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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Ingresso di calcio: un possibile ruolo nella modulazione insulinica della distribuzione intracellulare e dell'attività della 6-fosfofrutto-1-chinasi negli eritrociti umani - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'insulina possa modificare rapidamente il calcio intracellulare negli eritrociti umani, cioè i globuli rossi. Secondo l'abstract disponibile, la stimolazione con insulina ha aumentato fino a quattro volte l'ingresso di calcio, con un effetto dipendente dalla dose, dalla segnalazione tirosin-chinasica e da canali sensibili al verapamil. L'aumento del calcio è stato inoltre collegato all'attivazione della 6-fosfofrutto-1-chinasi, un enzima della glicolisi.Nel paragrafo 5.4.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, questa ricerca contribuisce al passaggio secondo cui l'insulina può attivare segnali dipendenti dal calcio anche in cellule non classiche. Studi indipendenti su eritrociti e cellule muscolari confermano che l'insulina può aumentare il calcio intracellulare, ma indicano meccanismi e tempi differenti secondo il modello. Alcuni risultati sugli eritrociti mostrano invece un andamento non uniforme dell'ingresso di calcio. Il collegamento con l'attivazione funzionale di cPLA2a rimane meccanicistico e non è stato verificato direttamente nello studio originale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24530293

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'insulina esercitasse un'azione diretta sugli eritrociti umani, cellule tradizionalmente considerate soprattutto trasportatrici di ossigeno, modificando il calcio intracellulare e il metabolismo del glucosio. L'ipotesi era che il legame dell'insulina al suo recettore potesse favorire l'ingresso di calcio nella cellula e, attraverso questo segnale, aumentare l'attività della 6-fosfofrutto-1-chinasi, enzima che regola una tappa importante dell'utilizzo del glucosio.La pertinenza rispetto al paragrafo del libro è precisa. La pubblicazione documenta un segmento della narrazione: insulina attivazione di una via dipendente da tirosin-chinasi maggiore ingresso di calcio in cellule umane non classiche per la risposta insulinica. Non valuta invece cPLA2a, cioè la fosfolipasi A2 citosolica alfa, né la liberazione di acido arachidonico, né una risposta infiammatoria. Perciò può sostenere il passaggio iniziale relativo al segnale del calcio, ma non l'intera catena descritta nel paragrafo 5.4.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è esclusivamente l'abstract; pertanto, tutte le informazioni non presenti nell'abstract sono non riportate nel materiale disponibile. Lo studio ha esaminato eritrociti umani sottoposti a stimolazione con insulina e ha misurato l'ingresso di calcio nella cellula. Sono stati valutati anche il rapporto tra concentrazione di insulina e risposta, il ruolo di un'attività tirosin-chinasica e l'effetto di interventi che coinvolgevano canali del calcio sensibili al verapamil.Gli autori hanno inoltre collegato l'aumento del calcio intracellulare alla calmodulina, una proteina che rileva il calcio e può modificare l'attività di altri enzimi, e all'attività della 6-fosfofrutto-1-chinasi. Hanno valutato anche il distacco di questo enzima dalla membrana eritrocitaria. La numerosità del campione, le caratteristiche dei donatori, i criteri di inclusione ed esclusione, il periodo di raccolta, le concentrazioni complete di insulina, i tempi di incubazione, le tecniche analitiche dettagliate, gli endpoint predefiniti, le analisi statistiche e i valori di significatività non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che, dopo stimolazione insulinica, l'ingresso di calcio negli eritrociti umani è risultato circa quattro volte superiore rispetto alla condizione basale. In termini semplici, l'insulina ha fatto entrare nella cellula una maggiore quantità di calcio, uno ione che agisce come segnale rapido e può modificare l'attività di molte proteine cellulari. L'abstract non riporta valori assoluti di calcio, numerosità, intervalli di confidenza o valori P.L'effetto è stato descritto come dipendente dalla dose: variava in base alla concentrazione di insulina. Tuttavia, a concentrazioni di insulina pari o superiori a 150 nM l'aumento dell'ingresso di calcio diminuiva. Questa direzione dell'effetto è importante: il risultato non descrive una crescita lineare indefinita della risposta al crescere dell'insulina.Gli autori riferiscono inoltre che l'aumento indotto dall'insulina dipendeva da un'attività tirosin-chinasica, cioè da un processo enzimatico compatibile con l'attivazione del recettore insulinico, e coinvolgeva canali sensibili al verapamil. Il calcio intracellulare aumentato, insieme alla calmodulina, stimolava l'attività della 6-fosfofrutto-1-chinasi e favoriva il distacco dell'enzima dalla membrana dei globuli rossi. Nel materiale disponibile, questi risultati sostengono l'ipotesi di un maggiore consumo di glucosio negli eritrociti, ma non dimostrano un effetto metabolico nell'intero organismo.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del risultato è che l'insulina può produrre un segnale rapido anche nei globuli rossi, aumentando il calcio presente dentro la cellula. Questo dato amplia l'idea che l'azione insulinica non coincida soltanto con il controllo della glicemia nei tessuti classici, come muscolo, fegato e tessuto adiposo.Il segmento sostenuto dalla pubblicazione è: insulina segnalazione dipendente da tirosin-chinasi ingresso di calcio. La successiva attivazione della calmodulina e della 6-fosfofrutto-1-chinasi riguarda il metabolismo dell'eritrocita, non cPLA2a. Di conseguenza, il dato è biologicamente coerente con il passaggio del paragrafo 5.4.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R.

Panzironi, secondo cui l'insulina può innescare vie dipendenti dal calcio anche in cellule non classiche.Il limite essenziale è interpretativo: gli eritrociti sono cellule prive di nucleo e con una fisiologia molto diversa da quella delle cellule muscolari, immunitarie o endoteliali. Lo studio non mostra che il calcio indotto dall'insulina attivi cPLA2a, non misura la traslocazione dell'enzima verso membrane ricche di acido arachidonico e non documenta una conseguenza pro-infiammatoria. Il collegamento con questi eventi resta quindi una ricostruzione meccanicistica parziale.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta negli eritrociti umani proviene da Barbagallo, Gupta e Resnick. In campioni di sangue di volontari sani, gli autori hanno incubato eritrociti isolati con insulina e misurato il calcio libero intracellulare mediante risonanza magnetica nucleare. A 200 µU/mL, il calcio è aumentato da 24,6 ± 2,5 nmol/L al basale a 66,4 ± 11 nmol/L dopo 120 minuti; l'aumento era statisticamente significativo rispetto al basale. Il risultato conferma che l'insulina può aumentare il calcio intracellulare nei globuli rossi umani, pur senza verificare i canali sensibili al verapamil o il ruolo della 6-fosfofrutto-1-chinasi [1]. Il limite è rappresentato dal campione ristretto e dal disegno *in vitro*, che non consente di stabilire quanto il fenomeno contribuisca alla fisiologia dell'organismo.Una ricerca più recente ha nuovamente osservato un aumento del calcio negli eritrociti umani isolati dopo esposizione acuta all'insulina. In questo studio, il segnale di calcio misurato con una sonda fluorescente aumentava con l'insulina, era abolito dalla rimozione del calcio extracellulare con EGTA e veniva prevenuto da un inibitore di canali meccanosensibili. Gli autori hanno proposto il coinvolgimento di Piezo1, un canale che risponde a stimoli meccanici della membrana. Questa evidenza conferma la direzione dell'effetto osservata nello studio analizzato, cioè maggiore ingresso di calcio dopo insulina, ma suggerisce un meccanismo diverso da quello attribuito ai canali sensibili al verapamil [2]. Lo studio ha incluso cinque volontari apparentemente sani per gli esperimenti umani; la piccola dimensione e la natura sperimentale richiedono prudenza.Il passaggio più generale della narrazione, secondo cui l'insulina può generare segnali precoci di calcio anche in altri tipi cellulari, è sostenuto da esperimenti su miotubi, cellule muscolari immature coltivate. L'insulina ha prodotto un aumento di calcio molto rapido, inferiore a un secondo, che scompariva in assenza di calcio extracellulare ed era bloccato da nifedipina o rianodina. Nelle cellule prive di specifiche componenti dei canali del calcio o dei recettori della rianodina, il segnale insulinico non compariva [3]. Questi dati mostrano che il calcio può far parte della risposta insulinica nelle cellule muscolari, ma derivano da modelli cellulari di ratto e topo, non da studi clinici sull'uomo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esiste un'evidenza direttamente pertinente che impone cautela. In uno studio *in vitro* su eritrociti di 16 adulti sani, l'insulina a 120 mU/L ha ridotto l'assorbimento misurato di calcio radiomarcato tra 10 e 120 minuti. A 60 minuti, l'assorbimento era 508 ± 59 pmol/mL di globuli rossi con insulina rispetto a 529 ± 59 pmol/mL nei controlli; a 120 minuti era 742 ± 109 rispetto a 767 ± 127 pmol/mL. Entrambe le differenze erano statisticamente significative [4].Il risultato non elimina la corrispondenza scientifica tra lo studio originale e il paragrafo del libro, ma mostra che la risposta del calcio negli eritrociti dipende dal metodo di misura, dal tempo osservato e dalla concentrazione di insulina. Gli stessi autori riportarono risultati incoerenti al variare delle concentrazioni e non esclusero un effetto bifasico. Una possibile spiegazione è che ingresso iniziale, uscita del calcio dalla cellula e concentrazione intracellulare misurata non siano equivalenti. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sul fatto che l'insulina possa evocare segnali di calcio nelle cellule muscolari; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio originale dalle pubblicazioni indipendenti e segnala quando una differenza metodologica limita la comparabilità dei risultati.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Eritrociti umani; numerosità non riportata nel materiale disponibile	L'insulina ha aumentato fino a quattro volte l'ingresso di calcio; l'effetto dipendeva dalla dose e diminuiva a concentrazioni pari o superiori a 150 nM.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare sperimentale	Eritrociti isolati da volontari sani; n=10 per gli studi temporali	L'insulina ha aumentato il calcio libero intracellulare in modo dipendente da dose e tempo.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare sperimentale	Eritrociti umani isolati da cinque volontari sani	L'insulina ha aumentato il calcio citosolico; EGTA e un inibitore di canali meccanosensibili hanno prevenuto l'aumento.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare	Miotubi primari di ratto e linee cellulari muscolari murine	L'insulina ha indotto un aumento rapido e transitorio del calcio, dipendente dal calcio extracellulare e da componenti dei canali del calcio.	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare sperimentale	Eritrociti isolati da 16 adulti sani	A 120 mU/L, l'insulina ha ridotto l'assorbimento di calcio radiomarcato tra 10 e 120 minuti; la risposta alle diverse dosi era incoerente.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo specifico che l'insulina può aumentare l'ingresso di calcio negli eritrociti umani e che questo segnale si associa a modificazioni del metabolismo cellulare. Evidenze indipendenti confermano che l'insulina può aumentare il calcio intracellulare nei globuli rossi e nelle cellule muscolari sperimentali.La narrazione relativa al ruolo del calcio come componente dell'azione insulinica è quindi sostenuta a livello meccanicistico. Tuttavia, il meccanismo non appare identico in tutti i modelli e alcuni dati sugli eritrociti mostrano una risposta dipendente dalle condizioni sperimentali. Il collegamento tra aumento del calcio, attivazione di cPLA2a e successiva mobilizzazione dell'acido arachidonico richiede validazione diretta in modelli pertinenti.

Aggiornato al 25/11/2026. 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] **Cellular ionic effects of insulin in normal human erythrocytes: a nuclear magnetic resonance study**
Barbagallo et al., 1993
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/BF00400696

[2] **Insulin facilitates entry of calcium ions into human and murine erythrocytes via Piezo1: a newly identified mechanism with implications for type 2 diabetes**
Kuck et al., 2025
The FEBS Journal
DOI: https://doi.org/10.1111/febs.70157

[3] **IGF-I and insulin induce different intracellular calcium signals in skeletal muscle cells**
Espinosa et al., 2004
Journal of Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1677/joe.0.1820339

[4] **Direct effect of insulin on 45calcium uptake in human erythrocytes**
PETTERSSON et al., 1994
Journal of Internal Medicine
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01283.x