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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Los ácidos grasos saturados inducen resistencia a la insulina en los podocitos mediante la inhibición de IRSı a través de la activación tanto de IKKb como de mTORCı - Revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó cómo el palmitato, un ácido graso saturado, puede reducir la respuesta a la insulina en los podocitos, células especializadas del riñón que contribuyen al filtro glomerular. Los autores combinaron experimentos en podocitos murinos cultivados con observaciones en los glomérulos de ratones db/db, un modelo de diabetes tipo 2. El palmitato aumentó la actividad de las vías IKKb y mTORC1/S6K1, incrementó la fosforilación inhibitoria de IRS-1 y redujo la activación de AKT inducida por la insulina. La inhibición de mTORC1 con rapamicina redujo esta modificación de IRS-1 y recuperó gran parte de la activación de AKT en las células expuestas al palmitato.En el capítulo 4 y en el capítulo 15 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye a la narrativa según la cual una hiperactivación persistente de mTORC1/S6K1 puede debilitar a IRS-1 y hacer menos eficiente la señal insulínica dirigida a PI3K y AKT. Estudios independientes confirman esta cadena en células, modelos nutricionales y músculo humano. Sin embargo, el trabajo original no demuestra directamente el fenómeno en humanos ni en la enfermedad de Alzheimer; documenta sobre todo un mecanismo experimental en los podocitos. El conjunto de las pruebas respalda, por tanto, el paso a nivel mecanístico, con importantes límites de transferibilidad clínica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24461445

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si los ácidos grasos libres saturados podían hacer que los podocitos fueran menos sensibles a la insulina y a través de qué pasos moleculares ocurría este efecto. Los podocitos son células que envuelven los capilares del glomérulo, la estructura renal que filtra la sangre; su correcto funcionamiento es esencial para limitar la pérdida de proteínas en la orina.La hipótesis de los autores era que el palmitato aumentaba la fosforilación de IRS-1 en la serina 307. IRS-1 es una proteína que transmite la señal del receptor de insulina hacia PI3K y AKT; una fosforilación en ciertos sitios de serina puede reducir su función. El estudio también verificó si estaban involucradas IKKb, una quinasa relacionada con las señales inflamatorias, y mTORC1/S6K1, una vía que integra la disponibilidad de nutrientes y el crecimiento celular.El motivo de la pertinencia respecto al párrafo 4.8 y al párrafo 15.9 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es preciso: la publicación documenta el segmento mTORC1/S6K1 fosforilación inhibitoria de IRS-1 menor activación de AKT por parte de la insulina. No demuestra la fisiopatología completa de la resistencia a la insulina humana, no evalúa el músculo esquelético y no estudia neuronas ni la enfermedad de Alzheimer. En cambio, muestra un mecanismo en podocitos murinos y en glomérulos de ratones diabéticos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron ratones macho db/db de 25 semanas de edad, carentes del receptor de leptina y con fenotipo diabético, comparándolos con animales db/dm no diabéticos. La función renal se evaluó mediante la relación albúmina/creatinina urinaria y la tasa de filtración glomerular con aclaramiento de inulina marcada. Asimismo, se examinaron la estructura del glomérulo, la expansión mesangial y las proteínas asociadas al daño renal, entre ellas el colágeno IV y el TGF-b.Para medir la respuesta insulínica en el riñón, los animales recibieron insulina por vía intravenosa, 5 mU por gramo de peso corporal; tras 15 minutos, se aislaron los glomérulos. En paralelo, una línea de podocitos murinos diferenciados se expuso durante 24 horas a 25 µmol/L de palmitato unido a albúmina, seguido de una estimulación insulínica durante cinco minutos. Los autores midieron mediante inmunotransferencia (immunoblotting), una técnica que detecta proteínas y sus modificaciones, IRS-1, AKT, IkBa, NF-kB, mTOR y S6.Para verificar el papel causal de las vías observadas en las células, se utilizaron IKK16, un inhibidor del complejo IKK, rapamicina, un inhibidor principalmente de mTORC1, y miriocina, un inhibidor de la síntesis de ceramidas. Las ceramidas son lípidos que pueden acumularse cuando los ácidos grasos saturados son abundantes. Los datos se expresan como media más o menos desviación estándar; se aplicaron pruebas t no pareadas o análisis de varianza con corrección de Tukey. Los experimentos celulares principales comprendieron de cuatro a seis experimentos independientes; los grupos de animales variaron según el criterio de valoración, de cinco a once animales. Los criterios detallados de inclusión y exclusión no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En los ratones db/db, el daño renal ya era reconocible a las 25 semanas: en comparación con los controles db/dm, eran mayores la albuminuria, es decir, la pérdida urinaria de albúmina, la filtración glomerular, la hipertrofia del glomérulo, la expansión mesangial y la expresión de colágeno IV y TGF-b. Estos datos confirman que el modelo presentaba alteraciones compatibles con nefropatía diabética, pero no demuestran que el palmitato fuera la causa única del daño renal.El resultado más pertinente para la narrativa del libro se refiere a la transmisión de la señal insulínica. En los glomérulos de los ratones db/db, la fosforilación de AKT tras la administración de insulina estaba reducida en comparación con los controles, mientras que la fosforilación de IRS-1 en la serina 307 estaba aumentada. En los podocitos cultivados, el palmitato redujo en un 75% la fosforilación de AKT inducida por la insulina, con $p<0{,}0001$. Simultáneamente, aumentó en un 98% la fosforilación de IRS-1 en la serina 307, con $p=0{,}008$, y abolió la fosforilación de IRS-1 en la tirosina 608 inducida por la insulina. En términos sencillos, el palmitato hizo menos eficiente el paso de la señal desde la insulina hacia AKT.El palmitato aumentó tres veces la fosforilación de IkBa en la serina 32/36, indicador de la activación de IKKb. Además, aumentó

en un 74% la fosforilación de mTOR en la serina 2448, con p=0,0082, y en un 90% la de la proteína S6, un indicador a favor de corriente de mTORC1/S6K1. En las mismas células no aumentaron las señales de JNK ni la translocación de varias isoformas de PKC, dos vías que en otros contextos pueden contribuir a la insulinorresistencia.Al bloquear IKK con IKK16, los autores eliminaron el aumento de la fosforilación de IRS-1 en la serina 307 y recuperaron parcialmente, en un 59%, la respuesta de AKT a la insulina. Al bloquear la síntesis de ceramidas con miriocina, previnieron la fosforilación de IRS-1 y devolvieron la activación de AKT a niveles similares a los de las células no expuestas al palmitato. Finalmente, la rapamicina redujo en un 87% la fosforilación de IRS-1 en la serina 307, con p=0,0178, y recuperó en un 90% la fosforilación de AKT inducida por la insulina. Sin embargo, la rapamicina no impidió la activación de IKKb, lo que sugiere que IKKb y mTORC1 actuaban como ramas separadas pero convergentes sobre IRS-1.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico de los resultados es que un exceso experimental de palmitato puede activar sistemas celulares normalmente implicados en la gestión de nutrientes y estrés, transformándolos en un freno de la señalización insulínica. El punto central no es que IRS-1 desaparezca necesariamente, sino que una modificación química en este aumente y reduzca su capacidad para transmitir la señal. Como consecuencia, AKT, una proteína importante para muchas respuestas de la insulina, se activa de forma menos eficaz.El segmento documentado directamente por el estudio es: palmitato activación de mTORC1/S6K1 e IKKb aumento de la fosforilación de IRS-1 en la serina 307 reducción de la fosforilación de AKT tras la administración de insulina. Los experimentos con rapamicina, IKK16 y miriocina refuerzan la interpretación causal en el modelo celular, ya que el bloqueo de las vías redujo la modificación de IRS-1 y recuperó la señal de AKT.Este resultado respalda de forma mecanística el pasaje de los párrafos del libro en los que la hiperactivación persistente de mTORC1/S6K1 debilita IRS-1 y reduce la señal hacia PI3K/AKT. Sin embargo, la serina 307 del modelo murino corresponde a un sitio que puede tener denominaciones diferentes en la proteína humana; además, la fosforilación de IRS-1 depende del sitio, del tipo celular y de la duración del estímulo. La rapamicina corrigió el defecto en cultivo, pero esto no demuestra que sea un tratamiento seguro o eficaz para la resistencia a la insulina o la nefropatía diabética en humanos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación especialmente relevante sobre la conexión entre nutrientes, S6K1 e IRS-1 proviene de Tremblay y colaboradores. En experimentos celulares, en ratones y en músculo esquelético humano tras la infusión de aminoácidos, los autores identificaron la serina 1101 de IRS-1 humano como diana de S6K1. El aumento de la fosforilación de este sitio se asoció con una reducción de la sensibilidad a la insulina inducida por los nutrientes. El resultado no se refiere a los podocitos ni al palmitato, pero confirma en un tejido humano insulinosensible el principio según el cual la activación nutricional de S6K1 puede modificar IRS-1 en sentido inhibitorio [1].Harrington y colaboradores estudiaron fibroblastos embrionarios murinos carentes de TSC2, un regulador que normalmente limita la actividad de la cascada mTOR/S6K. En estas células, la hiperactivación de S6K redujo la expresión de IRS-1, aumentó su fosforilación y disminuyó la asociación de IRS-1 tanto con el receptor de insulina como con PI3K. La rapamicina o la reducción experimental de S6K recuperaron, al menos en parte, la respuesta de PKB/AKT. Esta investigación respalda tanto el freno agudo ejercido por la fosforilación como el efecto más duradero sobre la disponibilidad de IRS-1; la limitación es el uso de células murinas con una perturbación genética extrema [2].Un trabajo independiente de Shah y colaboradores obtuvo resultados convergentes en células sin TSC1 o TSC2 y en células con sobreexpresión de Rheb, un activador de mTOR. La activación constitutiva de la cascada Rheb/mTOR/S6K redujo IRS-1 e IRS-2 e hizo que AKT no respondiera a la insulina o al IGF-1, mientras que seguía siendo activable por señales que no dependen de los IRS. Este dato localiza el defecto antes de PI3K y AKT, de manera coherente con la cadena descrita en los párrafos del libro. También aquí la prueba es celular, no clínica [3].En el contexto renal, Gödel y colaboradores demostraron que existe una mayor actividad de mTORC1 en los podocitos de riñones humanos diabéticos y en modelos murinos de

nefropatía diabética. Sin embargo, también observaron que eliminar genéticamente mTORC1 en los podocitos provoca proteinuria y glomeruloesclerosis progresiva. Este resultado no niega el daño por hiperactivación: indica más bien que mTOR es necesario en niveles fisiológicos y que tanto el exceso como la inhibición completa pueden dañar el filtro renal [4].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes respecto al hecho de que una activación persistente de mTORC1/S6K pueda debilitar la función de IRS-1. Sin embargo, existen limitaciones importantes a la hora de generalizar la narrativa. Los sitios de fosforilación de IRS-1 no son equivalentes entre especies y pueden tener consecuencias diferentes según la célula, el estímulo y la duración de la exposición.La evidencia más importante de dependencia del contexto es la renal: en los podocitos, mTORC1 no es simplemente una vía que deba suprimirse. Su pérdida genética ha causado proteinuria y glomeruloesclerosis progresiva, mientras que la hiperactivación se ha asociado con daño en la diabetes [4]. Por lo tanto, la observación de que la rapamicina recupera AKT en los podocitos tratados con palmitato no autoriza a deducir que la inhibición prolongada o completa de mTORC1 sea beneficiosa en el riñón humano.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes utilizadas para verificar la cadena mTORC1/S6K1 → IRS-1 → PI3K/AKT.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal y celular	Ratones db/db y podocitos murinos expuestos a palmitato	Palmitato: aumento de mTORC1/S6K1 e IRS-1 Ser307; reducción de AKT inducida por insulina; recuperación con rapamicina.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular, animal e intervención metabólica humana	Células, ratones obesos y músculo esquelético humano tras administración de aminoácidos	S6K1 fosforiló IRS-1 en Ser1101; la disponibilidad de nutrientes se asoció con una menor sensibilidad a la insulina.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y molecular	Fibroblastos embrionarios murinos con déficit de TSC2	Hiperactivación de S6K: mayor fosforilación y menor expresión de IRS-1; reducción de la señal PI3K/AKT, recuperable con rapamicina o inhibición de S6K.	confirmación directa	moderada

[3]	Celular y genético	Células con pérdida de TSC1/TSC2 o sobreexpresión de Rheb	Activación constitutiva de mTOR/S6K: reducción de IRS-1/2 y pérdida de la respuesta de AKT a la insulina y al IGF-1.	confirmación directa	moderada
[4]	Animal, tejido humano y genético	Podocitos murinos, modelos murinos de diabetes y riñones humanos diabéticos	El aumento de mTORC1 acompaña a la nefropatía diabética, pero su eliminación en los podocitos causa proteinuria y glomeruloesclerosis.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado demuestra de forma convincente, en su modelo experimental, que el palmitato reduce la respuesta insulínica de los podocitos a través de dos ramas convergentes, IKKb y mTORC1/S6K1, que aumentan la fosforilación inhibitoria de IRS-1. El efecto de la rapamicina en la recuperación de AKT respalda el papel de mTORC1 en esta secuencia celular.

Las evidencias independientes contribuyen a garantizar la idea general de que una activación persistente de mTOR/S6K puede frenar la función de IRS-1 y reducir la señal hacia PI3K/AKT. El vínculo es particularmente sólido a nivel mecanístico. Sin embargo, queda por validar en qué tejidos humanos, en qué condiciones metabólicas y con qué consecuencias clínicas el mecanismo tiene el mismo peso observado en los modelos experimentales. El equilibrio de mTOR en los podocitos es, además, delicado: tanto la hiperactivación como la inhibición completa pueden ser perjudiciales.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance**
Tremblay et al., 2007
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0706517104

[2] **The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

[3] **Inappropriate Activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K Cassette Induces IRS1/2 Depletion, Insulin Resistance, and Cell Survival Deficiencies**
Shah et al., 2004
Current Biology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.08.026

[4] **Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice**
Gödel et al., 2011
Journal of Clinical Investigation
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI44774