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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Meccanismi dello stress, dell'omeostasi energetica e della resistenza insulinica negli adolescenti europei - lo studio HELENA - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio HELENA ha esaminato, in 723 adolescenti di dieci città europee, la relazione tra cortisolo a digiuno, alcuni indicatori dell'equilibrio energetico e l'indice HOMA-IR, una stima indiretta della resistenza insulinica calcolata da glicemia e insulina a digiuno. Nei ragazzi, concentrazioni più alte di cortisolo erano associate a insulina, glucosio e HOMA-IR più elevati; nelle ragazze, a leptina, insulina e HOMA-IR più elevati, ma non a glucosio più elevato.La ricerca contribuisce alla narrazione de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi sul possibile legame tra stress metabolico e minore sensibilità insulinica. Tuttavia, non ha misurato il recettore dell'insulina né le proteine IRS-1 e IRS-2. Studi indipendenti indicano che l'eccesso di glucocorticoidi può alterare il segnale insulinico nel muscolo, ma tali effetti dipendono dal tessuto e dal modello sperimentale. La conferma della specifica narrazione del libro è quindi soprattutto meccanicistica e indiretta.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24304969

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'attività del sistema dello stress, rappresentata dalla concentrazione di cortisolo nel sangue a digiuno, fosse associata a segnali di alterato controllo energetico e a una minore sensibilità all'insulina negli adolescenti europei. L'ipotesi degli autori era che livelli più alti di cortisolo potessero accompagnarsi a valori più elevati di insulina, glucosio, leptina e HOMA-IR.Il motivo della citazione nei paragrafi 4.1 e 4.2 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è il collegamento generale tra stress metabolico, equilibrio energetico alterato e ridotta sensibilità insulinica. Lo studio documenta questo collegamento a livello osservazionale: rileva associazioni tra biomarcatori misurati nello stesso momento, ma non dimostra che il cortisolo causi resistenza insulinica.È importante una precisazione: la pubblicazione non ha misurato l'espressione del recettore insulinico nei tessuti periferici, la sua attività, la distribuzione cellulare delle proteine IRS-1 e IRS-2 né marcatori di infiammazione cronica. Di conseguenza, il suo contributo al testo del libro riguarda il segmento più generale della catena, cioè stress metabolico associato a minore sensibilità insulinica, non la dimostrazione diretta delle modificazioni molecolari del recettore o delle IRS.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha utilizzato dati del progetto HELENA-CSS, con disegno osservazionale trasversale: esposizioni e risultati sono stati misurati nello stesso periodo, senza un follow-up. Sono stati inclusi 723 adolescenti di età compresa tra 12,5 e 17,5 anni provenienti da dieci città europee. Questa informazione non consente di stabilire quale variabile sia comparsa per prima.Sono stati raccolti campioni di sangue a digiuno per misurare cortisolo, leptina, insulina e glucosio. La leptina è un ormone prodotto prevalentemente dal tessuto adiposo che segnala all'organismo la disponibilità di riserve energetiche. L'HOMA-IR, cioè il modello di valutazione dell'omeostasi della resistenza insulinica, è stato calcolato usando le concentrazioni di insulina e glucosio a digiuno; è una stima indiretta e non una misura diretta dell'azione dell'insulina nei tessuti.Gli autori hanno valutato anche età, percentuale di massa grassa e durata dell'allattamento esclusivo al seno. Le analisi sono state condotte separatamente per ragazzi e ragazze. Sono state calcolate correlazioni di Pearson e modelli lineari gerarchici, considerando la città come unità di raggruppamento e correggendo i risultati per età, massa grassa e durata dell'allattamento esclusivo. I criteri di inclusione ed esclusione dettagliati, il periodo di raccolta dei dati, i valori assoluti dei biomarcatori e le procedure analitiche di laboratorio non sono riportati nel materiale disponibile, che consiste nel solo abstract.

4. RISULTATI

Nei ragazzi, un cortisolo più elevato era associato a insulina più elevata, glucosio più elevato ($r = 0{,}315$; $p < 0{,}001$) e HOMA-IR più elevato. Il coefficiente r indica la direzione e l'intensità di una relazione lineare: tutti questi valori erano positivi, quindi al crescere del cortisolo crescevano in media anche gli indicatori considerati. L'intensità dell'associazione era piccola per insulina e HOMA-IR e più marcata, pur non elevata, per glucosio.Nelle ragazze, un cortisolo più elevato era associato a leptina più elevata, insulina più elevata e HOMA-IR più elevato. Non è stata invece osservata un'associazione statisticamente significativa tra cortisolo e glucosio. In termini semplici, nelle ragazze con cortisolo maggiore il glucosio non risultava sistematicamente maggiore nel campione analizzato.Secondo l'abstract, le associazioni osservate sono rimaste indipendenti da età, percentuale di massa grassa e durata dell'allattamento esclusivo dopo l'applicazione dei modelli gerarchici. Non sono però riportati nel materiale disponibile i coefficienti corretti dei modelli, i relativi intervalli di confidenza né i valori P delle analisi aggiustate.Il risultato più pertinente alla narrazione del libro è che cortisolo più elevato si associava a HOMA-IR più elevato in entrambi i sessi. Questo è compatibile con una minore sensibilità insulinica, ma HOMA-IR non identifica il punto della via insulinica che potrebbe essere coinvolto: non permette quindi di attribuire il fenomeno al recettore insulinico, a IRS-1, a IRS-2 o a un singolo tessuto.

5. INTERPRETAZIONE

In linguaggio comune, i dati indicano che negli adolescenti con valori di cortisolo più alti erano presenti, in media, segnali ematici compatibili con una

maggiore difficoltà dell'organismo a mantenere efficiente la risposta all'insulina. Questo non significa che ogni ragazzo o ragazza con cortisolo più alto sviluppi una malattia metabolica, né che il cortisolo sia l'unica causa dell'alterazione.Il possibile significato biologico è coerente con il ruolo dei glucocorticoidi, famiglia di ormoni che comprende il cortisolo e che coordina la risposta allo stress e la disponibilità di energia. Quando il segnale dei glucocorticoidi è eccessivo o persistente, può favorire una minore risposta dei tessuti all'insulina. Lo studio analizzato, però, ha osservato soltanto concentrazioni nel sangue e stime metaboliche; non ha valutato la fosforilazione del recettore insulinico, cioè l'attivazione chimica iniziale del recettore, né la quantità o la localizzazione delle IRS.Per i paragrafi del libro, la pubblicazione sostiene dunque un passaggio indiretto: condizioni associate a stress metabolico possono accompagnarsi a una minore sensibilità insulinica. La parte successiva della narrazione, secondo cui possono essere coinvolte attività del recettore insulinico e proteine IRS nei tessuti periferici, richiede evidenze sperimentali specifiche. Studi su roditori, cellule muscolari e cellule adipose mostrano che l'effetto dei glucocorticoidi può effettivamente coinvolgere questi nodi della via insulinica, ma anche che la direzione dell'effetto cambia in base al tipo cellulare e alla condizione sperimentale.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma osservazionale nella popolazione giovane proviene da uno studio condotto in 205 bambini e adolescenti latinoamericani in sovrappeso, di età compresa tra 8 e 13 anni e a rischio di diabete di tipo 2. Il cortisolo mattutino più elevato era associato a una minore sensibilità insulinica misurata con test metabolici dinamici, sia nell'analisi trasversale sia nel periodo di osservazione. Questo risultato conferma il segmento della narrazione relativo a cortisolo più elevato e minore risposta all'insulina, con una misura dell'azione insulinica più diretta dell'HOMA-IR. Il campione era però selezionato per sovrappeso e origine etnica, quindi non rappresenta tutti gli adolescenti [1].Il passaggio molecolare relativo al recettore e a IRS-1 è sostenuto da un esperimento in ratti maschi trattati per cinque giorni con cortisone e confrontati con controlli alimentati in modo equivalente. Nel muscolo scheletrico, il cortisone ha aumentato del 36% la quantità di recettore insulinico, ma ha ridotto la sua fosforilazione tirosinica al 69% del controllo e ha ridotto del 50% il contenuto di IRS-1. In altre parole, avere più recettore non ha significato un segnale più efficiente: una quota minore di recettori risultava attivata dall'insulina. Lo studio conferma in modo sperimentale che i glucocorticoidi possono ridurre l'efficienza del segnale recettore-IRS nel muscolo, ma non dimostra che lo stesso accada negli adolescenti sani [2].Un lavoro successivo ha rafforzato il collegamento tra glucocorticoidi e IRS-1 nel muscolo. In colture di cellule muscolari umane e di roditori, il desametasone ha ridotto l'ingresso di glucosio stimolato dall'insulina, ha ridotto l'RNA messaggero e la proteina IRS-1 e ha aumentato la fosforilazione inattivante di IRS-1 in serina 307. Nei modelli murini, l'inibizione dell'enzima 11b-HSD1, che aumenta localmente la disponibilità di glucocorticoidi attivi, ha migliorato la sensibilità insulinica e ridotto questo segnale inattivante. Questa evidenza sostiene il possibile passaggio stress ormonale alterazione di IRS-1 minore segnale insulinico, ma resta prevalentemente cellulare e animale [3].Le tre pubblicazioni sono indipendenti dallo studio HELENA e formano una catena coerente: nell'uomo giovane, cortisolo più elevato può associarsi a minore sensibilità insulinica; in modelli sperimentali, l'eccesso di glucocorticoidi può ridurre l'efficienza del recettore insulinico e di IRS-1. Nessuna di queste prove, tuttavia, dimostra che le associazioni osservate nel campione HELENA dipendessero specificamente da un cambiamento del recettore o dalla distribuzione cellulare delle IRS.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'evidenza direttamente pertinente mostra che l'effetto dei glucocorticoidi non è uniforme. In preadipociti umani primari, cioè cellule precursori delle cellule adipose, il pretrattamento con glucocorticoidi ha aumentato l'espressione del recettore insulinico, di IRS-1 e IRS-2 e ha aumentato l'attivazione di AKT, una proteina che trasmette il segnale dell'insulina all'interno della cellula. In questo preciso modello, quindi, i glucocorticoidi hanno aumentato e non ridotto la sensibilità insulinica, preparando le cellule alla differenziazione adiposa [4].Il risultato discordante non annulla le osservazioni sul muscolo o sui marcatori metabolici degli

adolescenti. Indica però che non è corretto descrivere i glucocorticoidi come inibitori invariabili del recettore insulinico o delle IRS. Tipo cellulare, durata dell'esposizione, concentrazione dell'ormone, stato di differenziazione della cellula e contesto metabolico possono modificare la risposta. Non sono state individuate ulteriori evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti negli adolescenti della popolazione generale; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio osservazionale oggetto della revisione dalle ricerche indipendenti che confermano o delimitano i singoli passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Osservazionale trasversale	723 adolescenti europei, 12,5-17,5 anni	Cortisolo più alto associato a HOMA-IR più alto; differenze tra ragazzi e ragazze	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Osservazionale longitudinale e trasversale	205 bambini e adolescenti latinoamericani in sovrappeso, 8-13 anni	Cortisolo mattutino più alto associato a minore sensibilità insulinica	conferma diretta	moderata
[2]	Animale sperimentale	Ratti maschi Sprague-Dawley, muscolo scheletrico	Cortisone riduce la fosforilazione del recettore insulinico e il contenuto di IRS-1	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare e animale	Miotubi umani e di roditore, muscolo e modelli murini	Glucocorticoidi riducono IRS-1 e l'utilizzo del glucosio stimolato dall'insulina	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare	Preadipociti umani primari	Glucocorticoidi aumentano recettore insulinico, IRS-1 e sensibilità insulinica nel modello	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio HELENA mostra che, in adolescenti europei, concentrazioni più alte di cortisolo erano associate a indicatori di minore sensibilità insulinica, con differenze tra ragazzi e ragazze. Questo risultato è coerente con il passaggio generale del libro relativo allo stress metabolico e alla risposta insulinica.La pubblicazione non dimostra però che il recettore insulinico sia meno espresso o meno attivo, né che le proteine IRS siano redistribuite nelle cellule degli adolescenti. Le evidenze indipendenti rendono plausibile un collegamento tra glucocorticoidi e alterazioni del segnale recettore-IRS soprattutto nel muscolo, ma tale collegamento è dipendente dal tessuto e richiede validazione diretta nell'uomo giovane. La narrazione è quindi sostenuta a livello osservazionale e meccanicistico, senza una

dimostrazione causale completa.

Aggiornato al 17/11/2026. 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] **Cortisol Is Negatively Associated with Insulin Sensitivity in Overweight Latino Youth**
Adam et al., 2010
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2010-0322

[2] **Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo.**
Giorgino et al., 1993
Journal of Clinical Investigation
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI116424

[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] **Insulin Sensitization of Human Preadipocytes through Glucocorticoid Hormone Induction of Forkhead Transcription Factors**
Tomlinson et al., 2010
Molecular Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/me.2009-0091