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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Meccanismi molecolari dell'insulino-resistenza indotta dai glucocorticoidi - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato è una revisione narrativa dei meccanismi con cui un eccesso di glucocorticoidi, ormoni coinvolti nella risposta allo stress e farmaci antinfiammatori, può favorire insulino-resistenza. Gli autori integrano dati nell'uomo, animali e colture cellulari, descrivendo una minore efficacia del segnale insulinico soprattutto in muscolo, fegato e tessuto adiposo. Il passaggio più pertinente riguarda la riduzione dell'attività della sequenza IRS-1, PI3K e AKT, necessaria affinché le cellule assorbano e utilizzino il glucosio.Nella "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui un'esposizione cronica al cortisolo può compromettere la risposta periferica all'insulina. Studi indipendenti confermano una riduzione della sensibilità insulinica nell'uomo dopo prednisone e mostrano, in cellule adipose e muscolari, alterazioni coerenti di IRS-1 e AKT. Tuttavia, alcuni risultati nel tessuto adiposo sottocutaneo umano indicano risposte opposte e dipendenti dal distretto studiato. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica, con supporto clinico per l'effetto sistemico.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 20, 2026
Updated: November 20, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24391985

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 affrontata dalla pubblicazione è come i glucocorticoidi possano ridurre la sensibilità all'insulina, cioè rendere necessaria una maggiore quantità di ormone per ottenere lo stesso ingresso di glucosio nelle cellule. L'ipotesi esaminata è che l'eccesso prolungato di questi ormoni interferisca con il segnale insulinico in più organi, contribuendo ad aumento della glicemia e, nel tempo, a disturbi metabolici.La pertinenza con il paragrafo 4.14 della "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda soprattutto il segmento della catena che va dall'esposizione persistente ai glucocorticoidi alla minore attività di IRS-1, PI3K e AKT. IRS-1 è una proteina che trasmette all'interno della cellula il messaggio ricevuto dal recettore dell'insulina; PI3K e AKT sono passaggi successivi che favoriscono, tra l'altro, il trasporto del glucosio nelle cellule.Essendo una revisione narrativa, la pubblicazione non dimostra da sola un nuovo rapporto causale in una singola popolazione. Riunisce invece studi precedenti e descrive come i risultati differiscano secondo organo, specie, dose e durata dell'esposizione. Può quindi sostenere una spiegazione biologica plausibile, ma non stabilire che lo stress psicologico di per sé causi diabete in ogni persona.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione è una revisione narrativa, non uno studio clinico con partecipanti reclutati direttamente dagli autori. Il materiale disponibile descrive l'integrazione di precedenti studi condotti nell'uomo, in roditori, in tessuti isolati e in colture cellulari. L'attenzione è rivolta agli effetti dei glucocorticoidi naturali, come cortisolo e corticosterone, e sintetici, soprattutto desametasone e prednisone.Gli autori organizzano le evidenze per organo bersaglio dell'insulina: tessuto adiposo, fegato, muscolo scheletrico, pancreas, intestino, osso e cervello. Vengono descritti esperimenti che hanno misurato captazione del glucosio, produzione epatica di glucosio, fosforilazione di proteine del segnale insulinico e variazioni dell'espressione genica. La fosforilazione è l'aggiunta di un piccolo gruppo chimico a una proteina, processo che spesso ne modifica l'attività.Una strategia di ricerca bibliografica dettagliata, criteri formali di inclusione ed esclusione degli studi, valutazione sistematica del rischio di bias e metanalisi non sono riportati nel materiale disponibile. Non sono quindi disponibili una numerosità complessiva, un endpoint primario unico o un follow-up propri della revisione.

4. RISULTATI

Il risultato centrale della revisione è che l'eccesso di glucocorticoidi può ridurre l'azione dell'insulina in tessuti fondamentali per il controllo della glicemia. In linguaggio semplice, il muscolo e il tessuto adiposo diventano meno efficienti nell'assorbire glucosio, mentre il fegato tende a produrne di più. Il risultato complessivo può essere un aumento della glicemia e una maggiore richiesta di insulina.Nel muscolo scheletrico, la pubblicazione riporta che i glucocorticoidi riducono la traslocazione di GLUT4, il trasportatore che porta il glucosio dal sangue dentro la cellula. Descrive inoltre una riduzione dell'attività di PI3K e della fosforilazione di AKT in studi cellulari e animali. Questi cambiamenti sono coerenti con un minore assorbimento di glucosio stimolato dall'insulina.Nel tessuto adiposo, il desametasone viene associato a minore captazione di glucosio e a una riduzione di IRS-1, PI3K e AKT in adipociti di ratto. La revisione segnala anche maggiore lipolisi, cioè maggiore liberazione di acidi grassi dai depositi adiposi. Gli acidi grassi in eccesso possono accumularsi in altri organi e contribuire alla loro disfunzione metabolica.Nel fegato, la pubblicazione descrive un aumento dell'espressione di PEPCK e G6Pase, enzimi che favoriscono la produzione di glucosio. Il meccanismo proposto comprende una minore attivazione di AKT, una minore inibizione di FOXO1 e una maggiore attività dei geni della gluconeogenesi, cioè della produzione di glucosio da sostanze non zuccherine. La revisione sottolinea però che molte prove molecolari derivano da modelli animali e cellulari.Il passaggio più direttamente collegato alla narrazione del libro è dunque la sequenza glucocorticoidi elevati alterazione di IRS-1/PI3K/AKT minore ingresso del glucosio in cellule muscolari e adipose. La revisione non attribuisce lo stesso effetto, con la stessa intensità, a ogni tessuto o a ogni condizione sperimentale.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che il cortisolo e i farmaci glucocorticoidi possono aiutare l'organismo a rendere rapidamente disponibile energia durante una situazione acuta, ma una stimolazione prolungata può diventare metabolicamente sfavorevole. Quando il segnale insulinico è meno efficace, il glucosio rimane più facilmente nel sangue invece di essere utilizzato o immagazzinato in modo appropriato.La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove colloca questo fenomeno lungo una catena plausibile. Il recettore dell'insulina attiva IRS-1; IRS-1 favorisce l'attivazione di PI3K; PI3K contribuisce all'attivazione di AKT; AKT promuove processi come il trasferimento di GLUT4 alla membrana cellulare. Se uno o più di questi passaggi vengono ridotti, la cellula muscolare o adiposa può assorbire meno glucosio.I dati supportano bene l'esistenza di alterazioni molecolari indotte dai glucocorticoidi in specifici modelli sperimentali. Non dimostrano però che qualsiasi aumento del cortisolo dovuto allo stress quotidiano produca inevitabilmente la stessa cascata nell'uomo. La risposta dipende dalla durata dell'esposizione, dalla concentrazione ormonale, dalla predisposizione individuale e dal tessuto interessato.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma clinica dell'effetto sistemico proviene da uno studio randomizzato condotto in uomini sani e normopeso. Dopo una settimana di prednisone, 25 mg al giorno hanno ridotto del 35% la quantità di glucosio eliminata dall'organismo durante la prima fase del clamp euglicemico iperinsulinemico, un test che misura quanto efficacemente l'insulina favorisce l'utilizzo del glucosio. Nella seconda fase, sia 25 mg sia 10 mg hanno ridotto la disponibilità di glucosio rispettivamente del 33% e del 15% rispetto al placebo. Questo studio conferma nell'uomo che anche un'esposizione breve a glucocorticoidi farmacologici può ridurre la sensibilità insulinica, ma non identifica direttamente tutti i passaggi molecolari nelle cellule [1].Nel tessuto adiposo, Burén e colleghi hanno studiato adipociti primari di ratto esposti per 24 ore a desametasone. Il farmaco ha ridotto del 40–50% la captazione basale e quella stimolata dall'insulina. Parallelamente, IRS-1 è diminuito di circa il 75%, PI3K di circa il 20%, la quantità di AKT, chiamata anche PKB, di circa il 45%, e la fosforilazione di AKT indotta dall'insulina di circa il 40%. Questo esperimento conferma direttamente il segmento molecolare descritto nel libro per le cellule adipose, ma il modello è animale e isolato dall'intero organismo [2].Nel muscolo, Morgan e colleghi hanno combinato colture di miotubi umani e di roditore, frammenti muscolari e modelli murini. Il desametasone ha ridotto l'ingresso di glucosio stimolato dall'insulina, diminuito l'RNA messaggero e la proteina IRS-1 e aumentato la fosforilazione inattivante di IRS-1 nella posizione Ser307. Nei topi, l'inibizione di 11b-HSD1, enzima che rigenera glucocorticoidi attivi nei tessuti, è stata associata a minore glicemia a digiuno, minore IRS-1 inattivato e maggiore fosforilazione di AKT. La ricerca rafforza quindi il collegamento tra glucocorticoidi, IRS-1 e AKT nel muscolo, con una dimostrazione prevalentemente sperimentale [3].Queste evidenze sono convergenti perché analizzano livelli diversi della stessa narrazione: l'effetto sull'intero organismo nell'uomo, il difetto molecolare negli adipociti e il difetto molecolare-muscolare con verifica in animali. Nessuno di questi studi, isolatamente, dimostra tutte le conseguenze cliniche a lungo termine dell'iperattivazione del cortisolo endogeno.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato rilevante e direttamente pertinente mostra che la risposta ai glucocorticoidi non è uniforme in tutti i depositi di grasso. In una linea cellulare di adipociti umani sottocutanei differenziati, il desametasone per 24 ore o sette giorni ha aumentato la fosforilazione di IRS-1 e AKT stimolata dall'insulina, un segnale compatibile con maggiore sensibilità insulinica cellulare. L'effetto è stato osservato anche in presenza di concentrazioni elevate di insulina [4].Questa evidenza non nega la riduzione della sensibilità insulinica dell'intero organismo osservata dopo glucocorticoidi. Indica piuttosto che il tessuto adiposo sottocutaneo può rispondere diversamente dal muscolo, dal tessuto adiposo viscerale o dall'organismo nel suo insieme. Il limite principale è l'uso di una linea cellulare, che non riproduce le interazioni con fegato, muscolo, infiammazione, flusso sanguigno e sistema endocrino presenti in una persona.La discordanza impone quindi prudenza nel descrivere il cortisolo come inibitore identico di IRS-1/PI3K/AKT in tutte le cellule adipose. Non sono

state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto alla riduzione della sensibilità insulinica sistemica indotta da glucocorticoidi; 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. La forza dell'evidenza considera pertinenza, modello sperimentale e possibilità di estendere i risultati all'uomo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Revisione narrativa	Studi nell'uomo, animali e cellule	Riassume alterazioni indotte dai glucocorticoidi nel segnale IRS-1/PI3K/AKT e nel metabolismo del glucosio.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	RCT	Uomini sani e normopeso trattati una settimana con prednisone o placebo	Il prednisone ha ridotto la sensibilità insulinica in modo dipendente dalla dose.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Adipociti primari di ratto	Il desametasone ha ridotto captazione di glucosio, IRS-1, PI3K, AKT e fosforilazione di AKT.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e animale	Miotubi umani e murini, frammenti muscolari e topi	I glucocorticoidi hanno ridotto IRS-1 e captazione del glucosio; l'inibizione di 11b-HSD1 ha aumentato AKT attivo.	conferma diretta	moderata
[4]	Cellulare	Linea di adipociti umani sottocutanei differenziati	Il desametasone ha aumentato la fosforilazione insulinica di IRS-1 e AKT.	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente il passaggio del libro che collega l'eccesso prolungato di glucocorticoidi a una minore efficacia del segnale insulinico periferico. Le prove indipendenti confermano che il prednisone può ridurre la sensibilità insulinica nell'uomo e che desametasone e glucocorticoidi correlati possono alterare IRS-1 e AKT in modelli sperimentali.La conferma è più solida per il fenomeno generale dell'insulino-resistenza indotta da glucocorticoidi che per una sequenza molecolare unica, valida in tutti gli organi. Le differenze osservate nel tessuto adiposo indicano che il meccanismo è dipendente dal contesto biologico. L'estensione diretta dai glucocorticoidi farmacologici allo stress psicologico cronico richiede ulteriori validazioni 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] **Short term metabolic effects of prednisone administration in healthy subjects**
Kauh et al., 2011
Diabetes, Obesity and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01432.x

[2] **Dexamethasone impairs insulin signalling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes**
Buren et al., 2002
European Journal of Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1530/eje.0.1460419

[3] **11b-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Regulates Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle**
Morgan et al., 2009
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db09-0525

[4] **Short- and long-term glucocorticoid treatment enhances insulin signalling in human subcutaneous adipose tissue**
Gathercole et al., 2011
Nutrition & Diabetes
DOI: https://doi.org/10.1038/nutd.2010.3