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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Sobrecarga de nutrientes, resistencia a la insulina y quinasa 1 de la proteína ribosómica S6, S6K1 - Revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

La publicación analizada examina el posible vínculo entre el exceso de nutrientes, la activación de la vía mTOR/S6K1 y la resistencia a la insulina. El material disponible es solo el resumen: no describe un nuevo experimento, sino que sintetiza resultados experimentales previos, incluidos estudios en humanos con infusión de aminoácidos. La narrativa central es que una elevada disponibilidad de aminoácidos puede aumentar la actividad de S6K1, modificar IRS-1 y hacer menos eficiente la transmisión de la señal insulínica hacia PI3K y AKT.En el apartado 4.8, en el apartado 14.10 y en el apartado 15.9 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye por tanto al modelo nutriente → mTORC1/S6K1 → IRS-1 → menor señalización insulínica → menor utilización muscular de la glucosa. Investigaciones independientes en humanos, en roedores y en células confirman diversos segmentos de la cadena. Sin embargo, los efectos dependen del tejido, del tipo de nutriente y del sitio de fosforilación de IRS-1; no todos los sitios reguladores son atribuibles directamente a S6K1. En conjunto, el mecanismo está bien respaldado a nivel experimental, mientras que su traducción completa en la resistencia a la insulina crónica humana requiere prudencia.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24340667

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 abordada por la publicación es cómo un exceso de nutrientes, especialmente de aminoácidos circulantes, puede contribuir a reducir la respuesta a la insulina. La hipótesis propuesta es que mTORC1 (complejo proteico que integra señales de nutrientes y crecimiento) activa S6K1, una proteína que favorece la síntesis proteica pero que también puede atenuar la señal insulínica a través de IRS-1 (proteína adaptadora que conecta el receptor de insulina con la vía PI3K/AKT).La pertinencia con los párrafos del libro es precisa. La publicación se utilizó para respaldar el segmento según el cual el exceso de aminoácidos aumenta la actividad de S6K1 y se asocia a una reducción de la sensibilidad insulínica y de la utilización muscular de glucosa. El texto disponible no documenta directamente todos los pasos descritos en el libro, como la degradación crónica de IRS-1 o la translocación de GLUT4; en cambio, sintetiza un modelo en el cual la señal nutricional persistente puede obstaculizar la vía IRS-1 PI3K AKT.Dado que solo está disponible el resumen, no es posible verificar en el material proporcionado si la publicación presenta datos experimentales originales completos o una síntesis crítica de estudios previos. De hecho, el resumen utiliza expresiones como "estudios recientes" e "informes recientes", lo que indica que su papel principal es interpretativo. Por lo tanto, las afirmaciones cuantitativas atribuidas en el libro deben evaluarse principalmente a través de las publicaciones primarias independientes que han medido estos efectos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible consiste únicamente en el resumen. No se describen de forma verificable el diseño del estudio, el número de participantes, los criterios de inclusión y exclusión, el periodo de recogida de datos, los protocolos de infusión, los grupos de control, las técnicas de laboratorio, los criterios de valoración (endpoints), los análisis estadísticos ni el seguimiento.Sin embargo, el resumen indica que los resultados previos incluían infusiones de aminoácidos en humanos y evaluaciones de la activación de S6K1, de la actividad de la PI3K de clase 1 inducida por la insulina y de la sensibilidad a la insulina. También describe una posible implicación de hVps34, una PI3K de clase 3 implicada en la detección intracelular de nutrientes. Las modalidades mediante las cuales se obtuvieron dichos datos no se detallan en el material disponible.En consecuencia, esta Revisión de las pruebas no atribuye a la publicación analizada detalles metodológicos ni resultados numéricos que no figuren en el resumen. Las evidencias experimentales verificables se discuten a través de estudios primarios independientes.

4. RESULTADOS

El mensaje principal del resumen es que el exceso de nutrientes puede reducir la capacidad de la insulina para permitir la entrada y utilización de glucosa en los tejidos. En términos biológicos, la célula sigue percibiendo abundancia de nutrientes, pero transmite con menor eficacia la señal de la insulina necesaria para regular el metabolismo de la glucosa.Según el resumen, los aminoácidos activan mTOR y S6K1. Esta activación estaría asociada a la fosforilación de IRS-1, es decir, a la adición de grupos fosfato en sitios reguladores de la proteína. El resultado propuesto es una menor activación de la PI3K de clase 1 inducida por la insulina y, por tanto, resistencia a la insulina. El resumen afirma además que la infusión de aminoácidos en humanos conduce a la activación de S6K1, la inhibición de la activación de la PI3K por parte de la insulina y resistencia a la insulina.En el material disponible no se presentan valores absolutos, tamaños de muestra, porcentajes de reducción de la sensibilidad a la insulina, valores P, intervalos de confianza ni medidas directas de la utilización muscular de glucosa. Por lo tanto, el dato mencionado en el libro relativo a una reducción de aproximadamente una cuarta parte de la sensibilidad a la insulina no puede verificarse únicamente con el resumen de la publicación analizada. Sin embargo, este dato encuentra una confirmación directa en el estudio clínico independiente que comparó la infusión de aminoácidos con una solución salina durante una hiperinsulinemia controlada [1].

5. INTERPRETACIÓN

El significado más sencillo del modelo es que una vía normalmente útil para adaptar la célula a la abundancia puede volverse contraproducente si

permanece muy activa. Después de una comida, mTORC1 y S6K1 ayudan a la célula a promover la síntesis proteica y el crecimiento. Sin embargo, si la señal nutricional persiste, IRS-1 puede modificarse de tal manera que conecte menos eficazmente el receptor de insulina con la PI3K. A nivel distal, puede disminuir la activación de AKT, una proteína importante para muchas respuestas metabólicas de la insulina.El segmento efectivamente respaldado por la publicación analizada es, por tanto: aminoácidos elevados activación de mTOR/S6K1 inhibición de la señalización insulínica mediada por IRS-1. Este segmento corresponde a las frases de los párrafos del libro que describen el paso de la abundancia persistente de nutrientes a una menor sensibilidad a la insulina.El modelo no demuestra que cada aumento dietético de proteínas produzca una resistencia a la insulina clínicamente relevante, ni que S6K1 sea el único mecanismo implicado en la obesidad, la diabetes tipo 2 o las alteraciones metabólicas cerebrales. El efecto observado en los experimentos de infusión aguda no equivale automáticamente a los efectos de una alimentación habitual a largo plazo. Además, la fosforilación de IRS-1 ocurre en muchos sitios y puede tener consecuencias diferentes según el tejido y el contexto experimental.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La confirmación más cercana al pasaje citado en el libro proviene de un estudio en humanos que comparó una infusión de aminoácidos con una solución salina durante una condición de hiperinsulinemia similar a la posprandial. En las biopsias de músculo esquelético, los aminoácidos aumentaron en mayor medida la activación de S6K1, incrementaron la fosforilación inhibitoria de IRS-1 y redujeron la actividad de la PI3K inducida por la insulina. A nivel funcional, redujeron la supresión de la producción de glucosa y la eliminación de glucosa estimulada por la insulina en el músculo [1]. Este es un estudio clínico mecanístico, muy pertinente, pero realizado en condiciones experimentales agudas y no diseñado para demostrar los efectos de una exposición dietética crónica.Un estudio cruzado previo realizado en siete hombres sanos mostró que un aumento agudo de los aminoácidos plasmáticos reducía la eliminación de glucosa y la síntesis de glucógeno muscular. El diseño con control salino y mantenimiento controlado de las hormonas permite atribuir el resultado a los aminoácidos con mayor seguridad que las simples observaciones dietéticas [2]. Este trabajo confirma la dirección del efecto metabólico reportado en el libro, pero no definió directamente toda la cadena mTORC1/S6K1/IRS-1.Se obtuvo una confirmación molecular independiente en células hepáticas y musculares. En este modelo, la glucosa y la leucina activaron mTOR de forma dependiente de Raptor, componente estructural de mTORC1, favoreciendo la fosforilación de IRS-1 en los sitios Ser636/639. Las modificaciones que imitaban esta fosforilación redujeron la activación de la PI3K asociada a IRS-1 inducida por la insulina; la reducción de Raptor o la activación de la vía AMPK atenuaron este bloqueo [3]. El resultado confirma el vínculo entre nutrientes, mTOR y la reducida señalización PI3K/AKT, pero deriva principalmente de sistemas celulares y no demuestra por sí solo la fisiología humana.En ratas vueltas obesas con una dieta rica en grasas, la actividad basal de mTOR y S6K1 era mayor en el hígado y en el músculo en comparación con los controles delgados. Esta hiperactivación se asociaba a una mayor fosforilación de IRS-1 en Ser636/639 y a una menor activación de AKT. En las células hepáticas, la inhibición de mTOR/S6K1 con rapamicina redujo la fosforilación de IRS-1 y aumentó rápidamente la actividad de la PI3K asociada a IRS-1 y la fosforilación de AKT [4]. Se trata de evidencia biológicamente coherente y de apoyo causal experimental, pero la obesidad inducida en ratas no reproduce integralmente la diabetes de tipo 2 humana.En conjunto, estos estudios construyen una cadena convergente: los aminoácidos pueden reducir agudamente la utilización muscular de la glucosa en humanos; en un protocolo humano controlado, dicho efecto va acompañado de una mayor actividad de S6K1 y una menor señalización PI3K; en células y animales, la persistente activación de mTOR/S6K1 puede modificar IRS-1 y atenuar la señal hacia AKT [1,2,3,4].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una precisión importante se refiere a la idea de que S6K1 siempre fosforila IRS-1 en los mismos sitios y con las mismas consecuencias. En adipocitos humanos primarios, un estudio evaluó el sitio Ser307 de IRS-1. La inhibición genética o farmacológica de S6K1 redujo

la fosforilación de la proteína S6, confirmando la eficacia de la inhibición de S6K1, pero no redujo la fosforilación de IRS-1 en Ser307. Por lo tanto, los autores concluyeron que, en estas células y para este sitio, S6K1 no era la quinasa fisiológica responsable de la fosforilación [5].Esta evidencia no contradice directamente los resultados sobre la activación de S6K1 por aminoácidos o sobre la resistencia a la insulina muscular. Sin embargo, indica que no es correcto atribuir indistintamente a S6K1 toda fosforilación de IRS-1. El mecanismo depende del sitio regulador estudiado, del tipo celular y del estímulo. En el modelo del libro, el mensaje más sólido sigue siendo el feedback negativo del eje mTORC1/S6K1 sobre la señalización insulínica; el detalle del residuo individual de IRS-1 requiere, en cambio, una formulación más prudente.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para verificar los pasos individuales de la narración del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Síntesis científica; solo disponible el resumen	No se indica en el material disponible	Propone que niveles elevados de aminoácidos activan S6K1 y debilitan la señalización insulínica mediada por IRS-1	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Estudio clínico mecanístico	Adultos sometidos a infusión de aminoácidos o solución salina durante hiperinsulinemia	Los aminoácidos aumentaron S6K1 y la fosforilación inhibitoria de IRS-1, reduciendo PI3K y la eliminación de glucosa	confirmación directa	moderada
[2]	Estudio cruzado en humanos	Siete hombres sanos	El aumento agudo de aminoácidos redujo la eliminación de glucosa y la síntesis de glucógeno muscular	confirmación directa	moderada
[3]	Celular y molecular	Células hepáticas, musculares y células embrionarias humanas	Los nutrientes y mTOR/Raptor aumentaron la fosforilación de IRS-1 y redujeron la señal PI3K/AKT	confirmación indirecta	moderada

[4]	Animal y celular	Ratas obesas alimentadas con dieta rica en grasas y células HepG2	El aumento de mTOR/S6K1 se asoció con una mayor fosforilación de IRS-1 y una menor activación de AKT	evidencia biológicamente coherente	moderada
[5]	Celular	Adipocitos primarios humanos	S6K1 no resultó ser responsable de la fosforilación de IRS-1 en el sitio Ser307	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada contribuye de manera pertinente a la narrativa según la cual un exceso de aminoácidos puede reducir temporalmente la sensibilidad a la insulina a través de la activación del eje mTORC1/S6K1 y un mecanismo de retroalimentación negativa sobre IRS-1. El núcleo de la cadena está confirmado por datos experimentales en humanos y por modelos celulares y animales.Las pruebas son particularmente sólidas respecto al efecto agudo de la elevación de los aminoácidos en el metabolismo de la glucosa en el músculo y sobre la participación de mTOR/S6K1 en la regulación negativa de la señal insulínica. Por otro lado, queda por definir cuánto contribuye este mecanismo, por sí solo, a la resistencia a la insulina crónica en las distintas poblaciones y en los diferentes tejidos. Además, no es apropiado atribuir a S6K1 toda fosforilación de IRS-1 sin especificar el sitio y el modelo estudiado.

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] **Mechanism of Amino Acid-Induced Skeletal Muscle Insulin Resistance in Humans**
Krebs et al., 2002
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.51.3.599

[2] **Nutrients Suppress Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling via Raptor-Dependent mTOR-Mediated Insulin Receptor Substrate 1 Phosphorylation**
Tzatsos et al., 2006
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.26.1.63-76.2006

[3] **Phosphorylation of IRS1 at Serine 307 in Response to Insulin in Human Adipocytes Is Not Likely to be Catalyzed by p70 Ribosomal S6 Kinase**
Rajan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059725

[4] **Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability**
Tremblay et al., 2005
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2674

[5] **Increased Activation of the Mammalian Target of Rapamycin Pathway in Liver and Skeletal Muscle of Obese Rats: Possible Involvement in Obesity-Linked Insulin Resistance**
Khamzina et al., 2005
Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/en.2004-0921