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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'iperinsulinemia cronica promuove meta-infiammazione e deposizione di matrice extracellulare nel tessuto adiposo: implicazioni dell'ossido nitrico - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se un eccesso persistente di insulina nel sangue possa contribuire direttamente all'infiammazione del tessuto adiposo, cioè il tessuto che accumula energia sotto forma di grasso. Nei topi trattati con insulina per otto settimane, gli autori hanno osservato più cellule immunitarie pro-infiammatorie, meno popolazioni con funzioni regolatorie e una maggiore deposizione di matrice extracellulare, la rete di proteine che sostiene fisicamente i tessuti. Nei modelli obesi, una riduzione parziale dell'insulina circolante è stata associata a minore infiammazione adiposa e a migliore sensibilità insulinica.La ricerca contribuisce al passaggio de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui l'iperinsulinemia può agire come fattore attivo dell'infiammazione metabolica, non soltanto come sua conseguenza. Evidenze indipendenti mostrano che l'insulina può aumentare segnali infiammatori nel tessuto adiposo umano e che la prevenzione dell'iperinsulinemia nei topi si associa a minore infiammazione. Tuttavia, dati sperimentali indicano anche che ridurre il reclutamento dei macrofagi non migliora sempre la sensibilità insulinica. La conclusione più prudente è quindi che il meccanismo sia ben sostenuto nei modelli sperimentali, mentre richiede conferme cliniche croniche nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 21, 2026
Updated: November 21, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24423313

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'iperinsulinemia cronica, cioè una concentrazione persistentemente elevata di insulina nel sangue, possa favorire di per sé l'infiammazione del tessuto adiposo e le alterazioni metaboliche associate all'obesità. L'ipotesi era rilevante perché, nell'obesità e nel diabete di tipo 2, l'insulina elevata può essere sia una risposta compensatoria alla minore efficacia dell'ormone sia un possibile fattore che peggiora il quadro metabolico.La pertinenza con il paragrafo 5.2 è specifica. La pubblicazione analizzata testa sperimentalmente il segmento della narrazione secondo cui un aumento persistente dell'insulina può precedere e promuovere cambiamenti infiammatori nel grasso viscerale. Non dimostra che ciò accada con la stessa sequenza, intensità o durata nelle persone con obesità. Dimostra invece, in modelli murini, che modificare l'esposizione all'insulina può modificare insieme cellule immunitarie, matrice extracellulare e risposta metabolica del tessuto adiposo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno usato topi sottoposti a infusione continua di insulina esogena per otto settimane mediante mini-pompe osmotiche, piccoli dispositivi che rilasciano una sostanza in modo costante. Per valutare l'effetto opposto, hanno ridotto parzialmente la produzione di insulina distruggendo una parte delle cellule beta pancreatiche con streptozotocina, una sostanza impiegata sperimentalmente per ridurre la massa delle cellule che producono insulina.La riduzione dell'insulina è stata studiata in due contesti di obesità: topi con obesità indotta dalla dieta e topi db/db, un modello genetico caratterizzato da grave obesità e alterazioni metaboliche. Nel grasso bianco epididimale, un deposito viscerale del topo, gli autori hanno isolato la frazione vascolare-stromale, cioè l'insieme delle cellule non adipose che comprende cellule immunitarie. Hanno quindi usato la citometria a flusso, una tecnica che conta e caratterizza cellule in base ai loro marcatori, per quantificare popolazioni immunitarie.È stato inoltre valutato il ruolo della iNOS, la sintasi inducibile dell'ossido nitrico, un enzima che può aumentare la produzione di ossido nitrico durante l'infiammazione. Sono stati impiegati topi privi del gene iNOS. Il materiale disponibile è il solo abstract: numerosità dei gruppi, sesso ed età degli animali, dosaggio dell'insulina, criteri di esclusione, dettagli dei controlli, analisi statistiche, valori di significatività e dati completi sul consumo energetico non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei topi esposti cronicamente all'insulina, il tessuto adiposo ha mostrato un profilo più infiammatorio. Sono aumentati i macrofagi M1 e le cellule NK, due popolazioni generalmente associate a segnali pro-infiammatori. Sono invece diminuiti i macrofagi M2, gli eosinofili e i linfociti T regolatori, cellule che in molti contesti contribuiscono a limitare o regolare l'infiammazione. Questa distinzione M1/M2 è una semplificazione utile, ma non esaurisce la varietà reale dei macrofagi presenti nel tessuto adiposo.Il cambiamento delle popolazioni immunitarie è stato accompagnato da un peggioramento del fenotipo metabolico associato all'obesità. L'abstract non riporta valori assoluti, variazioni percentuali, valori P o misure quantitative della sensibilità insulinica; pertanto non è possibile stimare l'ampiezza precisa degli effetti dal materiale disponibile.Nel percorso proposto dagli autori, la maggiore prevalenza di macrofagi M1 rispetto ai M2 ha favorito uno squilibrio fra iNOS e arginasi-1, un enzima spesso associato a funzioni di riparazione tissutale. Questo squilibrio è stato collegato a una maggiore deposizione di matrice extracellulare e allo sviluppo di resistenza insulinica nel tessuto adiposo. In termini semplici, il grasso è apparso più infiltrato da cellule immunitarie pro-infiammatorie e più rigido per accumulo di componenti strutturali.La riduzione parziale dell'insulina circolante nei modelli di obesità ha attenuato l'infiammazione indotta dall'eccesso calorico e ha migliorato la sensibilità insulinica. Inoltre, nei topi privi di iNOS non si sono osservati lo squilibrio M1:M2, la deposizione di matrice extracellulare e la resistenza insulinica attribuiti dagli autori all'iperinsulinemia. Questi risultati supportano un ruolo sperimentale della iNOS nel modello, ma non stabiliscono che l'enzima sia l'unico mediatore rilevante nell'uomo.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che l'insulina, oltre al suo ruolo fisiologico nel favorire l'ingresso del glucosio nelle cellule, può contribuire a cambiare il microambiente del tessuto adiposo quando rimane elevata a lungo. Nel modello murino studiato, questo cambiamento ha incluso l'aumento di cellule immunitarie pro-infiammatorie, la riduzione di popolazioni regolatorie e un accumulo di matrice extracellulare.Il segmento documentato direttamente dalla pubblicazione è: iperinsulinemia cronica sperimentale alterazione delle popolazioni immunitarie nel tessuto adiposo maggiore deposito di matrice extracellulare e ridotta sensibilità insulinica. La parte relativa alla riduzione parziale dell'insulina rafforza l'ipotesi causale perché modifica l'esposizione e osserva cambiamenti nella direzione opposta. Tuttavia, nei modelli di obesità la riduzione dell'insulina può influenzare anche peso corporeo, metabolismo dei lipidi e altre vie biologiche; perciò non permette di attribuire ogni miglioramento esclusivamente alla minore infiammazione.Il limite centrale è la trasferibilità. Gli esperimenti sono stati condotti nei topi e il testo completo non è disponibile per verificare numerosità, grandezza degli effetti e possibili fattori confondenti. Il lavoro sostiene quindi un meccanismo patogenetico plausibile e sperimentalmente testato nel topo, non una dimostrazione clinica che l'iperinsulinemia sia sempre la causa primaria dell'infiammazione metabolica nelle persone.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma riguarda l'effetto diretto dell'insulina sul tessuto adiposo umano. In nove volontari sani sottoposti a un clamp iperinsulinemico-euglicemico, una procedura che mantiene la glicemia stabile mentre aumenta controllatamente l'insulina, l'espressione del gene dell'interleuchina-6 nel grasso sottocutaneo è aumentata di 11 volte dopo due ore, di 3 volte dopo quattro ore e di 5 volte dopo sei ore. Anche l'espressione del gene del TNF-alfa è aumentata nel tessuto adiposo. Lo studio fornisce un segnale sperimentale nell'uomo che l'insulina può aumentare rapidamente marcatori infiammatori nel grasso, ma non valuta un'esposizione cronica né la comparsa di obesità o diabete [1].Pedersen e colleghi hanno esaminato 36 persone con obesità e osservato un'associazione positiva tra insulina circolante e geni infiammatori nel tessuto adiposo viscerale, indipendentemente dall'indice di massa corporea. La parte più informativa per il nesso causale è però sperimentale: negli stessi filoni di ricerca, abbassare circa del 50% l'insulina circolante in topi obesi ha ridotto il contenuto di macrofagi e segnali infiammatori nel grasso; inoltre, l'infusione di insulina in topi magri, mantenuti euglicemici, ha aumentato l'espressione di citochine nel tessuto adiposo. Questa convergenza collega l'iperinsulinemia a infiammazione adiposa sia nell'osservazione umana sia nell'intervento murino [2].Un'ulteriore prova indipendente deriva da un modello genetico. Mehran e colleghi hanno ridotto geneticamente la capacità di sviluppare iperinsulinemia in topi nutriti con dieta ricca di grassi. Gli animali con minore produzione insulinica erano protetti dall'obesità indotta dalla dieta e presentavano tessuto adiposo con adipociti più piccoli, minore infiammazione e minore fuoriuscita di acidi grassi. Questo studio conferma che prevenire l'iperinsulinemia può modificare la traiettoria metabolica e infiammatoria, ma il risultato è intrecciato con la prevenzione dell'aumento di peso: non isola completamente l'infiammazione come unico meccanismo [3].Nel loro insieme, questi studi indipendenti sostengono una catena coerente: insulina elevata può aumentare segnali infiammatori nel tessuto adiposo; nei topi, limitare l'iperinsulinemia riduce marcatori infiammatori e alcune conseguenze metaboliche. La conferma è più diretta negli esperimenti murini, mentre nell'uomo resta limitata a effetti acuti e associazioni tissutali.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Una evidenza pertinente invita a non trasformare automaticamente la sequenza infiammazione adiposa resistenza insulinica in una relazione unica e obbligata. In topi alimentati con dieta ricca di grassi, il blocco selettivo della trans-segnalazione dell'interleuchina-6 ha prevenuto il reclutamento di macrofagi nel tessuto adiposo, ma non ha migliorato l'azione dell'insulina. In altre parole, ridurre una specifica via di ingresso dei macrofagi nel grasso non è stato sufficiente a correggere la resistenza insulinica in quel modello [4].Questo risultato non contraddice

direttamente l'osservazione che l'iperinsulinemia possa promuovere infiammazione adiposa. Ridimensiona però l'interpretazione secondo cui ogni riduzione dell'infiammazione o di una singola popolazione immunitaria debba necessariamente tradursi in un miglioramento della sensibilità insulinica. La relazione dipende dal modello, dalla durata dell'obesità, dai segnali immunitari coinvolti e da altri fattori, compreso il sovraccarico lipidico dei tessuti.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della revisione dalle pubblicazioni indipendenti utilizzate per verificare i singoli passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, intervento con insulina e modelli di obesità	Topi con infusione insulinica; modelli di obesità indotta dalla dieta e db/db; topi privi di iNOS	L'iperinsulinemia cronica ha aumentato il profilo immunitario pro-infiammatorio e la deposizione di matrice nel grasso; ridurre l'insulina ha attenuato infiammazione e resistenza insulinica.	conferma diretta	moderata
[1]	Intervento fisiologico umano	Nove volontari sani sottoposti a clamp iperinsulinemico-euglicemico	L'insulina elevata acutamente ha aumentato l'espressione di IL-6 e TNF-alfa nel tessuto adiposo sottocutaneo.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[2]	Osservazionale umano, cellulare e animale	36 persone con obesità; topi obesi e magri; adipociti coltivati	Insulina più alta si è associata a maggiore infiammazione adiposa; ridurre l'insulina nei topi obesi ha ridotto macrofagi e marcatori infiammatori.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale genetico	Topi con ridotta capacità di sviluppare iperinsulinemia alimentati con dieta ricca di grassi	La prevenzione dell'iperinsulinemia ha protetto dall'obesità indotta dalla dieta ed è stata associata a minore infiammazione del grasso.	conferma indiretta	moderata

[4]	Animale, intervento su segnalazione immunitaria	Topi con dieta ricca di grassi e blocco della trans-segnalazione dell'interleuchina-6	La riduzione del reclutamento di macrofagi nel grasso non ha migliorato l'azione insulinica.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto, nei topi, che l'iperinsulinemia cronica può favorire un ambiente infiammatorio nel tessuto adiposo, accompagnato da rimodellamento della matrice extracellulare e minore sensibilità insulinica. La sua citazione nel paragrafo del libro è quindi coerente con il risultato sperimentale effettivamente documentato.Le evidenze indipendenti rendono la narrazione abbastanza ben sostenuta: nell'uomo l'insulina può aumentare rapidamente alcuni segnali infiammatori nel grasso, mentre nei modelli murini ridurre o prevenire l'iperinsulinemia si associa a minore infiammazione adiposa. Resta necessario distinguere il contributo dell'insulina da quello dell'eccesso energetico, dell'aumento di peso, dei lipidi e delle diverse vie immunitarie. Non è ancora dimostrato che ogni condizione di iperinsulinemia produca negli esseri umani la stessa catena causale osservata nei topi.

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] **A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation**
Pedersen et al., 2015
Molecular Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.04.003

[2] **Hyperinsulinemia Drives Diet-Induced Obesity Independently of Brain Insulin Production**
Mehran et al., 2012
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.019

[3] **Blocking IL-6 trans-Signaling Prevents High-Fat Diet-Induced Adipose Tissue Macrophage Recruitment but Does Not Improve Insulin Resistance**
Kraakman et al., 2015
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.006

[4] **Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-a gene expression in human subcutaneous adipose tissue**
Krogh-Madsen et al., 2004
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00274.2003