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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'iperinsulinemia provoca danno ai podociti glomerulari e albuminuria attraverso un circuito autoalimentato di desensibilizzazione insulinica GSK3b-IRS1 - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'iperinsulinemia, cioè un eccesso persistente di insulina nel sangue, possa danneggiare direttamente i podociti glomerulari, cellule essenziali della barriera che impedisce alle proteine di passare nelle urine. Gli autori hanno combinato esperimenti in topi db/db in fase prediabetica, topi geneticamente modificati, podociti murini coltivati in laboratorio e trattamento con tideglusib, un inibitore di GSK-3b.Nei modelli sperimentali, l'aumento dell'insulina ha preceduto l'iperglicemia ed è stato accompagnato da albuminuria, perdita di segnali di integrità dei podociti e riduzione della risposta insulinica. Il risultato centrale è la proposta di un circuito nel quale la ridotta attività di AKT lascia più attiva GSK-3b; questa modifica IRS-1 in modo inibitorio e rende ulteriormente meno efficiente la via insulinica. In "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce quindi alla narrazione secondo cui l'iperinsulinemia cronica può favorire insulino-resistenza e danno d'organo prima dell'iperglicemia manifesta. Ricerche indipendenti confermano il passaggio molecolare GSK-3b→IRS-1 e studi prospettici nell'uomo associano insulina elevata a una maggiore comparsa di microalbuminuria. Tuttavia, il circuito completo è dimostrato soprattutto in modelli cellulari e animali; non prova che tideglusib prevenga o curi il danno renale nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24363521

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 possa causare direttamente un danno alla barriera di filtrazione del rene, anche prima della comparsa di iperglicemia, e quale meccanismo cellulare possa spiegare questa relazione. L'ipotesi degli autori è che nei podociti l'esposizione prolungata a concentrazioni elevate di insulina esaurisca progressivamente il recettore insulinico e riduca la risposta della cellula al segnale ormonale.Il segmento centrale riguarda la via IRS1–PI3K–AKT. IRS-1 (insulin receptor substrate 1, proteina adattatrice che trasmette il segnale dal recettore insulinico) aiuta ad attivare PI3K e AKT, due componenti che favoriscono l'utilizzo del glucosio e, tra l'altro, limitano GSK-3b. Quando AKT è meno attiva, GSK-3b può rimanere maggiormente attiva. Lo studio propone che GSK-3b attiva fosforili IRS-1 sulla serina 332, riducendone ulteriormente la funzione: un circuito di peggioramento reciproco della sensibilità insulinica.Questo è il motivo per cui la pubblicazione è pertinente sia al paragrafo 4.13 sia al paragrafo 14.9 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi. Non dimostra che ogni caso umano di albuminuria dipenda da questo circuito, né dimostra che l'iperinsulinemia sia l'unica causa di malattia renale. Documenta invece, in modelli preclinici, un passaggio causale plausibile fra segnalazione insulinica attenuata, iperattività di GSK-3b, inibizione di IRS-1, danno podocitario e albuminuria.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato principalmente topi maschi db/db, un modello con alterazione del recettore della leptina che sviluppa obesità, iperinsulinemia e successivamente diabete. Sono stati confrontati con topi db/m di controllo a 4, 6 e 10 settimane di età. Il numero di animali per gruppo non è riportato nel materiale disponibile. In un esperimento separato, topi db/db di 4 settimane sono stati randomizzati a tideglusib 5 mg/kg per via intraperitoneale a giorni alterni per due settimane oppure al veicolo.È stato inoltre studiato un modello genetico nel quale GSK-3b è costitutivamente attiva: topi eterozigoti GSK3bS9A, confrontati con fratelli di cucciolata di tipo selvatico e valutati a 8 settimane. In coltura sono stati impiegati podociti murini immortalizzati e differenziati, esposti a insulina 100 nM per periodi da 30 minuti a 10 giorni; alcuni sono stati trattati con tideglusib 5 µM. Gli autori hanno anche aumentato artificialmente l'attività di GSK-3b oppure l'hanno ridotta mediante mutanti genetici e silenziamento del recettore insulinico.Le principali misure comprendevano il rapporto albumina/creatinina urinaria, chiamato uACR (indice della quantità di albumina eliminata nelle urine), l'espressione di podocina e sinaptopodina come indicatori dell'integrità dei podociti, EGR1 come indicatore di stress cellulare, la captazione di glucosio, immunoblotting, immunofluorescenza, co-immunoprecipitazione e analisi di fosforilazione proteica. Per le analisi statistiche sono stati usati test t, analisi della varianza e regressioni lineari; gli autori hanno considerato significativo un valore P inferiore a 0,05. I valori numerici completi delle figure, le numerosità dei gruppi e diversi dettagli dei metodi supplementari non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei topi db/db, l'insulina sierica era già elevata a 4 settimane, quando la glicemia era comparabile con quella dei controlli. A 6 settimane era presente albuminuria, prima della marcata iperglicemia osservata a 10 settimane, quando la glicemia media superava 300 mg/dL. Nei glomeruli dei topi prediabetici, la podocina diminuiva e EGR1 aumentava, mentre il marcatore del numero di podociti WT1 cambiava poco. In altre parole, le cellule filtranti apparivano sofferenti prima di una loro evidente perdita numerica.Il segnale insulinico glomerulare risultava attenuato: la quantità della subunità b del recettore insulinico era ridotta e l'insulina induceva una minore fosforilazione di AKT. La fosforilazione è una modifica chimica che può accendere o spegnere una proteina; in questo caso, minore fosforilazione di AKT indica una minore risposta intracellulare all'insulina. Parallelamente, la captazione di glucosio nei glomeruli isolati diminuiva dopo stimolazione insulinica.Il dato più pertinente alla narrazione del libro è che GSK-3b risultava più espressa e meno fosforilata nella posizione Ser9. Poiché la fosforilazione in Ser9 normalmente frena GSK-3b, la riduzione del rapporto p-GSK3bSer9/GSK3b è stata interpretata come

maggiore attività della chinasi. Nei podociti, GSK-3b e IRS-1 co-localizzavano e la co-immunoprecipitazione ne ha supportato l'interazione fisica; l'esposizione a insulina elevata la aumentava. Con il prolungarsi dell'esposizione, diminuiva il recettore insulinico, aumentava la fosforilazione inibitoria di IRS-1 in Ser332 e diminuiva il segnale AKT.Gli esperimenti di manipolazione hanno rafforzato la relazione causale nel modello. Rendere GSK-3b costitutivamente attiva ha aumentato la fosforilazione inibitoria di IRS-1, ridotto la fosforilazione di AKT e aggravato gli indicatori di danno podocitario. Al contrario, una forma inattiva della chinasi o tideglusib hanno ridotto la fosforilazione di IRS-1 in Ser332, aumentato la risposta AKT e preservato i marcatori podocitari. Nei topi GSK3bS9A, l'albuminuria aumentava senza differenze riportate di glicemia, insulina o pressione arteriosa rispetto ai controlli. Nei topi db/db, due settimane di tideglusib riducevano l'albuminuria e gli indicatori di danno podocitario. Il testo disponibile non riporta i valori assoluti, gli intervalli di confidenza o i valori P delle singole figure.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico proposto è che un'elevata esposizione cronica all'insulina possa rendere il podocita meno capace di rispondere a ulteriori segnali insulinici. Un podocita funziona come parte di un filtro molto selettivo: se si altera, una maggiore quantità di albumina può raggiungere le urine. Nello studio, questo danno non viene attribuito alla sola iperglicemia, perché nei topi db/db alcuni cambiamenti erano già rilevabili nella fase prediabetica.Il dettaglio meccanicistico è la sequenza riduzione del recettore insulinico e della via IRS-1–PI3K–AKT minore freno su GSK-3b maggiore fosforilazione inibitoria di IRS-1 ulteriore attenuazione del segnale insulinico. Questo è precisamente il tratto della catena che collega il lavoro ai paragrafi del libro: GSK-3b non è descritta solo come un enzima a valle dell'insulina, ma anche come regolatore negativo capace di compromettere IRS-1 quando rimane attiva.I dati sostengono causalità all'interno dei modelli sperimentali, perché gli autori hanno modificato GSK-3b geneticamente e farmacologicamente. Rimangono però limiti importanti. Il modello db/db presenta molte alterazioni metaboliche oltre all'iperinsulinemia; il modello cellulare usa 100 nM di insulina, una concentrazione che non equivale automaticamente all'esposizione dei podociti umani; e tideglusib può avere effetti biologici ulteriori rispetto al solo bersaglio studiato. La protezione renale osservata negli animali non costituisce una dimostrazione di efficacia clinica nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Il passaggio più diretto della narrazione, cioè che GSK-3 può modificare IRS-1 e ridurre la trasmissione del segnale insulinico, era già stato dimostrato in un modello indipendente da Eldar-Finkelman e Krebs. Gli autori hanno studiato IRS-1 purificata e cellule CHO ingegnerizzate per esprimere recettore insulinico e IRS-1. GSK-3 ha fosforilato IRS-1 e questa modifica ha ridotto la fosforilazione tirosinica di IRS-1 indotta dall'insulina. Nelle cellule che esprimevano GSK-3 normale o la variante attiva S9A, la fosforilazione tirosinica di IRS-1 è scesa rispettivamente al 62% e al 55% del controllo; anche quella del recettore insulinico si è ridotta al 78,3% e al 58,3%. Questo conferma direttamente il principio GSK-3b IRS-1 attenuazionedel segnale, pur non essendo uno studio sul rene né sull'albuminuria [1].Un secondo livello della narrazione riguarda il collegamento tra ridotta sensibilità insulinica e comparsa successiva di albuminuria nell'uomo. In una coorte prospettica di 1.192 uomini coreani non diabetici e inizialmente senza microalbuminuria, seguiti dal 2005 al 2010, l'incidenza di microalbuminuria è aumentata dal 1,8% nel terzile più basso di insulina a digiuno al 6,5% nel terzile più alto. Rispetto al terzile più basso, il rischio relativo stimato come hazard ratio era maggiore sia nel terzile intermedio; intervallo di confidenza al 95% 1,01–5,89, sia nel terzile più alto; intervallo di confidenza al 95% 1,40–7,78. Un hazard ratio confronta la velocità con cui compare un evento nei gruppi studiati. Questo dato non identifica GSK-3b o IRS-1 nei reni dei partecipanti e non dimostra causalità, ma conferma nell'uomo la direzione dell'associazione prospettica fra insulina a digiuno più elevata e maggiore comparsa di albuminuria [2].Le due evidenze sono complementari: la prima documenta il meccanismo molecolare in cellule, la seconda documenta un'associazione prognostica nella popolazione. Insieme non provano che il medesimo circuito sia responsabile di tutti i casi

umani di albuminuria, ma rendono biologicamente coerente il modello sperimentale proposto dallo studio analizzato.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un piccolo studio sperimentale nell'uomo indica che l'effetto dell'insulina sul rene dipende dal contesto clinico e dalla durata dell'esposizione. Dodici volontari sani e dodici persone con diabete tipo 2 senza albuminuria sono stati sottoposti, in giorni distinti, a quattro ore di infusione di insulina alta o bassa mantenendo stabile la glicemia. Nei volontari sani, l'insulina alta non ha aumentato in modo significativo l'escrezione urinaria di albumina. Nelle persone con diabete tipo 2, invece, l'escrezione di albumina è aumentata da 3,6 ± 0,8 a 5,4 ± 1,1 µg/min, con P inferiore a 0,01 [3].Questo risultato non contraddice direttamente il circuito cellulare GSK-3b–IRS-1, che non è stato misurato nello studio umano. Ridimensiona però una lettura troppo ampia: un aumento acuto dell'insulina non produce necessariamente albuminuria in tutti gli individui. La differenza fra esposizione di quattro ore e iperinsulinemia cronica, la presenza di diabete e le diverse sedi renali coinvolte possono modificare l'effetto. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sulla fosforilazione di IRS-1 da parte di GSK-3b nei podociti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti che confermano o delimitano specifici passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, cellulare e genetico	Topi db/db, topi GSK3bS9A e podociti murini	Iperinsulinemia prolungata associata a minore segnale IRS1–PI3K–AKT, maggiore attività di GSK-3b, danno podocitario e albuminuria; l'inibizione di GSK-3b ha attenuato questi esiti.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e biochimico	IRS-1 purificata e cellule CHO con recettore insulinico e IRS-1	GSK-3 ha fosforilato IRS-1 e l'aumento di GSK-3 ha ridotto la fosforilazione insulinica di IRS-1 e del recettore.	conferma diretta	moderata
[2]	Osservazionale prospettico	1.192 uomini coreani non diabetici senza microalbuminuria iniziale	Insulina a digiuno più elevata associata a maggiore incidenza futura di microalbuminuria.	conferma indiretta	moderata

[3]	Sperimentale umano acuto	12 volontari sani e 12 persone con diabete tipo 2	L'infusione insulinica acuta non ha aumentato significativamente l'albuminuria nei sani, ma l'ha aumentata nelle persone con diabete tipo 2.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato fornisce una dimostrazione preclinica coerente secondo cui l'iperinsulinemia prolungata può compromettere la risposta insulinica dei podociti e associarsi ad albuminuria attraverso un circuito che coinvolge GSK-3b e IRS-1. Il nucleo molecolare della narrazione è ben sostenuto da evidenze indipendenti cellulari, mentre i dati prospettici nell'uomo rendono plausibile il collegamento fra insulina elevata e comparsa di albuminuria. La traduzione clinica resta preliminare: non è ancora dimostrato che bloccare GSK-3b prevenga il danno renale nelle persone con iperinsulinemia.

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] **Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action**
Eldar-Finkelman et al., 1997
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660

[2] **Elevated Fasting Insulin Level Significantly Increases the Risk of Microalbuminuria**
Ryoo et al., 2014
Circulation Journal
DOI: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0689

[3] **Effect of Insulin on Systemic and Renal Handling of Albumin in Nondiabetic and NIDDM Subjects**
Catalano et al., 1997
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diab.46.5.868