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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Iperinsulinemia e alterazioni del recettore insulinico nell'endotelio cerebrale

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio originale ha valutato se l'iperinsulinemia, cioè una persistente elevazione dell'insulina, alteri il comportamento del recettore dell'insulina nelle cellule che rivestono i piccoli vasi sanguigni del cervello. In microvasi ippocampali di topi alimentati con dieta ricca di grassi e in cellule endoteliali cerebrali murine e umane coltivate, l'esposizione a insulina elevata ha aumentato la quantità totale o di membrana del recettore, ma ne ha ridotto l'autofosforilazione, l'attivazione della proteina AKT e l'internalizzazione dopo stimolazione insulinica. L'inibitore di PTP1B ha migliorato questi segnali nelle cellule murine.La ricerca contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi dedicato alla possibilità che l'iperinsulinemia modifichi la funzione del recettore endoteliale cerebrale e, potenzialmente, l'ingresso dell'insulina nel cervello. Studi indipendenti mostrano che la dieta ricca di grassi e l'obesità possono ridurre la captazione o il trasporto dell'insulina attraverso la barriera emato-encefalica negli animali. Rimane tuttavia controverso se il recettore dell'insulina sia sempre indispensabile per il passaggio dell'ormone attraverso questa barriera. Nel complesso, la conferma è soprattutto meccanicistica e preclinica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437943

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 potesse modificare il modo in cui le cellule endoteliali microvascolari cerebrali espongono, attivano e portano all'interno della cellula il recettore dell'insulina. L'ipotesi era che un'esposizione prolungata all'ormone riducesse l'efficienza del segnale insulinico e dell'internalizzazione del recettore, anche attraverso l'azione di PTP1B (proteina tirosina-fosfatasi 1B, un enzima che può rimuovere gruppi fosfato e spegnere segnali cellulari).Questa domanda è pertinente al paragrafo 3.5 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi. Il libro descrive un caso nel quale il numero totale dei recettori può aumentare, mentre la loro funzione diminuisce: una quota maggiore resta sulla membrana cellulare, ma l'autofosforilazione e l'internalizzazione risultano ridotte. Lo studio analizzato documenta direttamente questo segmento cellulare della narrazione. Non può invece dimostrare, da solo, che tali alterazioni riducano il trasporto dell'insulina nel cervello vivente o causino resistenza insulinica cerebrale nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato tre modelli sperimentali. Il primo comprendeva tre coorti di cinque topi maschi C57BL/6 per gruppo, alimentati per sei settimane con dieta standard al 10% di calorie da grassi oppure con dieta ricca di grassi al 54%. I microvasi dell'ippocampo sono stati isolati dopo quattro ore di digiuno, riunendo il tessuto di cinque animali per campione. I microvasi sono stati poi esposti fuori dall'organismo a insulina o soluzione fisiologica per 15 minuti.Il secondo e il terzo modello erano colture cellulari: cellule endoteliali microvascolari cerebrali primarie di topo e una linea di cellule endoteliali microvascolari cerebrali umane immortalizzate. L'iperinsulinemia sperimentale è stata indotta per 12 ore con 20 nM di insulina nelle cellule murine e 5 nM in quelle umane. Dopo questa fase, le cellule sono state stimolate acutamente con insulina. In alcuni esperimenti le cellule murine hanno ricevuto Claramine, 10 µM per 30 minuti, un composto impiegato come inibitore selettivo di PTP1B.Le proteine sono state misurate con western blotting (tecnica che permette di confrontare la quantità e lo stato di attivazione di proteine specifiche). Sono stati analizzati il recettore dell'insulina, la sua fosforilazione sulle tirosine 1150/1151, IRS-1 fosforilato su serina e AKT fosforilata su serina 473. La fosforilazione è l'aggiunta di un piccolo gruppo chimico che, in questo contesto, contribuisce a trasmettere il segnale dell'insulina. L'internalizzazione del recettore è stata valutata marcando i recettori esposti sulla superficie con biotina e distinguendo successivamente la quota rimasta in membrana da quella entrata nella cellula. Le varianti di RNA del recettore IR-A e IR-B sono state analizzate con PCR quantitativa. I dati sono stati valutati principalmente con test t, analisi della varianza e confronti multipli; la soglia di significatività era P inferiore a 0,05.

4. RISULTATI

Nei microvasi ippocampali dei topi nutriti con dieta ricca di grassi, la quantità totale del recettore dell'insulina era maggiore del 117% ± 37% rispetto ai controlli con dieta standard (P = 0,0333). Tuttavia, dopo stimolazione con insulina, l'attivazione di AKT era inferiore: gli autori hanno quantificato una diminuzione del rapporto pAKT/AKT del 132% ± 34% rispetto ai microvasi dei controlli stimolati (P = 0,0176). In termini semplici, erano presenti più recettori, ma il segnale trasmesso dopo l'arrivo dell'insulina risultava più debole.Nelle cellule endoteliali cerebrali murine esposte per 12 ore a insulina elevata, il recettore totale aumentava del 263% ± 78% (P = 0,0028) e la fosforilazione in serina di IRS-1 aumentava del 281% ± 92% (P = 0,0067). La fosforilazione di IRS-1 in serina è comunemente associata a una minore efficienza della cascata insulinica. Nelle cellule umane immortalizzate, il recettore totale aumentava del 288% ± 135% (P = 0,0491) e la fosforilazione di IRS-1 aumentava del 171% ± 49% (P = 0,0044). Questi esperimenti mostrano che l'insulina elevata era sufficiente a indurre alterazioni simili in due modelli cellulari, ma non equivalgono a una dimostrazione nell'uomo.Nel modello murino, l'iperinsulinemia riduceva l'RNA della variante IR-A dell'89% ± 36% e riduceva il rapporto IR-A sul totale delle due varianti del 19% ± 7%. Non è stata osservata una differenza significativa per IR-B. Dopo stimolazione con insulina, le cellule condizionate dall'iperinsulinemia non mostravano una chiara internalizzazione del recettore ai tempi esaminati, mentre le cellule di controllo

internalizzavano una quota significativa a 15 e 30 minuti.La quota di recettore localizzata sulla membrana era maggiore del 384% ± 162% nelle cellule con iperinsulinemia (P = 0,0352). Nonostante questa maggiore presenza in superficie, dopo stimolazione insulinica la fosforilazione del recettore diminuiva del 117% ± 29% (P = 0,0011) e quella di AKT diminuiva del 106% ± 48% (P = 0,0492), secondo le quantificazioni normalizzate degli autori. Il significato biologico è coerente con recettori più numerosi ma meno capaci di avviare il proprio segnale e di entrare nella cellula.Con Claramine, nelle cellule murine iperinsulinemiche, i livelli di PTP1B diminuivano del 22% ± 6% (P = 0,0092). In parallelo aumentavano la fosforilazione del recettore del 35% ± 14% (P = 0,0452) e quella di AKT del 103% ± 46% (P = 0,0329). L'internalizzazione aumentava rispetto alle cellule iperinsulinemiche non trattate. Questo risultato sostiene l'ipotesi che PTP1B contribuisca alla ridotta segnalazione osservata nel modello, ma non dimostra che l'inibizione di PTP1B sia efficace o sicura nel cervello degli esseri umani.

5. INTERPRETAZIONE

Il risultato centrale è apparentemente controintuitivo ma biologicamente plausibile: avere più recettori dell'insulina non significa necessariamente rispondere meglio all'insulina. Un recettore deve infatti essere nella sede appropriata, legare l'ormone, autofosforilarsi e attivare proteine interne per trasmettere correttamente il messaggio. Nello studio analizzato, l'iperinsulinemia aumentava la quota di recettore esposta sulla membrana ma riduceva sia l'autofosforilazione sia il segnale verso AKT, una proteina coinvolta nella risposta metabolica e vascolare all'insulina.Il segmento della catena documentato direttamente è: esposizione cronica a insulina elevata minore fosforilazione del recettore e di AKT minore internalizzazione del recettore nelle cellule endoteliali cerebrali. I dati suggeriscono anche un contributo della variante IR-A e di PTP1B. Tuttavia, la relazione tra queste modifiche e il passaggio completo dell'insulina dalla circolazione al tessuto cerebrale rimane un'interpretazione ragionevole, non una misura diretta dello studio.Il limite principale è che i risultati funzionali più dettagliati derivano da colture cellulari e da piccoli gruppi sperimentali. Inoltre, i microvasi isolati dai topi contengono anche componenti diverse dall'endotelio, come periciti e terminazioni degli astrociti. Il modello di dieta ricca di grassi associa iperinsulinemia ad altri cambiamenti metabolici; perciò non consente di attribuire tutte le alterazioni osservate esclusivamente all'insulina elevata. Gli esperimenti cellulari isolano meglio il ruolo dell'insulina, ma non riproducono l'intera barriera emato-encefalica in un organismo vivente.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente pertinente proviene da un esperimento indipendente su cellule endoteliali cerebrali isolate di ratto e da un modello di barriera emato-encefalica in vitro. Gray e colleghi hanno osservato che, a concentrazioni fisiologiche, il recettore dell'insulina facilita l'ingresso dell'ormone nelle cellule endoteliali cerebrali attraverso un processo vescicolare. Nei ratti alimentati con dieta ricca di grassi per quattro settimane, la captazione di insulina da parte delle cellule endoteliali isolate diminuiva, senza una riduzione misurabile della quantità del recettore. Questo dato conferma direttamente l'idea centrale del paragrafo del libro: una dieta associata a obesità e resistenza insulinica può compromettere la funzione endoteliale e la captazione dell'insulina senza richiedere necessariamente una diminuzione numerica dei recettori [1]. Il limite è che la captazione cellulare non coincide automaticamente con il trasporto completo nel cervello.Un secondo studio animale ha esaminato il risultato a valle della catena: la quantità di insulina che raggiunge il liquido cerebrospinale dopo una somministrazione periferica. Nei ratti maschi con obesità indotta da 22 settimane di dieta ricca di grassi, l'insulina nel liquido cerebrospinale non aumentava dopo il bolo periferico, diversamente dai controlli magri. Il passaggio dalla dieta ricca di grassi a una dieta povera di grassi per otto settimane ripristinava l'incremento dell'insulina nel liquido cerebrospinale e la risposta comportamentale all'insulina somministrata centralmente [2]. Lo studio conferma quindi la direzione della narrazione, cioè una riduzione dell'accesso dell'insulina al sistema nervoso centrale nell'obesità, ma non identifica il singolo difetto molecolare descritto nello studio originale.Il coinvolgimento di PTP1B nella regolazione del recettore è supportato anche da un lavoro cellulare indipendente. In cellule CHO che esprimono il

recettore dell'insulina, l'inibizione selettiva di PTP1B o il suo silenziamento con piccoli RNA interferenti aumentavano in modo dipendente dalla dose la fosforilazione del recettore e la sua permanenza nel compartimento di riciclo endocitico, cioè la sede cellulare in cui i recettori internalizzati possono essere riutilizzati o riportati in superficie [3]. Questa evidenza è coerente con il recupero di fosforilazione e internalizzazione osservato con Claramine nello studio originale. È però una conferma meccanicistica generale, ottenuta in una linea cellulare non cerebrale e non in un organismo vivente.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esiste un'evidenza direttamente pertinente che limita l'interpretazione secondo cui l'internalizzazione mediata dal recettore dell'insulina sia necessariamente il passaggio obbligato per il trasporto dell'ormone attraverso la barriera emato-encefalica. In topi con riduzione endoteliale del recettore dell'insulina e in topi trattati con l'antagonista S961, Rhea e colleghi hanno rilevato una diminuzione del legame dell'insulina all'endotelio cerebrale, ma non una riduzione significativa della velocità di trasporto dell'insulina dal sangue al cervello [4].Questo risultato non contraddice le osservazioni cellulari dello studio analizzato sulla minore autofosforilazione e internalizzazione del recettore. Riduce però la certezza del passaggio successivo proposto nel libro: il difetto del recettore potrebbe contribuire alla disfunzione endoteliale e alla resistenza insulinica cerebrale, ma non prova da solo una riduzione del trasporto netto dell'insulina nel cervello. Gli autori dello studio discordante segnalano inoltre che la delezione endoteliale del recettore potrebbe non essere completa; ciononostante, l'uso parallelo dell'antagonista farmacologico rafforza la necessità di prudenza.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue l'evidenza cellulare dello studio originale dalle conferme indipendenti e dalla principale evidenza che limita l'ipotesi sul trasporto attraverso la barriera emato-encefalica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale e cellulare	Microvasi ippocampali di topo; cellule endoteliali cerebrali murine e umane	L'iperinsulinemia aumenta i recettori di membrana ma riduce autofosforilazione, AKT e internalizzazione; Claramine migliora i segnali cellulari.	conferma diretta	moderata
[1]	Animale e cellulare	Ratti con dieta ricca di grassi; cellule endoteliali cerebrali isolate e cocultura con astrociti	La dieta ricca di grassi riduce la captazione endoteliale dell'insulina; il recettore facilita la captazione in condizioni fisiologiche.	conferma diretta	moderata

[2]	Animale	Ratti maschi Long-Evans con obesità indotta dalla dieta	Nell'obesità l'insulina periferica non aumenta nel liquido cerebrospinale; il ritorno a dieta povera di grassi ripristina la risposta.	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare	Cellule CHO che esprimono il recettore dell'insulina	L'inibizione o il silenziamento di PTP1B aumentano fosforilazione e permanenza intracellulare del recettore.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[4]	Animale	Topi con riduzione endoteliale del recettore insulinico o antagonismo farmacologico	La perdita o l'inibizione del recettore riduce il legame endoteliale ma non il trasporto complessivo di insulina attraverso la barriera.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro che l'iperinsulinemia sperimentale può alterare il recettore dell'insulina nelle cellule endoteliali dei microvasi cerebrali. La maggiore presenza del recettore sulla membrana non ha corrisposto a un segnale più efficiente: autofosforilazione, attivazione di AKT e internalizzazione sono risultate ridotte. Evidenze indipendenti confermano che obesità e dieta ricca di grassi possono compromettere la captazione o l'accesso dell'insulina al sistema nervoso centrale negli animali.La parte più solida della narrazione riguarda quindi la desensibilizzazione molecolare e cellulare dell'endotelio cerebrale. Il possibile effetto sul trasporto dell'insulina attraverso la barriera emato-encefalica è biologicamente plausibile e moderatamente sostenuto a livello preclinico, ma richiede validazione perché studi animali indicano che il trasporto può persistere anche quando il recettore endoteliale dell'insulina è inattivato. Non sono disponibili prove sufficienti per trasformare questo meccanismo in una conclusione clinica nell'uomo.

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] **Unravelling the regulation of insulin transport across the brain endothelial cell**
Gray et al., 2017
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4285-4

[2] **Reversal of Diet-Induced Obesity Increases Insulin Transport into Cerebrospinal Fluid and Restores Sensitivity to the Anorexic Action of Central Insulin in Male Rats**
Begg et al., 2013
Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/en.2012-1929

[3] **PTP1B-dependent insulin receptor phosphorylation/residency in the endocytic recycling compartment of CHO-IR cells**
Cromlish et al., 2006
Biochemical Pharmacology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.07.038

[4] **Insulin transport across the blood–brain barrier can occur independently of the insulin receptor**
Rhea et al., 2018
The Journal of Physiology
DOI: https://doi.org/10.1113/JP276149