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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Reducción de la fosforilación en tirosina y serina-632 del sustrato 1 del receptor de insulina en el músculo gastrocnemio de la rata Zucker obesa - Revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó cómo la obesidad modifica los primeros pasos de la señalización de la insulina en el músculo gastrocnemio de ratas Zucker obesas, un modelo animal genéticamente predispuesto a la obesidad, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina. En comparación con las ratas delgadas, los animales obesos presentaban una peor tolerancia a la glucosa, menores cantidades de IRS-1 y una menor capacidad de la insulina para aumentar ciertas fosforilaciones esenciales del receptor de insulina y de IRS-1.La investigación contribuye a la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, ya que documenta que IRS-1 es un paso esencial entre el receptor de insulina y las señales intracelulares. Estudios independientes en humanos confirman que, en la diabetes tipo 2, la fosforilación en tirosina de IRS-1 y la activación de las vías posteriores pueden verse reducidas. Sin embargo, las fosforilaciones en serina no tienen todas el mismo significado: algunas están asociadas a una menor respuesta insulínica, mientras que otras pueden aumentar o disminuir según el sitio estudiado y el contexto biológico.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24471362

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 la obesidad y la resistencia a la insulina alteraban las señales iniciales transmitidas por el receptor de insulina en el músculo gastrocnemio. En condiciones normales, la insulina se une a su receptor en la superficie de la célula muscular. El receptor activa entonces a IRS-1 (sustrato 1 del receptor de insulina), una proteína adaptadora que recoge la señal y permite el reclutamiento de otras enzimas.Los autores evaluaron la hipótesis de que, en las ratas Zucker obesas, están alteradas tanto la cantidad de IRS-1 como algunas de sus fosforilaciones. La fosforilación es la adición de un grupo fosfato a una proteína: dependiendo de la posición implicada, puede favorecer, modular u obstaculizar la transmisión de la señal. La conexión con el apartado 4.2 del libro consiste sobre todo en el hecho de que el estudio muestra a IRS-1 como un paso funcional entre el receptor de insulina y las vías intracelulares.La publicación puede demostrar que existen modificaciones específicas de IRS-1 y del receptor de insulina en el músculo de este modelo animal y que la respuesta aguda a la insulina resulta alterada. No puede demostrar, por sí sola, que los mismos cambios sean idénticos en el ser humano, ni atribuir a una única fosforilación todas las consecuencias de la resistencia a la insulina.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio utilizó ratas Zucker hembra obesas de 8 a 10 semanas de edad y ratas delgadas de la misma edad como controles. En algunos experimentos adicionales se utilizaron ratones KK-Ay/J, un modelo murino con hiperglucemia, hiperinsulinemia y tolerancia reducida a la glucosa, junto con ratones C57BL/6J de control. Cada grupo incluyó de 4 a 6 animales; para la prueba de tolerancia a la glucosa se utilizaron seis ratas por grupo.Tras un ayuno nocturno, las ratas recibieron glucosa por vía intraperitoneal a una dosis de 1,5 g/kg. La glucemia se midió antes de la administración y a los 15, 30, 60 y 120 minutos. Los autores también calcularon el área bajo la curva, es decir, una medida global del aumento de la glucemia a lo largo del tiempo.Para estudiar la respuesta muscular a la insulina, algunos animales recibieron insulina intraperitoneal a una dosis de 5 unidades/kg. Cinco minutos después se extrajo el músculo gastrocnemio. Las proteínas musculares se analizaron mediante inmunoprecipitación e inmunotransferencia (immunoblotting), técnicas que permiten aislar una proteína y medir su cantidad o sus modificaciones químicas. Se evaluaron IRS-1, la subunidad beta del receptor de insulina, la fosforilación en tirosina de ambas proteínas y la fosforilación de IRS-1 en la serina 632.Los resultados se expresaron como media ± error estándar de la media. La comparación entre grupos se realizó mediante análisis de varianza de dos vías y la prueba post hoc de Dunnett. Los autores consideraron estadísticamente significativo un valor de P inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

El primer dato indica que las ratas obesas gestionaban peor la glucosa. La glucemia basal era más alta en las ratas Zucker obesas en comparación con las ratas delgadas, 7,0 frente a 5,3 mmol/L. Tras la carga de glucosa, la glucemia de los animales obesos permaneció significativamente más elevada a los 15, 30, 60 y 120 minutos. También el área bajo la curva fue mayor, con $P < 0,01$, lo que indica una menor tolerancia a la glucosa.En el músculo gastrocnemio de las ratas obesas, la cantidad de IRS-1 se redujo a aproximadamente el 55% del valor observado en las ratas delgadas, con $P < 0,01$. En los ratones KK-Ay/J, la cantidad de IRS-1 era aproximadamente el 65% de la de los controles, también con $P < 0,01$. En cambio, la cantidad total de la subunidad beta del receptor de insulina no era significativamente diferente entre ratas obesas y delgadas. En términos prácticos, el defecto observado no se refería simplemente al número de receptores, sino sobre todo a la forma en que se transmitía la señal tras la activación del receptor.En las ratas delgadas, la insulina aumentaba al menos cuatro veces la fosforilación en tirosina del receptor de insulina. En las ratas obesas, la fosforilación basal del receptor era aproximadamente el doble que en las delgadas, pero la inyección de insulina no la aumentaba significativamente más. Los autores interpretan este dato como una respuesta del receptor ya anómala y poco reactiva al estímulo adicional de insulina.Para IRS-1, en las ratas delgadas la insulina producía un aumento de aproximadamente tres veces en la fosforilación en tirosina. En las ratas obesas, la relación entre IRS-1 fosforilado en tirosina e IRS-1 total

parecía elevada en condiciones basales, sobre todo porque la cantidad total de IRS-1 había disminuido. Tras la insulina, sin embargo, esta relación resultaba reducida en comparación con las ratas delgadas estimuladas y en comparación con las obesas no estimuladas. Este es el dato más pertinente para el párrafo del libro: la señal de insulina no lograba activar IRS-1 de la forma observada normalmente en el músculo delgado.La fosforilación de la serina 632 de IRS-1 era tres veces más baja en el músculo de las ratas obesas en comparación con las delgadas, con $P < 0{,}005$. En las ratas delgadas, la insulina la aumentaba al menos cinco veces. En las ratas obesas, el aumento tras la insulina era leve y el nivel permanecía inferior al de las delgadas estimuladas. Este resultado muestra una regulación alterada del sitio Ser632 en el modelo animal, pero no demuestra que todas las fosforilaciones en serina sean necesariamente inhibitorias.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico principal es que, en el músculo obeso e insulinorresistente, el mensaje de la insulina puede debilitarse inmediatamente después del receptor. IRS-1 actúa como una plataforma molecular: cuando se activa adecuadamente, permite el acoplamiento de proteínas que transmiten la señal hacia la utilización de la glucosa. Si IRS-1 es menos abundante o responde poco a la insulina, toda la cadena puede volverse menos eficiente.En el modelo estudiado, el segmento documentado es: insulina receptor de insulina IRS-1 fosforilación en tirosina de IRS-1. La reducción de la respuesta de IRS-1 a la estimulación insulínica es coherente con una menor capacidad para activar las vías intracelulares que contribuyen al transporte de glucosa. Sin embargo, las proteínas posteriores, como PI3K, AKT y GLUT4, no se midieron directamente en este trabajo; por lo tanto, su participación sigue siendo una interpretación fisiológicamente plausible, no un resultado experimental directo del estudio.El dato sobre la serina 632 requiere especial prudencia. El párrafo de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi describe correctamente que una fosforilación aberrante puede obstaculizar la señal insulínica. Pero "aberrante" no significa solo aumentada: puede ser reducida, excesiva, retardada o estar ubicada en un sitio con una función diferente. El estudio analizado observó una reducción de la fosforilación Ser632, mientras que otros estudios han observado un aumento de otros sitios serínicos asociado a la insulinorresistencia.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente de la función central de IRS-1 proviene de un estudio sobre músculo esquelético aislado de personas con diabetes tipo 2 y controles bien comparables. En el músculo de los participantes con diabetes tipo 2, la fosforilación de IRS-1, la actividad de la fosfatidilinositol 3-quinasa o PI3K (enzima que recibe señales de IRS-1) y el transporte de glucosa estaban reducidos tras la estimulación con insulina. La fosforilación del receptor de insulina, en cambio, no resultó alterada. Este resultado confirma en humanos el paso según el cual IRS-1 no es un elemento pasivo: su activación insuficiente puede acompañarse de una menor transmisión de la señal y una menor entrada de glucosa en el músculo [1].Un segundo estudio cultivó miotubos, es decir, células musculares diferenciadas, obtenidos de personas con diabetes tipo 2 y de controles. Las células provenientes de personas con diabetes mostraron una menor fosforilación en tirosina de IRS-1 tras la administración de insulina, una menor asociación entre IRS-1 y PI3K y una menor activación de PI3K. Los autores detectaron además más del doble de la fosforilación basal en Ser636, correspondiente en el ser humano al sitio cercano a la Ser632 de la rata. Este resultado respalda la parte de la narrativa relativa a la posibilidad de que modificaciones inapropiadas de IRS-1 interfieran con la continuación de la señal; sin embargo, sigue siendo un estudio celular, que no puede separar completamente los efectos de la historia metabólica de los donantes de aquellos intrínsecos a las células [2].En su conjunto, estos estudios independientes convergen en un punto esencial del párrafo: IRS-1 funciona como nodo de conexión entre el receptor de insulina y las vías intracelulares. Cuando la activación en tirosina de IRS-1 disminuye, disminuyen también el reclutamiento de PI3K y la respuesta metabólica del músculo. La convergencia es particularmente relevante porque incluye tanto músculo humano examinado directamente como células musculares primarias humanas [1,2].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Las evidencias discordantes no niegan el papel de IRS-1, pero muestran que la regulación de las fosforilaciones en serina y treonina es más compleja que una simple distinción entre sitios "buenos" y "malos". En un estudio de espectrometría de masas realizado en biopsias del músculo vasto lateral de personas delgadas, personas obesas sin diabetes y personas con diabetes tipo 2, algunos sitios de IRS-1 resultaron estar más fosforilados en la diabetes, mientras que otros estaban menos fosforilados. Además, la insulina conservaba la capacidad de aumentar o reducir algunas fosforilaciones incluso en condiciones de resistencia a la insulina [3].Este panorama es pertinente para el resultado del estudio analizado sobre la Ser632: la disminución de un único sitio serínico en la rata Zucker obesa no contradice automáticamente los estudios que observan aumentos de otros sitios serínicos en humanos. Las consecuencias dependen de la posición precisa del sitio, de las quinasas activas, del tipo de músculo, de la especie, de la duración de la exposición a la insulina y del contexto metabólico. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes respecto a la reducción de la Ser632 específica en el gastrocnemio de la rata Zucker; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para evaluar la narrativa del párrafo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, experimental	Ratas Zucker obesas y delgadas; experimentos complementarios en ratones KK-Ay/J	IRS-1 estaba reducido y la respuesta insulínica de IRS-1 y del receptor de insulina estaba alterada en el gastrocnemio obeso.	confirmación directa	moderada
[1]	Estudio experimental ex vivo en humanos	Músculo esquelético aislado de personas con diabetes tipo 2 y controles	La fosforilación de IRS-1, la actividad PI3K y el transporte de glucosa inducidos por la insulina estaban reducidos en la diabetes tipo 2.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular humano	Miotubos primarios de personas con diabetes tipo 2 y controles	Reducción de la fosforilación en tirosina de IRS-1 y de la activación de PI3K; aumento de la fosforilación basal Ser636.	confirmación indirecta	moderada

[3]	Observacional fisiológico con biopsias musculares	Personas delgadas, obesas sin diabetes y con diabetes tipo 2	Las fosforilaciones de IRS-1 aumentaban o disminuían según el sitio; algunas respuestas a la insulina estaban conservadas.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente, en el modelo de rata Zucker obesa, que IRS-1 representa un punto vulnerable de la señalización de la insulina en el músculo esquelético. La reducción en la cantidad de IRS-1 y la menor respuesta insulínica de su fosforilación en tirosina son coherentes con una transmisión menos eficiente de la señal.Las evidencias independientes confirman que, en el músculo humano con diabetes tipo 2, la menor activación de IRS-1 puede asociarse a una menor activación de las vías intracelulares y a un menor transporte de glucosa. Por el contrario, es necesario evitar una interpretación simplista de las fosforilaciones en serina: algunas están asociadas a la inhibición de la señal, pero su dirección y función dependen del sitio estudiado y de las condiciones metabólicas. La narrativa del libro resulta moderadamente respaldada y bien delimitada a nivel mecanístico.

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] **Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients.**
Krook et al., 2000
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.49.2.284

[2] **Reduced Activation of Phosphatidylinositol-3 Kinase and Increased Serine 636 Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 in Primary Culture of Skeletal Muscle Cells From Patients With Type 2 Diabetes**
Bouzakri et al., 2003
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.52.6.1319

[3] **Global IRS-1 phosphorylation analysis in insulin resistance**
Langlais et al., 2011
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-011-2271-9