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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Insulina e induzione di REDD1 tramite HIF-1 negli adipociti

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'insulina possa aumentare l'espressione di REDD1 negli adipociti, cellule specializzate nell'accumulo e nel rilascio di grassi. Nell'abstract disponibile, gli autori riferiscono che l'insulina aumenta REDD1 in adipociti murini e umani attraverso vie dipendenti da PI3K/mTOR e dal fattore di trascrizione HIF-1. L'uso di un inibitore di HIF-1 e di piccoli RNA interferenti contro HIF-1a ha sostenuto il coinvolgimento necessario di questo fattore nel modello sperimentale.La pubblicazione contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui l'insulina può indurre REDD1 tramite HIF-1a negli adipociti, configurando un possibile freno adattativo su mTORC1. Studi indipendenti confermano che l'insulina aumenta HIF-1a negli adipociti e che REDD1 può ridurre l'attività di mTORC1 attraverso TSC2 e AKT. Tuttavia, tali prove sono soprattutto cellulari o animali e indicano che il meccanismo dipende dal tipo di tessuto. Non dimostrano da sole che questo circuito provochi insulino-resistenza nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24446388

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, ormone che coordina l'uso e l'immagazzinamento dei nutrienti, regoli l'espressione di REDD1 negli adipociti. REDD1, noto anche come DDIT4, è una proteina indotta da condizioni di stress cellulare e capace di ridurre il segnale di mTORC1, complesso proteico coinvolto nella crescita e nella sintesi di proteine.L'ipotesi valutata era che l'insulina aumentasse REDD1 mediante HIF-1a, la subunità regolatoria del fattore inducibile dall'ipossia 1, cioè un regolatore dell'attivazione di alcuni geni in risposta a variazioni dell'ambiente cellulare. Questo è il motivo specifico per cui lo studio è pertinente al paragrafo 4.10: documenta il segmento iniziale della narrazione, ossia insulina HIF-1a aumento di REDD1 negli adipociti.Lo studio può dimostrare un effetto sperimentale dell'insulina sull'espressione di REDD1 in modelli di adipociti e il coinvolgimento di HIF-1 nel sistema analizzato. Non può invece dimostrare che REDD1 causi insulino-resistenza clinica nell'uomo, né che il circuito osservato in cellule coltivate si comporti allo stesso modo in tutti i tessuti o nelle persone con diabete.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

In base al solo abstract disponibile, lo studio ha utilizzato adipociti murini e adipociti umani. Gli autori hanno esposto queste cellule all'insulina e hanno valutato l'espressione di REDD1. Hanno inoltre esaminato il ruolo delle vie PI3K/mTOR, una sequenza di segnali intracellulari attivata anche dall'insulina e coinvolta nel controllo della crescita cellulare.Per verificare il ruolo di HIF-1, gli autori hanno utilizzato echinomicina, descritta nell'abstract come inibitore di HIF-1, e piccoli RNA interferenti diretti contro HIF-1a. I piccoli RNA interferenti sono brevi molecole utilizzate per diminuire la produzione di una proteina specifica. La numerosità degli esperimenti, le concentrazioni impiegate, la durata delle incubazioni, i criteri di selezione degli adipociti umani, i dettagli delle tecniche di laboratorio, le analisi statistiche e i valori quantitativi non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che l'insulina ha aumentato l'espressione di REDD1 negli adipociti murini e umani. In parole semplici, un segnale che normalmente promuove l'uso e il deposito dei nutrienti ha attivato anche una proteina che può contribuire a limitare il segnale di crescita cellulare. L'abstract non riporta l'entità numerica dell'aumento, i valori P o gli intervalli di confidenza.Gli autori riferiscono che l'aumento di REDD1 indotto dall'insulina dipende da vie PI3K/mTOR. Riferiscono inoltre che l'inibizione farmacologica di HIF-1 con echinomicina e la riduzione di HIF-1a mediante piccoli RNA interferenti hanno impedito l'induzione di REDD1 da parte dell'insulina. Nel modello sperimentale, questo risultato colloca HIF-1 a monte dell'aumento di REDD1.Il dato più pertinente al libro è quindi direzionale e specifico: negli adipociti studiati, l'insulina ha aumentato REDD1 tramite HIF-1. L'abstract non riporta una misura diretta dell'insulino-resistenza, né dimostra che l'aumento di REDD1 abbia prodotto una riduzione stabile della risposta insulinica.

5. INTERPRETAZIONE

Il risultato suggerisce l'esistenza di un possibile circuito di autoregolazione. L'insulina attiva segnali che favoriscono l'anabolismo, cioè l'impiego di nutrienti per costruire e immagazzinare componenti cellulari. Nello stesso tempo, negli adipociti studiati, aumenta REDD1 attraverso HIF-1a. Poiché REDD1 è in grado di ridurre il segnale di mTORC1, questo aumento può rappresentare un freno che evita un'attivazione eccessiva o prolungata dei processi di crescita.Il segmento documentato dalla pubblicazione è insulina HIF-1a REDD1. Il passaggio successivo, REDD1 riduzione di mTORC1, è coerente con conoscenze sperimentali indipendenti. Tuttavia, il termine "controregolazione" deve essere interpretato con prudenza: lo studio non ha misurato direttamente un circuito di retroazione completo, né ha verificato se REDD1 migliori o peggiori nel lungo periodo la sensibilità all'insulina nell'organismo.La distinzione è importante perché limitare mTORC1 può avere significati diversi secondo durata dello stimolo, tessuto e contesto metabolico. Un freno temporaneo può contribuire all'equilibrio cellulare; un'alterazione

persistente non può essere automaticamente assimilata a una causa di insulino-resistenza senza dati specifici nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del passaggio a monte proviene da uno studio in adipociti 3T3-L1 differenziati, una linea cellulare murina largamente utilizzata per studiare il tessuto adiposo. L'insulina ha aumentato sia l'RNA messaggero sia la proteina HIF-1a e ha aumentato l'attività di un sistema sperimentale che segnala l'attivazione di HIF-1. Gli autori hanno inoltre rilevato che PI3K e mTOR erano necessari per l'aumento di HIF-1a. Questo studio non ha misurato REDD1, ma conferma in modo diretto il collegamento insulinico verso HIF-1a negli adipociti [1].Un secondo filone sperimentale chiarisce il passaggio successivo della catena. In fibroblasti embrionali murini e altri modelli cellulari, l'aumento di REDD1 in condizioni di ipossia è risultato necessario per la riduzione dell'attività di mTORC1. Il meccanismo coinvolge il complesso TSC1/TSC2, un regolatore che può ridurre l'attivazione di mTORC1. Questo conferma che REDD1 può funzionare come collegamento tra uno stimolo adattativo e il freno di mTORC1, pur non essendo uno studio condotto in adipociti esposti a insulina [2].Un'ulteriore ricerca ha precisato come REDD1 possa ridurre il segnale che raggiunge mTORC1. In cellule HEK293 e fibroblasti embrionali murini, REDD1 ha favorito l'azione della fosfatasi PP2A, enzima che rimuove gruppi fosfato dalle proteine. Ciò ha ridotto la fosforilazione di AKT in Thr308, una modifica necessaria perché AKT inibisca efficacemente TSC2. Di conseguenza è diminuita l'attivazione di Rheb e di mTORC1. Il risultato rende biologicamente coerente la sequenza REDD1 minore segnale AKT/TSC2 minore attività di mTORC1, ma resta una dimostrazione soprattutto cellulare [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Una prova pertinente invita a non generalizzare il circuito REDD1–TSC1/TSC2–mTORC1 a ogni organo. In fibroblasti e timociti murini, la perdita di REDD1 ha attenuato l'inibizione di mTORC1 indotta dall'ipossia. Nei principali epatociti murini, invece, l'ipossia ha ridotto mTORC1 anche in assenza di REDD1 e di TSC1/TSC2; in questo contesto sono emersi un ruolo di LKB1, AMPK e raptor. Il risultato non contraddice l'osservazione negli adipociti, ma mostra che il modo con cui la cellula frena mTORC1 dipende dal tessuto e dalla condizione sperimentale [4].Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sull'aumento di REDD1 indotto dall'insulina attraverso HIF-1a negli adipociti umani; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari. La principale cautela riguarda soprattutto l'estensione del meccanismo a tutti i tessuti e il passaggio da esperimenti cellulari a conseguenze cliniche quali l'insulino-resistenza.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il dato dello studio analizzato dalle pubblicazioni indipendenti utilizzate per confermare o delimitare i passaggi della stessa narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Adipociti murini e umani	L'insulina aumenta REDD1; l'effetto richiede HIF-1 nel modello studiato.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare sperimentale	Adipociti murini 3T3-L1 differenziati	L'insulina aumenta RNA, proteina e attività di HIF-1a.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Fibroblasti murini, cellule di Drosophila e modelli genetici	REDD1 e TSC1/TSC2 sono necessari per ridurre mTORC1 in risposta all'ipossia.	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare sperimentale	Cellule HEK293 e fibroblasti embrionali murini	REDD1 favorisce la defosforilazione di AKT e riduce l'attivazione di mTORC1.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Cellulare e animale	Fibroblasti, timociti ed epatociti murini	Negli epatociti l'inibizione di mTORC1 da ipossia è indipendente da REDD1 e TSC1/TSC2.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che, negli adipociti murini e umani esaminati, l'insulina aumenta REDDı attraverso HIF-ı. Questo dato è coerente con un possibile sistema di autoregolazione dell'anabolismo cellulare. Le evidenze indipendenti confermano il collegamento tra insulina e HIF-ıa negli adipociti e il ruolo di REDDı nel ridurre segnali diretti a mTORCı.La narrazione è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico, ma richiede cautela quando viene estesa all'organismo umano. Il circuito varia secondo il tipo cellulare e non dimostra da solo che l'aumento di REDDı causi insulino-resistenza clinica. Sono necessari studi fisiologici e clinici specifici nei tessuti umani rilevanti.

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] **Regulation of HIF-1a activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia**
He et al., 2011
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00626.2010

[2] **Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex**
Brugarolas et al., 2004
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1256804

[3] **REDD1 enhances protein phosphatase 2A–mediated dephosphorylation of Akt to repress mTORC1 signaling**
Dennis et al., 2014
Science Signaling
DOI: https://doi.org/10.1126/scisignal.2005103

[4] **Cell-Type-Dependent Regulation of mTORC1 by REDD1 and the Tumor Suppressors TSC1/TSC2 and LKB1 in Response to Hypoxia**
Wolff et al., 2011
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.01393-10