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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

La resistenza insulinica indotta dall'iperinsulinemia coincide con un'alterazione persistente del dominio tirosin-chinasico del recettore dell'insulina - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se un'esposizione prolungata all'insulina possa ridurre la capacità del recettore dell'insulina di rispondere a una nuova stimolazione. In cellule epatiche di ratto e cellule di ovaio di criceto modificate per esprimere il recettore umano, l'esposizione continuativa all'ormone ha ridotto l'autofosforilazione del recettore, cioè il primo segnale interno che consente alla cellula di rispondere all'insulina. La riduzione non è stata spiegata da una minore quantità complessiva di recettore o dalla sua scomparsa dalla membrana cellulare.La ricerca contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi dedicato all'idea che l'iperinsulinemia prolungata possa favorire una progressiva desensibilizzazione insulinica. Evidenze indipendenti nell'uomo, in cellule muscolari e in modelli cellulari confermano che un eccesso persistente di insulina può attenuare la risposta insulinica e modificare componenti iniziali della via di segnalazione. Tuttavia, la specifica "memoria molecolare" del recettore descritta nello studio originale non è stata dimostrata direttamente nell'uomo e le risposte restano dipendenti dal tessuto e dal segnale considerato.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24304839

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 prolungata a concentrazioni elevate di insulina potesse rendere il recettore dell'insulina meno capace di rispondere a una successiva esposizione all'ormone. Il recettore dell'insulina è una proteina situata sulla superficie cellulare: quando lega l'insulina, attiva una sequenza di segnali che contribuisce, fra l'altro, all'ingresso e all'utilizzo del glucosio.L'ipotesi valutata era che l'iperinsulinemia cronica potesse indurre una forma di stato refrattario, cioè una risposta indebolita alla nuova stimolazione, agendo direttamente sul recettore o nel suo ambiente molecolare immediato. Questo è il motivo della pertinenza con il paragrafo 3.5 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: la pubblicazione esamina il segmento iniziale della catena proposta nel libro, ossia l'esposizione prolungata all'insulina ridotta attivazione del recettore minore capacità di trasmettere il segnale.Lo studio può dimostrare un effetto sperimentale in colture cellulari, nelle condizioni e alle concentrazioni utilizzate dagli autori. Non può invece stabilire che la stessa alterazione strutturale avvenga nel muscolo, nel fegato o nel tessuto adiposo umano, né quantificare il suo contributo alla comparsa del diabete nell'organismo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato soprattutto cellule di epatoma di ratto modificate per esprimere il recettore umano dell'insulina e cellule di ovaio di criceto. Le cellule sono state private del siero per quattro ore e poi esposte a insulina ricombinante per tempi e concentrazioni diversi. Le concentrazioni principali erano 5 nM, 17 nM e 170 nM; nM significa nanomolare, un'unità che esprime una concentrazione molto bassa di sostanza.L'attivazione del recettore è stata misurata valutando la sua fosforilazione, cioè l'aggiunta di gruppi fosfato che funziona come segnale di attivazione. Gli autori hanno impiegato western blotting e ELISA (test di laboratorio basato sul riconoscimento di proteine da parte di anticorpi). Hanno analizzato in particolare i siti tirosinici Y972 e Y1162/1163 del recettore, importanti per l'avvio della cascata di segnalazione.Per verificare se il recettore si spostasse dalla membrana all'interno della cellula, è stata usata microscopia a fluorescenza su cellule con recettore marcato con YFP, una proteina fluorescente. Per esplorare possibili cambiamenti vicino al dominio tirosin-chinasico, la parte del recettore che trasferisce segnali attraverso reazioni chimiche, è stata impiegata la FRET (tecnica che misura la vicinanza relativa fra due marcatori fluorescenti e può segnalare un cambiamento conformazionale o dell'ambiente molecolare).I dati sono stati riportati come media ± deviazione standard. I confronti sono stati eseguiti con analisi della varianza a una via e test post-hoc di Tukey; gli autori hanno considerato statisticamente significativo un valore P inferiore a 0,05. Non sono riportati criteri di inclusione o esclusione, poiché non si tratta di uno studio su partecipanti umani.

4. RISULTATI

In condizioni di stimolazione breve, l'insulina ha aumentato rapidamente l'autofosforilazione del recettore in tutte le concentrazioni esaminate. Dopo esposizioni più lunghe, la fosforilazione nei siti Y972 e Y1162/1163 è diminuita rispetto al picco iniziale, con differenze riportate come statisticamente significative. In termini semplici, il recettore inizialmente si attivava, ma durante il contatto prolungato con l'ormone perdeva parte della capacità di mantenere quell'attivazione.La quantità totale di recettore non cambiava nei western blot. Inoltre, nelle cellule marcate con fluorescenza, la quantità di recettore localizzata alla membrana non risultava ridotta dopo l'esposizione prolungata a 17 nM di insulina. Questo dato indica che, in questo modello, la riduzione del segnale non era spiegata principalmente dalla perdita del recettore dalla superficie cellulare.Dopo 120 minuti di esposizione a 17 o 170 nM di insulina, un lavaggio di dieci minuti riduceva rapidamente la fosforilazione residua. Tuttavia, una seconda breve stimolazione riportava Y972 e Y1162/1163 soltanto al livello ridotto tipico dello stato refrattario, invece di riprodurre la risposta intensa osservata alla prima stimolazione breve. Il fenomeno non compariva dopo una prima esposizione di soli due minuti.La FRET non cambiava dopo dieci minuti di insulina, ma aumentava dopo 120 minuti. Poiché un aumento della FRET segnala che i marcatori fluorescenti hanno modificato la loro vicinanza relativa, il risultato è compatibile con un cambiamento nella conformazione del dominio tirosin-chinasico o

nell'ambiente delle proteine che gli sono vicine. Dopo un breve lavaggio, questa alterazione FRET persisteva; dopo 180 minuti di lavaggio ritornava ai livelli basali, ma si ristabiliva rapidamente con una nuova esposizione all'insulina.Le vie a valle non hanno risposto tutte allo stesso modo. La fosforilazione di ERK, proteina collegata a segnali di crescita e risposta cellulare, era intensa e transitoria, poi diminuiva rapidamente. Al contrario, la fosforilazione di AKT e GSK3 non diminuiva entro 120 minuti. Questo mostra che la desensibilizzazione non era uniforme lungo tutte le vie intracellulari misurate.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico più immediato è che una stimolazione insulinica continua può rendere meno pronta la risposta iniziale del recettore a una nuova esposizione all'ormone. Il risultato più pertinente al libro non è la dimostrazione dell'intera insulino-resistenza nell'organismo, ma il segmento cellulare secondo cui l'eccesso persistente di insulina può indebolire l'autofosforilazione del proprio recettore senza richiedere necessariamente una riduzione del numero di recettori in membrana.La pubblicazione suggerisce una possibile memoria molecolare dell'esposizione cronica: dopo il lavaggio, alcune misure tornavano verso il basale, ma la risposta ridotta ricompariva subito con una nuova stimolazione. La FRET rende biologicamente plausibile un cambiamento nel dominio tirosin-chinasico o nelle sue interazioni. Tuttavia, la FRET non identifica quale modifica molecolare sia responsabile, né prova che il cambiamento rilevato sia la causa diretta dello stato refrattario.Il modello sperimentale ha un limite importante: usa linee cellulari geneticamente modificate e concentrazioni di insulina che non riproducono completamente l'alternanza naturale della secrezione insulinica umana. Inoltre, l'assenza di riduzione dei recettori in membrana osservata qui non contraddice studi che, in altri tessuti o dopo esposizioni più lunghe, hanno rilevato una diminuzione dell'espressione del recettore. Indica piuttosto che i meccanismi della desensibilizzazione possono essere diversi a seconda del contesto.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La conferma più vicina alla narrazione generale del libro deriva da uno studio clinico controllato in 15 giovani adulti sani. Un'iperinsulinemia fisiologica mantenuta per 72–96 ore, con glicemia normale oppure lievemente elevata, ha ridotto la sensibilità all'insulina. Il difetto riguardava soprattutto l'utilizzo non ossidativo del glucosio, cioè la sua trasformazione e conservazione come glicogeno, mentre la soppressione della produzione epatica di glucosio restava conservata. Questo risultato sostiene nell'uomo l'idea che l'iperinsulinemia prolungata possa contribuire direttamente all'insulino-resistenza periferica; non identifica però una memoria molecolare del recettore [1].Un secondo studio ha coltivato mioblasti umani per tre settimane con insulina elevata. Dopo una successiva breve stimolazione, nelle cellule esposte cronicamente all'insulina non aumentavano ulteriormente la fosforilazione del recettore, di IRS-1, PI3K e AKT né il trasporto di glucosio, mentre questi segnali aumentavano nelle cellule di controllo. IRS-1 è una proteina che trasmette il segnale dal recettore; PI3K e AKT partecipano ai passaggi successivi. La ricerca conferma quindi, in cellule umane di origine muscolare, una risposta attenuata a una nuova esposizione all'insulina, coerente con lo stato refrattario osservato nello studio originale [2].Un'analisi trascrittomica indipendente ha integrato tre insiemi di dati di muscolo scheletrico umano per un totale di 488 campioni e un modello sperimentale di miotubi murini. Nei campioni umani, livelli più elevati di insulina a digiuno erano associati a minore espressione di INSR, il gene del recettore dell'insulina. Nei miotubi esposti a insulina per 16 ore diminuivano l'RNA di Insr, la proteina totale e quella di superficie del recettore; dopo la stimolazione acuta risultavano attenuati anche i segnali AKT ed ERK e la captazione di glucosio. Lo studio amplia la catena del libro mostrando che, in altri modelli, l'iperinsulinemia può diminuire non solo la funzionalità, ma anche la disponibilità del recettore [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti riguardo alla possibilità che un'esposizione prolungata all'insulina

induca una minore risposta insulinica. Esistono però risultati che richiedono prudenza nel descrivere il fenomeno come una perdita uniforme di tutta la segnalazione insulinica.In adipociti esposti cronicamente a insulina, il trasporto del glucosio dipendente da GLUT4 era ridotto, mentre l'esclusione nucleare di FoxO1, un regolatore dell'espressione genica, rimaneva in larga parte conservata. Gli autori hanno definito questo quadro insulino-resistenza selettiva: alcune funzioni della cellula diventano meno responsive, altre restano sensibili perché richiedono livelli diversi di segnale PI3K/AKT. Il risultato non smentisce la desensibilizzazione descritta nel libro, ma mostra che la sua estensione dipende dal tessuto e dal ramo della cascata analizzato [4].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o contestualizzare il passaggio del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Cellule di epatoma di ratto e cellule di ovaio di criceto con recettore umano dell'insulina	L'insulina prolungata riduceva la riattivazione del recettore senza ridurne necessariamente presenza totale o membranaria.	conferma diretta	preliminare
[1]	Studio clinico sperimentale	15 giovani adulti sani sottoposti a 72–96 ore di iperinsulinemia	L'iperinsulinemia fisiologica prolungata riduceva la sensibilità insulinica e la sintesi non ossidativa di glicogeno.	conferma indiretta	moderata
[2]	Cellulare	Mioblasti umani coltivati per tre settimane con insulina elevata	Dopo ristimolazione diminuivano risposta di IR, IRS-1, PI3K, AKT e trasporto di glucosio.	conferma indiretta	moderata
[3]	Osservazionale e cellulare	488 campioni di muscolo umano e miotubi murini	Insulina elevata associata a minore INSR umano; insulina cronica riduceva recettore e risposta acuta nei miotubi.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Cellulare	Adipociti in modello di iperinsulinemia cronica	GLUT4 era meno responsivo, mentre l'esclusione nucleare di FoxO1 restava in gran parte preservata.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene a livello cellulare che l'esposizione prolungata all'insulina può ridurre la successiva attivazione del recettore dell'insulina senza una necessaria perdita del recettore dalla membrana. Questa osservazione è coerente con la narrazione del libro relativa a un possibile circuito tra iperinsulinemia e insulino-resistenza.Le evidenze indipendenti confermano in modo moderato che un eccesso persistente di insulina può attenuare la risposta insulinica nei tessuti periferici e nelle cellule muscolari. È invece preliminare l'ipotesi che una specifica alterazione conformazionale del recettore costituisca una memoria molecolare stabile e clinicamente rilevante nell'uomo. La risposta appare dipendente dal tipo cellulare, dalla durata dell'esposizione e dal ramo della segnalazione studiato.

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] **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

[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] **Hyperinsulinemia leads to uncoupled insulin regulation of the GLUT4 glucose transporter and the FoxO1 transcription factor**
Gonzalez et al., 2011
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1019268108