normale del dataset FUSION. Questo risultato indica coerenza tra diversi campioni umani, ma rimane un'associazione e non stabilisce il verso causale nell'uomo.Nel modello cellulare, 16 ore di esposizione a insulina elevata hanno indotto una risposta meno efficace a una successiva stimolazione acuta. Dopo il periodo senza siero, la fosforilazione acuta di AKT nei siti Thr308 e Ser473 e quella di ERK1/2 risultavano ridotte in modo dipendente dalla dose del trattamento cronico. Il significato pratico è che i miotubi precedentemente esposti a molta insulina trasmettevano meno bene un nuovo segnale insulinico. Con 200 nM di insulina cronica, l'assorbimento basale di glucosio aumentava, ma l'aumento proporzionale provocato da una nuova esposizione all'insulina diminuiva. La sintesi di glicogeno mostrava ampia variabilità e non differiva in modo statisticamente significativo tra gruppi.La quantità di *Insr* RNA diminuiva in modo marcato sia per l'isoforma A sia per l'isoforma B del recettore; la loro proporzione reciproca non cambiava. Dopo sei ore senza siero, l'espressione mostrava un recupero soltanto parziale. Coerentemente, la quantità totale di proteina INSR diminuiva con l'esposizione cronica a 2 e 200 nM di insulina e diminuiva anche la quantità assoluta di recettore disponibile sulla superficie cellulare. La fase senza siero migliorava solo lievemente la riduzione del recettore nel gruppo trattato con 200 nM.Il lavoro non ha mostrato una perdita netta della capacità del singolo recettore residuo di autofosforilarsi. Dopo stimolazione acuta, il rapporto tra recettore fosforilato e recettore totale non era significativamente differente; tuttavia, poiché il numero totale dei recettori era minore, diminuiva il numero complessivo di eventi di fosforilazione per cellula. Anche l'internalizzazione del recettore, cioè il suo spostamento dalla superficie verso l'interno della cellula, non appariva drasticamente alterata. Gli autori interpretano quindi la minore abbondanza del recettore, insieme a modifiche di componenti posti dopo il recettore, come spiegazione più importante della ridotta risposta insulinica nel loro modello.Nel muscolo dei topi maschi, la quantità di INSR era inversamente correlata con l'insulina a digiuno sia con dieta povera sia con dieta ricca di grassi. Nei modelli multipli, insulina, glicemia e peso spiegavano circa il 95% della variabilità di INSR nel gruppo maschile con dieta povera di grassi e circa il 66% in quello con dieta ricca di grassi. Nelle femmine la relazione non è stata rilevata, anche perché i valori di insulina erano vicini al limite inferiore di misurazione. Questo dato limita la possibilità di generalizzare senza riserve l'associazione a entrambi i sessi e a tutti i contesti nutrizionali.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico centrale è che una stimolazione insulinica persistente può rendere la cellula muscolare meno pronta a rispondere a un nuovo segnale. Nel modello studiato, questo avviene almeno in parte perché la cellula produce meno RNA di *Insr* e, di conseguenza, possiede meno recettore insulinico totale e meno recettore sulla propria superficie. A valle del recettore, la successiva attivazione di AKT risulta attenuata e il trasporto di glucosio risponde meno all'insulina.La catena più direttamente documentata è: esposizione prolungata all'insulina riduzione della trascrizione di *Insr* riduzione della proteina INSR e dei recettori di superficie attenuazione della segnalazione acuta mediata da AKT e della risposta del trasporto di glucosio. Il sequenziamento dell'RNA ha inoltre indicato modifiche di geni appartenenti alle vie del recettore insulinico, di FOXO e del metabolismo del glucosio. FOXO1 è un fattore di trascrizione, cioè una proteina che contribuisce a regolare l'accensione o lo spegnimento dei geni. L'insulina aumentava la fosforilazione di FOXO1, una condizione associata a minore attività di questa proteina nel nucleo; il risultato è compatibile con una minore trascrizione di *Insr*, ma non prova che FOXO1 sia l'unico responsabile.Gli autori hanno identificato anche SIN3A come possibile regolatore negativo di *Insr*: ridurre sperimentalmente l'RNA di *Sin3a* aumentava l'RNA di *Insr*. Si tratta di un elemento meccanicistico interessante, ma ottenuto in cellule e non ancora dimostrato come determinante nell'uomo. Analogamente, la riduzione di *Insr* non esclude altri meccanismi, come degradazione del recettore, alterazioni di IRS-1, PI3K o AKT e contributi di lipidi, infiammazione, glicemia e composizione corporea.Per i paragrafi del libro, la pubblicazione non dimostra direttamente che l'attivazione cronica di mTOR sia la causa unica della riduzione di *INSR*. Il suo contributo specifico è documentare la desensibilizzazione funzionale associata a esposizione cronica all'insulina e il rimodellamento dell'espressione del recettore

insulinico. Il collegamento con la più ampia sequenza PI3K/AKT/mTOR rimane biologicamente plausibile, ma richiede studi mirati ai singoli nodi molecolari e non può essere attribuito interamente a questo lavoro.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma nell'uomo dell'idea generale secondo cui l'iperinsulinemia sostenuta può precedere e favorire una minore risposta insulinica deriva dallo studio di Del Prato e collaboratori. Quindici giovani sani sono stati sottoposti a protocolli di iperinsulinemia fisiologica mantenendo la glicemia normale mediante clamp euglicemico, una tecnica che consente di controllare la glicemia mentre si misura quanta glucosio l'organismo utilizza in risposta all'insulina. Dopo 72–96 ore, l'utilizzazione sistemica del glucosio diminuiva del 20–40%. Il difetto riguardava soprattutto la quota non ossidativa, cioè in larga parte la sintesi di glicogeno, mentre la soppressione della produzione epatica di glucosio rimaneva invariata. Questo studio non misura *INSR* nel muscolo, ma conferma direttamente nell'uomo il passaggio funzionale a valle della narrazione: insulina persistentemente elevata, anche senza iperglicemia, può ridurre la sensibilità insulinica [1].Turner e collaboratori hanno studiato cellule muscolari primarie derivate da donatori umani sani. Dopo tre giorni con 100 nM di insulina, la successiva stimolazione acuta produceva un minore assorbimento di glucosio e minori fosforilazioni di IRS-1 in Tyr612 e di AKT in Ser473. IRS-1 è una proteina adattatrice che trasmette al resto della cellula il segnale avviato dal recettore. Questo modello indipendente conferma quindi la sequenza funzionale descritta nel libro, dall'esposizione prolungata all'insulina alla minore risposta di IRS-1, AKT e del trasporto di glucosio. Il limite è che si tratta di cellule coltivate, con una concentrazione insulinica elevata e senza l'interazione con fegato, tessuto adiposo, sistema immunitario o attività fisica [2].Un precedente esperimento su mioblasti umani coltivati per tre settimane con insulina alta ha fornito una conferma ulteriore della desensibilizzazione. Dopo una breve nuova stimolazione insulinica, aumentavano fosforilazione del recettore, IRS-1, attività di PI3K e fosforilazione di AKT soltanto nelle cellule coltivate con insulina bassa; nelle cellule esposte cronicamente a insulina elevata tali incrementi non comparivano. Anche il trasporto di glucosio aumentava dopo stimolo acuto soltanto nel gruppo a bassa insulina. Questo studio sostiene il segmento della narrazione che riguarda l'attenuazione della cascata recettore IRS-1 PI3K AKT e la conseguente minore risposta del glucosio. Diversamente dallo studio analizzato, i livelli totali di recettore e di IRS-1 non differivano tra condizioni: ciò mostra che la desensibilizzazione può svilupparsi anche senza una diminuzione misurabile della quantità totale di recettore [3].Nel loro insieme, questi studi indipendenti rafforzano un punto circoscritto: l'esposizione prolungata all'insulina può ridurre la risposta a una stimolazione successiva nel muscolo o nelle cellule muscolari. La conferma della specifica riduzione dell'espressione di *INSR* è più forte nei modelli sperimentali rispetto agli studi umani di intervento, mentre nell'uomo la conseguenza funzionale sulla sensibilità insulinica è documentata in modo più diretto.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato pertinente che impone prudenza proviene da un esperimento su cellule C2C12 esposte a insulina per 72 ore. Nelle cellule trattate durante il processo di differenziazione, la fosforilazione acuta di AKT in Ser473 e l'assorbimento di glucosio indotto dall'insulina diminuivano. Nei miotubi già differenziati, invece, l'esposizione cronica all'insulina non modificava la fosforilazione di AKT in Ser473, pur riducendo l'RNA di GLUT4 e di esochinasi II, due componenti coinvolti nell'utilizzo del glucosio. Il risultato non nega la possibilità di desensibilizzazione, ma indica che l'effetto su AKT dipende dallo stadio cellulare, dal protocollo e probabilmente da dose e durata del trattamento [4].Questa differenza è rilevante perché lo studio analizzato ha trattato miotubi murini già differenziati per 16 ore e ha osservato una riduzione della risposta di AKT dopo la fase senza siero. L'eterogeneità tra modelli non consente quindi di affermare che qualsiasi esposizione cronica all'insulina riduca sempre AKT nello stesso modo. Inoltre, lo studio sui mioblasti umani esposti a insulina elevata per tre settimane ha documentato una desensibilizzazione del trasporto di glucosio e della risposta PI3K/AKT senza una riduzione dei livelli totali del recettore insulinico [3].Le evidenze discordanti non riguardano il fatto generale che un'elevata esposizione insulinica possa alterare la

risposta cellulare, ma il meccanismo dominante e la sua riproducibilità quantitativa. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti che dimostrino, in condizioni comparabili, un miglioramento della sensibilità insulinica muscolare causato da iperinsulinemia persistente; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle ricerche indipendenti utilizzate per verificare la narrazione del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Trascrittomica umana, cellulare e animale	488 campioni umani; miotubi C2C12; muscolo di topo	Insulina a digiuno inversamente associata a INSR umano; insulina cronica riduce Insr, INSR e risposta acuta di AKT nelle cellule	conferma diretta	moderata
[1]	Intervento metabolico nell'uomo	15 giovani sani sottoposti a iperinsulinemia euglicemica per 72–96 ore	Riduzione del 20–40% dell'utilizzazione del glucosio, soprattutto della quota non ossidativa	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare umano	Cellule muscolari primarie da donatori sani, 100 nM di insulina per tre giorni	Riduzione dell'assorbimento di glucosio e della fosforilazione acuta di IRS-1 e AKT	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare umano	Mioblasti umani coltivati per tre settimane con insulina bassa o alta	L'insulina alta attenua la risposta acuta PI3K/AKT e il trasporto di glucosio senza ridurre le proteine totali del recettore	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare murino	Mioblasti e miotubi C2C12 esposti a insulina per 72 ore	Riduzione di AKT e dell'assorbimento di glucosio nelle cellule trattate durante differenziazione, ma non della fosforilazione di AKT nei miotubi già differenziati	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo diretto, nel modello di miotubi murini, che una prolungata esposizione all'insulina può ridurre l'espressione del recettore insulinico e attenuare la risposta della cellula a uno stimolo successivo. L'associazione inversa osservata nel muscolo umano rende il risultato biologicamente rilevante, ma non dimostra da sola causalità nell'uomo.Le evidenze indipendenti confermano che l'iperinsulinemia sostenuta può diminuire la sensibilità insulinica e l'utilizzo del glucosio anche in persone sane e in cellule muscolari umane. Il quadro è quindi ben sostenuto per la desensibilizzazione funzionale e moderatamente sostenuto per la riduzione del recettore come meccanismo predominante. Rimane necessaria una validazione umana longitudinale che misuri insieme insulina, recettore, segnalazione muscolare e conseguenze metaboliche nel tempo.

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] **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