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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

La luteolina da Lonicera japonica Thunb. ripristina l'assorbimento di glucosio mediato da GLUT4 attraverso la segnalazione PI3K/Akt nell'insulino-resistenza - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se la luteolina, un flavonoide presente in *Lonicera japonica*, possa migliorare la captazione del glucosio in condizioni di insulino-resistenza. Utilizzando adipociti 3T3-L1 differenziati e topi con insulino-resistenza indotta da dieta ricca di grassi, gli autori hanno osservato un aumento dell'ingresso di glucosio e dello spostamento di GLUT4 alla membrana cellulare, associato a una maggiore fosforilazione di IRS, PI3K, AKT e AS160. Il blocco farmacologico di PI3K con wortmannina ha annullato questi effetti.Nella narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio secondo cui il recupero della captazione del glucosio richiede l'integrità della sequenza PI3K–AKT–AS160–GLUT4. Studi indipendenti confermano con buona coerenza questo asse in cellule adipose e muscolari; dati nell'uomo mostrano inoltre alterazioni di specifici segnali AS160 nel diabete tipo 2. Tuttavia, altri studi umani indicano che una ridotta captazione muscolare del glucosio nell'obesità può verificarsi anche senza differenze misurabili nella fosforilazione di AKT e AS160. Il meccanismo è quindi ben sostenuto sperimentalmente, mentre l'efficacia clinica della luteolina richiede studi sull'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24471479

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 la luteolina potesse riattivare l'assorbimento cellulare di glucosio quando la risposta all'insulina è ridotta. L'ipotesi degli autori era che il composto agisse sulla via PI3K/AKT, una sequenza di proteine che trasmette il segnale dell'insulina dall'interno della cellula fino ai trasportatori del glucosio.Il punto centrale è pratico: GLUT4 è il trasportatore che porta il glucosio dal sangue all'interno soprattutto delle cellule del tessuto adiposo e del muscolo. In condizioni di insulino-resistenza, GLUT4 tende a rimanere meno disponibile sulla membrana cellulare. Lo studio ha quindi verificato se la luteolina favorisse il trasferimento di GLUT4 verso la superficie cellulare e, di conseguenza, aumentasse la captazione del glucosio.La pertinenza con il paragrafo 4.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda un segmento preciso della catena insulinica: PI3K AKT AS160 GLUT4 aumento della captazione del glucosio. La ricerca documenta questo segmento in modelli sperimentali. Non dimostra invece che la luteolina prevenga o curi l'insulino-resistenza nelle persone, né stabilisce dosi efficaci o sicure nell'uso clinico.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract; le informazioni non presenti in esso devono quindi essere considerate non riportate nel materiale disponibile.Gli autori hanno combinato analisi di farmacologia di rete e docking molecolare. La farmacologia di rete è un approccio informatico che collega una sostanza a possibili bersagli biologici; il docking molecolare stima se una molecola possa adattarsi a una regione di una proteina. Questi strumenti hanno identificato la luteolina come potenziale composto rilevante per le vie dell'insulino-resistenza, inclusa PI3K/AKT. Tali analisi generano ipotesi e non dimostrano da sole che il meccanismo avvenga in un organismo.La verifica biologica è stata condotta in adipociti 3T3-L1 differenziati, cellule murine frequentemente impiegate come modello di tessuto adiposo, e in topi con insulino-resistenza indotta da dieta ricca di grassi. Sono stati valutati l'assorbimento di glucosio, la fosforilazione delle proteine della segnalazione insulinica e la traslocazione di GLUT4 alla membrana mediante saggi biochimici, Western blotting, immunofluorescenza e citometria a flusso. Il Western blotting misura la quantità relativa di proteine o delle loro forme fosforilate; la fosforilazione è una modifica chimica che può attivare o regolare una proteina.La wortmannina è stata usata come inibitore farmacologico di PI3K. La numerosità degli esperimenti cellulari e degli animali, il sesso e l'età dei topi, i dosaggi di luteolina e wortmannina, la durata del trattamento, i criteri di inclusione, gli endpoint metabolici specifici e le analisi statistiche dettagliate non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei modelli cellulari e animali di insulino-resistenza, la luteolina ha aumentato la captazione del glucosio e ha favorito la traslocazione di GLUT4 verso la membrana plasmatica. In termini semplici, una quota maggiore dei trasportatori necessari per fare entrare il glucosio nella cellula è risultata collocata nel punto in cui può svolgere la propria funzione.Questo aumento è stato accompagnato da una maggiore fosforilazione di IRS, PI3K, AKT e AS160. IRS è una proteina che raccoglie il segnale proveniente dal recettore dell'insulina; PI3K e AKT trasmettono il segnale verso l'interno; AS160 regola parte del traffico delle vescicole che contengono GLUT4. La direzione del risultato è quindi coerente con una riattivazione della cascata insulinica che porta GLUT4 alla superficie cellulare.Il risultato più pertinente al paragrafo del libro è stato l'effetto della wortmannina: l'inibizione di PI3K ha soppresso sia la traslocazione di GLUT4 sia l'aumento della captazione del glucosio indotti dalla luteolina. Questo esperimento rafforza l'interpretazione secondo cui, nel modello studiato, PI3K è necessaria affinché la luteolina produca questi effetti.L'abstract riferisce inoltre che la luteolina ha migliorato parametri metabolici e segnalazione insulinica nei topi insulino-resistenti. Tuttavia, valori assoluti, differenze percentuali, valori P, intervalli di confidenza, numero di animali e singoli parametri metabolici non sono riportati nel materiale disponibile. Non è quindi possibile quantificare la dimensione dell'effetto né valutarne con precisione la robustezza statistica.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del lavoro è che la luteolina, nei modelli esaminati, ha riattivato una parte del sistema con cui l'insulina permette alle cellule di utilizzare il glucosio. L'effetto non è stato attribuito soltanto a un aumento della quantità totale di GLUT4: gli autori hanno osservato soprattutto un maggiore trasferimento del trasportatore verso la membrana, cioè verso il luogo in cui può favorire l'ingresso del glucosio.Nel dettaglio, il segmento documentato è PI3K AKT AS160 traslocazione di GLUT4 maggiore captazione del glucosio. La perdita dell'effetto dopo trattamento con wortmannina sostiene una dipendenza da PI3K nel sistema sperimentale. Poiché PI3K si trova a monte di AKT e AS160, il risultato è coerente con l'idea che la luteolina non aggiri la cascata insulinica, ma ne favorisca il recupero funzionale.Questa interpretazione non equivale però alla dimostrazione che ogni componente della sequenza sia l'unico determinante della captazione di glucosio. La wortmannina può avere effetti che richiedono prudenza interpretativa, e la regolazione di GLUT4 include anche altre proteine, il citoscheletro e processi di fusione delle vescicole con la membrana. Inoltre, cellule adipose murine e topi nutriti con una dieta ricca di grassi non riproducono completamente l'insulino-resistenza nell'uomo.Per il passaggio riportato in "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio non deve dimostrare l'intera fisiopatologia dell'insulino-resistenza. Documenta invece in modo specifico che la riattivazione di PI3K è associata ad attivazione di AKT e AS160, maggiore presenza di GLUT4 in membrana e maggiore captazione di glucosio nei modelli sperimentali esaminati.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del passaggio iniziale della catena proviene da un esperimento su adipociti 3T3-L1. In queste cellule, l'insulina ha aumentato la traslocazione di GLUT4 alla superficie e la captazione del glucosio. L'inibizione di PI3K con wortmannina, il blocco farmacologico di AKT e la riduzione sperimentale di PI3K o AKT hanno impedito la traslocazione di GLUT4 indotta dall'insulina. Lo studio conferma quindi direttamente che, negli adipociti murini, PI3K e AKT sono necessari per il passaggio da segnale insulinico a mobilizzazione di GLUT4 [1]. Il limite è che si tratta di un modello cellulare, non di tessuto umano in condizioni fisiologiche.Un secondo studio ha approfondito il collegamento tra AKT, AS160 e GLUT4. Negli adipociti 3T3-L1, l'insulina ha aumentato la fosforilazione di AS160 in più siti. L'espressione di forme di AS160 non fosforilabili ha ridotto marcatamente la traslocazione di GLUT4 indotta dall'insulina. Il dato sostiene un rapporto causale sperimentale: la fosforilazione di AS160 contribuisce a liberare il traffico delle vescicole contenenti GLUT4 verso la membrana [2]. Questo completa il tratto AKT AS160 GLUT4 della narrazione del libro, pur restando un'evidenza cellulare.La rilevanza nell'uomo è stata valutata in uno studio con clamp euglicemico-iperinsulinemico, una procedura che misura la risposta all'insulina mantenendo stabile la glicemia. Sono stati studiati 8 adulti magri con normale tolleranza al glucosio, 9 adulti obesi senza diabete e 10 adulti obesi con diabete tipo 2. Nei partecipanti con diabete tipo 2, la fosforilazione di AS160 nel sito Thr642 stimolata dall'insulina risultava ridotta rispetto ai soggetti magri; questa alterazione accompagnava una minore sensibilità insulinica [3]. Lo studio è osservazionale e non prova che il difetto di AS160 sia da solo la causa della ridotta captazione del glucosio, ma porta la catena molecolare in un contesto umano.Nel loro insieme, queste ricerche sono indipendenti dalla pubblicazione oggetto della revisione e convergono su una sequenza funzionale: PI3K e AKT favoriscono la mobilizzazione di GLUT4, mentre AS160 rappresenta un regolatore importante del traffico delle vescicole. La pubblicazione sulla luteolina aggiunge a questa struttura una verifica sperimentale di un composto naturale in condizioni di insulino-resistenza, ma non rappresenta una dimostrazione clinica del suo impiego terapeutico.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'importante evidenza di contesto proviene da uno studio clinico su persone con obesità e persone non obese sottoposte a clamp e biopsie muscolari. Nel protocollo principale, il gruppo con obesità ha mostrato una riduzione superiore al 60% della disposizione di glucosio stimolata dall'insulina rispetto al gruppo non obeso, ma non ha mostrato differenze nella fosforilazione di AKT o di AS160

[4].Questo risultato non nega il ruolo dell'asse PI3K–AKT–AS160–GLUT4 nei modelli cellulari. Indica però che, nel muscolo umano dell'obesità, una minore captazione del glucosio può dipendere anche da altri livelli di regolazione: quantità di GLUT4, traffico vescicolare a valle di AS160, disponibilità di nutrienti, funzione mitocondriale o caratteristiche del tessuto. Nello stesso studio, la quantità totale di GLUT4 nel muscolo era inferiore del 17% nei partecipanti obesi e l'aumento della fosforilazione di AKT2 era correlato positivamente con la sensibilità insulinica [4].Questa evidenza invita quindi a non trasformare una catena biologica ben definita in un'unica spiegazione universale dell'insulino-resistenza. La direzione generale della narrazione rimane coerente, ma la sua applicazione all'uomo dipende dal tessuto, dalla condizione metabolica e dal punto della cascata effettivamente alterato.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o circoscrivere il passaggio PI3K–AKT–AS160–GLUT4.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Adipociti 3T3-L1 e topi con insulino-resistenza indotta da dieta ricca di grassi	La luteolina ha aumentato fosforilazione di IRS, PI3K, AKT e AS160, traslocazione di GLUT4 e captazione del glucosio; la wortmannina ha annullato gli effetti.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare	Adipociti 3T3-L1	Il blocco o la riduzione di PI3K e AKT ha impedito la traslocazione di GLUT4 e l'aumento della captazione del glucosio indotti dall'insulina.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Adipociti 3T3-L1	Mutazioni non fosforilabili di AS160 hanno ridotto marcatamente la traslocazione di GLUT4 stimolata dall'insulina.	conferma diretta	moderata

[3]	Osservazionale con intervento fisiologico	8 adulti magri, 9 obesi senza diabete e 10 obesi con diabete tipo 2	Nel diabete tipo 2, la fosforilazione insulinica di AS160 Thr642 nel muscolo era ridotta e accompagnava l'insulino-resistenza.	conferma indiretta	moderata
[4]	Osservazionale con clamp	Protocollo principale: 16 adulti non obesi e 25 adulti obesi	Nell'obesità, la disposizione di glucosio indotta dall'insulina era ridotta oltre il 60%, senza differenze nella fosforilazione di AKT e AS160.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo coerente che la luteolina possa aumentare la captazione del glucosio in modelli sperimentali di insulino-resistenza favorendo la sequenza PI3K–AKT–AS160–GLUT4. Il blocco di PI3K rafforza il carattere meccanicistico di questa osservazione.La letteratura indipendente conferma che PI3K, AKT e AS160 partecipano al trasferimento di GLUT4 verso la membrana cellulare. Il ruolo dell'asse è quindi ben sostenuto a livello cellulare e biologico, con segnali associativi anche nel muscolo umano. Tuttavia, l'insulino-resistenza nell'uomo non dipende necessariamente da un solo difetto della cascata e l'efficacia clinica della luteolina richiede validazione in studi controllati sull'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] **PI3 kinase directly phosphorylates Akt1/2 at Ser473/474 in the insulin signal transduction pathway**
Tsuchiya et al., 2014
Journal of Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1530/JOE-13-0172

[2] **Insulin-stimulated Phosphorylation of a Rab GTPase-activating Protein Regulates GLUT4 Translocation**
Sano et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.C300063200

[3] **Insulin stimulation regulates AS160 and TBC1D1 phosphorylation sites in human skeletal muscle**
Middelbeek et al., 2013
Nutrition & Diabetes
DOI: https://doi.org/10.1038/nutd.2013.13

[4] **Insulin-Stimulated Muscle Glucose Uptake and Insulin Signaling in Lean and Obese Humans**
Ramos et al., 2021
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa919