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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'insulina stimola il fattore inducibile dall'ipossia 1 attraverso una via di segnalazione dipendente da fosfatidilinositolo 3-chinasi/bersaglio della rapamicina - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'insulina possa aumentare l'attività di HIF-1, un fattore di trascrizione che aiuta le cellule a modificare l'espressione dei geni in risposta alle condizioni ambientali. Nel modello di cellule epiteliali retiniche, l'insulina ha aumentato la quantità della subunità HIF-1a, l'attività di HIF-1 e l'espressione di VEGF, proteina coinvolta nella formazione di vasi sanguigni. Gli autori hanno indicato PI3K e mTOR come componenti rilevanti della via di segnalazione.La ricerca contribuisce ai paragrafi dedicati al rapporto tra insulina, mTOR e HIF-1a in "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi. Il punto specifico sostenuto è che HIF-1a può integrare segnali metabolici e nutrizionali anche quando l'ossigeno è normale, e che l'insulina può aumentarne la disponibilità soprattutto regolando la sintesi proteica. Studi indipendenti confermano questo collegamento in diversi modelli cellulari, ma mostrano anche che il meccanismo non è identico in tutti i tipi cellulari. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica, non una dimostrazione diretta di effetti nel cervello umano o nella malattia di Alzheimer.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24334806

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, oltre al suo noto ruolo nel favorire l'ingresso e l'utilizzo dei nutrienti, potesse modificare l'attività di HIF-1. HIF-1 è un fattore di trascrizione, cioè una proteina che contribuisce a decidere quali geni una cellula debba attivare. La sua componente regolatoria, HIF-1a, di solito viene rapidamente eliminata quando l'ossigeno è disponibile; quando aumenta, può contribuire all'attivazione di geni coinvolti nel metabolismo del glucosio, nell'adattamento cellulare e nella produzione di VEGF.L'ipotesi valutata era che l'insulina aumentasse HIF-1a attraverso la via PI3K/mTOR. PI3K, fosfatidilinositolo 3-chinasi, è un enzima che trasmette segnali ricevuti dalla cellula; mTOR, bersaglio della rapamicina nei mammiferi, è un regolatore della sintesi proteica e della crescita cellulare. Il motivo preciso per cui la pubblicazione è pertinente al testo di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è che documenta un segmento della catena insulina PI3K/mTOR aumento di HIF-1a maggiore attività trascrizionale di HIF-1.Lo studio può dimostrare un effetto sperimentale dell'insulina in cellule coltivate e verificare se questo effetto dipenda da specifiche vie molecolari. Non può invece dimostrare che lo stesso meccanismo avvenga in tutti i tessuti, nel cervello umano, nelle persone con Alzheimer o durante una terapia insulinica.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract; pertanto, tutte le informazioni non riportate esplicitamente nell'abstract sono non riportate nel materiale disponibile. Gli autori hanno utilizzato cellule epiteliali retiniche. Non sono riportati nel materiale disponibile l'origine precisa delle cellule, la numerosità degli esperimenti, i criteri di selezione, le concentrazioni di insulina, la composizione dei terreni di coltura e il numero delle repliche biologiche.Le cellule sono state esposte all'insulina e sono stati valutati la quantità della proteina HIF-1a, il legame di HIF-1 al DNA e l'attivazione di un gene reporter dipendente da HIF-1. Un gene reporter è uno strumento sperimentale che produce un segnale misurabile quando una specifica via di trascrizione è attiva. Gli autori hanno inoltre confrontato l'mRNA di HIF-1a, cioè la molecola che contiene le istruzioni per produrre la proteina, con la quantità della proteina HIF-1a.Per esplorare il meccanismo, sono stati impiegati inibitori di PI3K, della via MAPK, proteine chinasi attivate da mitogeni, e di TOR/mTOR. È stata anche espressa una forma attiva di proteina chinasi B, oggi più comunemente chiamata AKT, una proteina che agisce a valle di PI3K. I dettagli relativi ai singoli composti, alle dosi, alle analisi statistiche, ai valori P e ai criteri con cui sono state interpretate le differenze non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In termini semplici, l'insulina ha fatto aumentare nelle cellule una proteina che rende HIF-1 più disponibile ad attivare geni di adattamento. In particolare, l'insulina ha aumentato HIF-1a in modo dipendente dalla dose e dal tempo, con un massimo indicato entro sei ore. L'aumento di HIF-1a è stato accompagnato da una maggiore capacità di HIF-1 di legarsi al DNA e da una maggiore attività del gene reporter controllato da HIF-1.Il passaggio più rilevante per il paragrafo del libro riguarda l'origine di questo aumento. L'abstract riferisce che l'insulina non sembrava aumentare la trascrizione dell'mRNA di HIF-1a. Gli autori hanno quindi interpretato il risultato come compatibile soprattutto con un aumento della traduzione, cioè della produzione di proteina a partire dall'mRNA già disponibile, piuttosto che con una maggiore trascrizione del gene HIF1A. Questa distinzione è importante: produrre più proteina e impedire la degradazione della proteina esistente sono due meccanismi biologici diversi.Gli esperimenti con la forma attiva di AKT e con gli inibitori hanno indicato che PI3K era necessaria principalmente per l'aumento di HIF-1a indotto dall'insulina e che TOR/mTOR contribuiva in misura minore. Anche l'attività di HIF-1 e l'aumento dell'espressione di VEGF dipendevano dalla segnalazione PI3K/TOR. Non sono riportati nel materiale disponibile valori quantitativi delle variazioni, intervalli di confidenza o valori P; non è quindi possibile indicare l'ampiezza numerica degli effetti né la precisione statistica delle stime.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del risultato è che HIF-1a non è regolata esclusivamente dalla scarsità di ossigeno. In questo modello cellulare, anche un segnale nutrizionale e ormonale, l'insulina, ha aumentato la quantità della proteina e l'attività trascrizionale di HIF-1. Ciò è coerente con l'idea che la cellula integri disponibilità di nutrienti e condizioni ambientali prima di modificare i propri programmi genetici.Il segmento direttamente documentato dalla ricerca è insulina PI3K/AKT e TOR/mTOR aumento della produzione di HIF-1a aumento dell'attività di HIF-1 e di VEGF. Il dato più specifico è la mancata variazione apparente dell'mRNA di HIF-1a insieme alla dipendenza da una via di traduzione proteica. Questa osservazione sostiene l'ipotesi di un controllo post-trascrizionale, cioè successivo alla produzione dell'mRNA.Il risultato non prova che l'insulina stabilizzi HIF-1a in ogni contesto. Non prova neppure che mTOR agisca sempre con il medesimo peso relativo rispetto a PI3K, AKT o altre vie. Il libro descrive correttamente un quadro più ampio, purché si distingua ciò che è stato osservato direttamente in cellule retiniche da ciò che deriva dalla convergenza di studi condotti in altri tipi cellulari e da interpretazioni fisiopatologiche più generali.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente riguarda il fatto che l'insulina possa attivare programmi genetici tipicamente associati a HIF-1 anche in assenza di ipossia. Zelzer e collaboratori hanno studiato vari modelli cellulari e hanno osservato che insulina e fattore di crescita insulino-simile 1 aumentavano la formazione del complesso HIF-1a/ARNT, dove ARNT è la subunità partner necessaria a HIF-1 per agire sul DNA. Nelle cellule con ARNT difettoso diminuivano l'espressione basale e quella indotta dall'insulina di GLUT1, GLUT3, enzimi della glicolisi e VEGF. Questo studio conferma il passaggio della narrazione secondo cui HIF-1 può collegare il segnale insulinico alla regolazione di geni metabolici e vascolari; tuttavia non definisce in modo completo il ruolo di mTOR [1].Una verifica più vicina al meccanismo dello studio originale è stata ottenuta da Doronzo e collaboratori in cellule muscolari lisce dell'aorta umana e di ratto mantenute in normossia, cioè con normale disponibilità di ossigeno. L'insulina ha aumentato HIF-1a nel citoplasma e nel nucleo e ha incrementato il legame di HIF-1 alla regione del DNA che regola VEGF. L'effetto è stato ridotto dall'inibitore della sintesi proteica cicloesimide, dall'inibizione di PI3K e dalla rapamicina, che inibisce mTOR. Nelle cellule di ratti Zucker obesi insulino-resistenti, l'aumento indotto dall'insulina risultava ridotto. Questo rafforza l'idea che la disponibilità di HIF-1a possa dipendere dalla sintesi proteica e da più rami del segnale insulinico; resta un esperimento su cellule coltivate, non una dimostrazione clinica [2].Hudson e collaboratori hanno esaminato la relazione tra mTOR e HIF-1 in cellule di carcinoma prostatico PC-3, sottoposte a ipossia o a cloruro di cobalto, una sostanza che simula alcuni aspetti del segnale ipossico. La rapamicina ha ridotto l'accumulo di HIF-1a e la trascrizione dipendente da HIF-1, mentre l'aumento sperimentale di mTOR ha amplificato la risposta. Lo studio non riguarda l'insulina, ma conferma un passaggio necessario della catena descritta nel libro: mTOR può agire a monte di HIF-1a e della sua funzione trascrizionale. Poiché il modello è tumorale e lo stimolo è ipossico o pseud-ipossico, rappresenta una conferma meccanicistica indiretta, non una replica completa dello studio originale [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un lavoro di Yim e collaboratori mostra perché questa catena non debba essere considerata universale. In cellule 3T3 e HeLa, gli autori hanno osservato che l'insulina e l'ipossia potevano aumentare alcuni geni bersaglio comuni attraverso elementi regolatori dipendenti da ARNT e PI3K. Tuttavia, nel loro modello l'insulina non stabilizzava HIF-1a e non impediva l'idrossilazione della proteina, processo che normalmente favorisce la sua degradazione in presenza di ossigeno. Gli autori hanno quindi proposto che l'insulina potesse utilizzare partner di ARNT diversi da HIF-1a [4].Questo risultato non annulla l'osservazione dello studio analizzato, che aveva indicato un aumento della sintesi di HIF-1a e non una stabilizzazione della proteina. Mostra però che l'attivazione di geni comuni a insulina e ipossia può dipendere dal tipo cellulare, dal terreno di coltura, dallo stato metabolico e dagli strumenti sperimentali utilizzati. Di conseguenza, il concetto di HIF-1a come integratore di segnali metabolici è

biologicamente coerente, ma il dettaglio molecolare non è identico in ogni modello.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle evidenze indipendenti utilizzate per valutare la stessa narrazione biologica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Cellule epiteliali retiniche	L’insulina aumenta HIF-1a, attività di HIF-1 e VEGF; PI3K e TOR/mTOR contribuiscono al fenomeno.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare sperimentale	Vari tipi cellulari con alterazione sperimentale di ARNT	L’insulina induce attività HIF-1a/ARNT; ARNT difettoso riduce GLUT1, GLUT3 e VEGF indotti dall’insulina.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare sperimentale	Cellule muscolari lisce aortiche umane e di ratto	L’insulina aumenta HIF-1a e attività sul promotore VEGF; sintesi proteica, PI3K e mTOR contribuiscono all’effetto.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare sperimentale	Cellule di carcinoma prostatico PC-3	L’inibizione di mTOR riduce HIF-1a e trascrizione HIF-1-dipendente durante ipossia o stimolo pseud-ipossico.	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare sperimentale	Cellule 3T3 e HeLa	L’insulina induce geni condivisi con l’ipossia ma non stabilizza HIF-1a nel modello studiato.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto un passaggio circoscritto della narrazione: nelle cellule epiteliali retiniche l'insulina può aumentare HIF-1a e l'attività di HIF-1 attraverso una segnalazione dipendente soprattutto da PI3K e in parte da mTOR. Il dato è coerente con l'idea che HIF-1a integri segnali di ossigeno e segnali metabolici.Le evidenze indipendenti confermano che il segnale insulinico può attivare programmi trascrizionali collegati a HIF-1 e che mTOR può regolare la disponibilità o l'attività di HIF-1a. Tuttavia, la relazione è sostenuta prevalentemente a livello cellulare e dipende dal tipo di cellula e dallo stimolo. Non è dimostrato che questo meccanismo spieghi direttamente alterazioni cerebrali nell'Alzheimer, né che abbia un significato clinico uniforme 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] **Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia inducible factor HIF 1a/ARNT**
Zelzer et al., 1998
The EMBO Journal
DOI: https://doi.org/10.1093/emboj/17.17.5085

[2] **Insulin activates hypoxia-inducible factor-1a in human and rat vascular smooth muscle cells via phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase pathways: impairment in insulin resistance owing to defects in insulin signalling**
Doronzo et al., 2006
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-006-0156-0

[3] **Insulin and Hypoxia Share Common Target Genes but Not the Hypoxia-inducible Factor-1a**
Yim et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M306016200

[4] **Regulation of Hypoxia-Inducible Factor 1a Expression and Function by the Mammalian Target of Rapamycin**
Hudson et al., 2002
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.22.20.7004-7014.2002