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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'insulina induce un rilascio di Ca^{2+} attivato dalle ROS e dipendente da IP_3, entrambi convergenti sulla traslocazione di GLUT4 - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se l'insulina, oltre alla via classica che porta all'attivazione di AKT, utilizzi segnali basati sul calcio intracellulare per favorire il trasferimento di GLUT4 verso la superficie delle cellule muscolari. Usando cellule muscolari e strumenti farmacologici e molecolari, gli autori hanno osservato che l'insulina induceva due circuiti di rilascio del calcio: uno associato alla produzione controllata di specie reattive dell'ossigeno e al recettore della rianodina, l'altro dipendente da IP_3.Nel paragrafo 5.4.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui il calcio rappresenta un segnale complementare dell'azione insulinica nel muscolo striato. Studi indipendenti in muscoli isolati e modelli murini sostengono che modificare l'ingresso o la mobilizzazione del calcio può modificare l'assorbimento di glucosio stimolato dall'insulina. Tuttavia, la maggioranza delle prove è sperimentale e un aumento cronico del calcio a riposo può invece associarsi a una riduzione dell'azione insulinica. La conclusione più prudente è che segnali rapidi, localizzati e regolati del calcio partecipino all'azione insulinica muscolare, senza dimostrare che ogni aumento del calcio sia favorevole.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24470921

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 il calcio intracellulare partecipi direttamente al modo in cui l'insulina favorisce l'ingresso del glucosio nelle cellule muscolari. In termini semplici, gli autori hanno verificato se l'insulina attivi soltanto la sua via metabolica più nota oppure se utilizzi anche brevi segnali di calcio per portare più GLUT4 sulla membrana cellulare. GLUT4 è il trasportatore che permette al glucosio di entrare nella fibra muscolare.L'ipotesi valutata era che l'insulina attivasse due vie convergenti di mobilizzazione del calcio. La prima coinvolgeva basse quantità di specie reattive dell'ossigeno o ROS (molecole ossidanti che, a basse concentrazioni, possono agire come segnali cellulari) e il recettore della rianodina di tipo 1, RyR1. La seconda coinvolgeva IP_3 (inositolo 1,4,5-trifosfato, una piccola molecola di segnalazione) e il suo recettore intracellulare.La pertinenza con il paragrafo del libro è quindi specifica: la pubblicazione documenta che il segnale del calcio non è necessariamente un effetto secondario dell'insulina, ma può contribuire alla regolazione del traffico di GLUT4 nelle cellule muscolari. Lo studio non può però dimostrare che questo circuito sia indispensabile in ogni muscolo umano, né che da esso derivi direttamente l'attivazione di cPLA2a o il rilascio di acido arachidonico descritti più avanti nel capitolo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile consiste nel solo abstract; per questo motivo, le informazioni non riportate esplicitamente non possono essere ricostruite. Gli autori hanno studiato cellule muscolari scheletriche che esprimevano GLUT4myc, una forma sperimentale di GLUT4 dotata di un piccolo marcatore esterno che consente di misurare quanta proteina raggiunge la superficie cellulare.Per valutare il ruolo delle ROS, sono stati utilizzati antiossidanti, il peptide inibitore gp91-ds-tat e il silenziamento di p47phox, una proteina necessaria per l'attività di NOX2, un enzima che produce ROS. Il rilascio di calcio è stato esplorato mediante agonisti o inibitori dei canali intracellulari, compreso Xestospongin B, un inibitore dei recettori per IP_3. Gli autori hanno inoltre valutato la produzione di perossido di idrogeno, la mobilizzazione del calcio, la produzione di IP_3, il trasferimento di calcio ai mitocondri e la traslocazione di GLUT4myc.La numerosità delle colture, il numero di repliche biologiche, le concentrazioni complete dei reagenti, i criteri di esclusione, gli endpoint statistici dettagliati e i valori P non sono riportati nel materiale disponibile. Non è pertanto possibile valutare integralmente precisione, dimensione dell'effetto e robustezza statistica dei singoli esperimenti.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che il perossido di idrogeno aumentava la presenza di GLUT4myc sulla superficie cellulare e che tale effetto si sommava a quello dell'insulina. In termini pratici, una quantità controllata di segnale ossidante sembrava favorire lo spostamento del trasportatore del glucosio verso il punto della cellula dove può contribuire all'ingresso di glucosio.Gli antiossidanti N-acetil-L-cisteina e Trolox, l'inibizione di NOX2 mediante gp91-ds-tat e il silenziamento di p47phox riducevano la traslocazione di GLUT4myc indotta dall'insulina. Inoltre, gp91-ds-tat sopprimeva la produzione di perossido di idrogeno indotta dall'insulina. Questi risultati sono coerenti con una partecipazione di ROS prodotte da NOX2 al segnale insulinico osservato nel modello cellulare.Un agonista del recettore della rianodina aumentava la traslocazione di GLUT4myc. L'insulina stimolava inoltre il rilascio di calcio attraverso RyR1 favorendo la S-glutationilazione del canale, una modifica chimica reversibile associata al segnale ossidativo. In parallelo, l'insulina attivava la via PI3K-fosfolipasi C-IP_3, con rilascio di calcio dai depositi intracellulari e trasferimento del calcio ai mitocondri.L'inibitore dei recettori per IP_3, Xestospongin B, riduceva sia la produzione di IP_3 indotta dall'insulina sia la traslocazione di GLUT4myc. L'insieme dei dati suggerisce quindi che le vie RyR1 e IP_3 contribuiscano alla risposta cellulare all'insulina. Il materiale disponibile non riporta valori assoluti, percentuali, intervalli di confidenza o valori P; non è quindi possibile quantificare l'entità dei singoli effetti.

5. INTERPRETAZIONE

Per il lettore non specialista, il messaggio biologico è che l'insulina non agisce soltanto come un interruttore che attiva una singola cascata. Nelle cellule muscolari

può generare anche piccole e transitorie variazioni del calcio, utili a coordinare il movimento di GLUT4 verso la membrana. Più GLUT4 raggiunge la superficie, maggiore è la possibilità per il glucosio di entrare nella cellula.Il segmento della catena documentato dallo studio analizzato è: insulina produzione controllata di ROS e produzione di IP_3 rilascio intracellulare di calcio attraverso RyR1 e recettori per IP_3 maggiore traslocazione di GLUT4. Questa interpretazione è sostenuta dagli esperimenti di inibizione e attivazione descritti nell'abstract, ma resta limitata a un sistema cellulare sperimentale.La pubblicazione non dimostra che il calcio sia sempre indispensabile per l'azione insulinica in tutti i distretti muscolari, né dimostra un effetto clinico su glicemia, diabete o infiammazione nell'uomo. Non dimostra inoltre il passaggio successivo proposto nel capitolo, cioè l'attivazione funzionale di cPLA2a. Il suo contributo al paragrafo è più circoscritto: sostiene l'esistenza di segnali del calcio che affiancano la via insulinica canonica nel controllo del metabolismo muscolare.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente proviene da uno studio su fibre muscolari isolate e muscoli interi di topo. L'esposizione all'insulina aumentava l'ingresso di calcio nelle singole cellule muscolari. Le manovre che riducevano tale ingresso riducevano anche l'assorbimento di 2-deossi-glucosio, un analogo usato per misurare il trasporto di glucosio; al contrario, quelle che aumentavano l'ingresso di calcio aumentavano l'assorbimento di glucosio stimolato dall'insulina. L'effetto è stato osservato sia in muscoli normali sia in topi ob/ob con insulino-resistenza. Gli autori non hanno rilevato un'inibizione dell'attivazione insulinica di AKT o ERK, suggerendo un ruolo relativamente tardivo del calcio, compatibile con il traffico di GLUT4 [1]. Questa evidenza conferma direttamente il passaggio del libro secondo cui il calcio può contribuire all'azione insulinica nel muscolo, pur restando un esperimento animale.Un secondo studio dello stesso gruppo di ricerca indipendente ha identificato un possibile ingresso del calcio attraverso TRPC3, un canale della membrana cellulare. In cellule muscolari adulte di topi normali e ob/ob, il silenziamento di TRPC3 ha ridotto di circa il 70% l'ingresso di calcio indotto dall'analogo del diacilglicerolo e ha ridotto l'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina. TRPC3 e GLUT4 risultavano inoltre localizzati vicini nei tubuli trasversi, invaginazioni della membrana delle fibre muscolari [2]. Il lavoro sostiene un passaggio a monte della narrazione, cioè che segnali del calcio localizzati vicino alla membrana possano modulare il trasporto di glucosio indotto dall'insulina. Non prova però che TRPC3 sia l'unico canale coinvolto.Un'ulteriore validazione indipendente è stata ottenuta in muscolo scheletrico di topo, dove l'insulina e la contrazione muscolare hanno mostrato l'uso di segnali del calcio differenti. Lo studio ha attribuito all'IP_3 e a NAADP, un secondo messaggero che mobilizza calcio dai depositi intracellulari, un ruolo nella traslocazione di GLUT4 e nell'assorbimento di glucosio indotti dall'insulina. Nei topi alimentati con dieta ricca di grassi, il difetto riguardava selettivamente la segnalazione del calcio indotta dall'insulina e si associava a minore formazione di NAADP [3]. Questo dato è coerente con l'idea che il calcio non sia soltanto un segnale della contrazione, ma possa partecipare anche a una via insulinica specifica. Rimane comunque un modello animale e non definisce se il meccanismo ROS-RyR1-IP_3 osservato nello studio originale si riproduca identicamente nell'uomo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le prove disponibili indicano che non ogni aumento del calcio intracellulare migliora l'azione insulinica. In un modello murino di predisposizione all'ipertermia maligna e in topi db/db, un aumento cronico del calcio intracellulare a riposo era associato a una riduzione dell'assorbimento di glucosio muscolare stimolato dall'insulina. Nei due modelli, il trattamento con dantrolene riduceva il calcio intracellulare e aumentava l'assorbimento di glucosio nei muscoli alterati, senza aumentarlo nei muscoli di controllo [4].Questo risultato non smentisce direttamente lo studio analizzato, perché confronta una condizione persistente e patologica di calcio elevato con segnali brevi, localizzati e regolati generati dall'insulina. Rende però necessaria una distinzione importante: il possibile contributo favorevole del calcio all'azione insulinica dipende dall'intensità, dalla durata, dalla sede cellulare e dal contesto fisiopatologico. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti riguardo alla specifica doppia via ROS-RyR1 e IP_3 descritta nello studio

originale; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle evidenze indipendenti. La maggior parte dei dati riguarda cellule o modelli murini, non studi clinici sull'uomo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e molecolare	Cellule muscolari scheletriche con GLUT4myc	L'insulina attiva vie ROS-RyR1 e IP_3-calcio che aumentano la traslocazione di GLUT4.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Animale ed ex vivo	Fibre e muscoli isolati di topi normali e ob/ob	Ridurre l'ingresso di calcio riduceva l'assorbimento di glucosio indotto dall'insulina; aumentarlo lo incrementava.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale, cellulare e molecolare	Cellule muscolari adulte di topi normali e ob/ob	Il silenziamento di TRPC3 riduceva l'ingresso di calcio e l'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina.	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale e fisiologico	Muscolo scheletrico e topi con dieta ricca di grassi	Segnali del calcio associati a IP_3 e NAADP partecipavano alla traslocazione di GLUT4 indotta dall'insulina.	conferma indiretta	moderata
[4]	Animale, in vivo e in vitro	Topi RYR1-p.R163C e db/db	Un calcio intracellulare cronicamente elevato si associava a minore assorbimento di glucosio indotto dall'insulina.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo credibile che l'insulina possa generare segnali del calcio intracellulari nelle cellule muscolari attraverso vie ROS-RyR1 e IP_3. Questi segnali si associano a un aumento della traslocazione di GLUT4, un passaggio rilevante per l'ingresso del glucosio nella cellula.Le evidenze indipendenti confermano che una modulazione regolata del calcio può contribuire al trasporto di glucosio indotto dall'insulina nel muscolo. La conferma è però prevalentemente sperimentale, ottenuta in cellule e animali. Non dimostra direttamente l'intera catena proposta nel capitolo, compresa l'attivazione di cPLA2a. Il ruolo del calcio appare quindi ben sostenuto a livello meccanicistico, ma richiede validazione nell'uomo e una chiara distinzione tra segnali brevi fisiologici e aumenti cronici patologici.

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] **The Role of Ca2+ Influx for Insulin-Mediated Glucose Uptake in Skeletal Muscle**
Lanner et al., 2006
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db05-1613

[2] **Knockdown of TRPC3 with siRNA coupled to carbon nanotubes results in decreased insulin mediated glucose uptake in adult skeletal muscle cells**
Lanner et al., 2009
The FASEB Journal
DOI: https://doi.org/10.1096/fj.08-116814

[3] **Exercise Ameliorates Insulin Resistance via Ca2+ Signals Distinct From Those of Insulin for GLUT4 Translocation in Skeletal Muscles**
Park et al., 2015
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db14-0939

[4] **Chronic Elevation of Skeletal Muscle [Ca2+]i Impairs Glucose Uptake. An in Vivo and in Vitro Study**
Uryash et al., 2022
Frontiers in Physiology
DOI: https://doi.org/10.3389/fphys.2022.872624