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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Un aumento crónico de la actividad física inhibe la señalización mTOR/S6K1 en estado de alimentación y reduce la fosforilación de serina de IRS-1 en el músculo esquelético de rata: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si un aumento crónico de la actividad física espontánea modifica, en el músculo esquelético de rata, una cadena molecular que puede reducir la respuesta a la insulina: mTOR, S6K1 e IRS-1. Tras nueve semanas con acceso libre a la rueda, las ratas activas mostraron una menor fosforilación, es decir, una menor activación reguladora, de mTOR, S6K1 e IRS-1 en comparación con las ratas sedentarias. También aumentó la actividad de la citrato sintasa, un indicador de la capacidad del músculo para producir energía a través de las mitocondrias.En el apartado 4.8 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 de que el ejercicio puede atenuar la retroalimentación negativa de mTOR-S6K1 sobre IRS-1. Estudios independientes en ratas con una alimentación rica en grasas confirman una reducción concomitante de mTORC1, S6K1 y la fosforilación inhibitoria de IRS-1 tras el entrenamiento. Sin embargo, otros experimentos muestran que la mejora de la sensibilidad a la insulina puede producirse incluso sin una reducción basal de mTOR/S6K1. Por tanto, la conclusión es mecanísticamente plausible y está moderadamente respaldada en modelos animales, pero no está demostrada como una explicación universal en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24333476

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 un aumento prolongado de la actividad física podría reducir en el músculo esquelético la actividad de la vía mTOR/S6K1 y, en consecuencia, la fosforilación en los residuos de serina de IRS-1. IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1) es una proteína que ayuda a transmitir la señal de la insulina al interior de la célula. Cuando algunos de sus sitios de serina se fosforilan de forma persistente, la transmisión de la señal puede volverse menos eficiente.La relevancia para el apartado 4.8 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es específica: el estudio examina el segmento actividad física menor señalización mTOR/S6K1 menor fosforilación serínica de IRS-1. No evalúa directamente la sensibilidad a la insulina con una prueba funcional, ni demuestra que la reducción de la fosforilación de IRS-1 sea la causa de los beneficios metabólicos observados. En cambio, documenta un cambio molecular coherente con la atenuación de una retroalimentación negativa en la vía insulínica.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio comparó ratas macho Sprague-Dawley sedentarias con ratas que tuvieron libre acceso a una rueda de ejercicio durante nueve semanas. Los animales fueron estudiados en estado alimentado, es decir, sin un ayuno previo reportado en el material disponible. Se extrajo el músculo sóleo, un músculo de la pierna rico en fibras oxidativas, adaptadas para utilizar oxígeno con el fin de producir energía.Mediante inmunotransferencia (técnica que mide la presencia y el estado de modificación de proteínas específicas) se evaluaron mTOR, S6K1, IRS1 y AKT, también conocida como proteína quinasa B. Asimismo, se midieron las actividades de la citrato sintasa en el músculo y las concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa. El número total de sujetos, los criterios de inclusión y exclusión, los procedimientos de aleatorización, las distancias recorridas, los criterios de valoración predefinidos y los detalles completos de los análisis estadísticos no se mencionan en el material disponible, que consiste únicamente en el resumen.

4. RESULTADOS

En comparación con las ratas sedentarias, aquellas físicamente activas mostraron una reducción significativa de la fosforilación de mTOR en el sitio Ser2448, de S6K1 en el sitio Thr389 y de IRS-1 en los sitios Ser636-639. En términos sencillos, en el músculo de las ratas activas resultaban menos activas algunas señales que pueden contribuir al freno ejercido sobre IRS-1. El resumen indica significatividad estadística, pero no reporta valores P legibles de forma completa, magnitudes porcentuales de las reducciones ni intervalos de confianza.La cantidad total de las proteínas principales de la vía mTOR no cambió. Esto sugiere que la diferencia observada afectaba sobre todo a su estado de activación y no a su abundancia. La actividad de la citrato sintasa y la cantidad total de SKAR, una proteína relacionada con la señalización de S6K1, eran, en cambio, mayores en las ratas activas. No se observaron diferencias reportadas para la fosforilación o la cantidad total de AKT.El resultado más pertinente para la narrativa del libro es, por tanto, la reducción paralela de mTOR, S6K1 e IRS-1 fosforilados. Sin embargo, dado que no se realizó un bloqueo experimental selectivo de mTOR o S6K1, el estudio no prueba que la menor fosforilación de IRS-1 haya sido causada exclusivamente por la reducción de mTOR/S6K1.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico más inmediato es que la actividad física prolongada puede modificar la forma en que el músculo gestiona las señales relacionadas con la disponibilidad de energía y nutrientes. mTORC1 (complejo 1 de la diana de la rapamicina en mamíferos) y S6K1 participan normalmente en la regulación del crecimiento y la síntesis proteica. Si su activación es persistente, pueden aumentar ciertas fosforilaciones de IRS-1 que reducen la eficiencia de la señal insulínica.El estudio analizado es coherente con la hipótesis de que una mayor actividad física atenúa este freno molecular: una menor fosforilación de mTOR y S6K1 se acompañó de una menor fosforilación de IRS-1 en los sitios Ser636-639. El aumento de la citrato sintasa es compatible con una adaptación oxidativa del músculo. Sin embargo, la relación sigue siendo asociativa dentro del modelo experimental: las ratas activas diferían de las

sedentarias también en su actividad general y masa corporal, y el diseño no separa estos factores.Para el párrafo del libro, el segmento efectivamente respaldado es, por tanto, la atenuación, en el músculo de rata, de la secuencia mTOR/S6K1/IRS-1 tras una actividad física crónica. No se demuestra directamente la posterior mayor activación de PI3K o AKT, ni una mejora clínica de la resistencia a la insulina en humanos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación particularmente cercana a la narrativa del libro proviene de un experimento independiente en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas. Tras ocho semanas de dieta, el músculo esquelético mostraba un aumento de la formación de mTORC1, de la fosforilación de S6K1 en Thr389 y de la fosforilación inhibitoria de IRS-1 en Ser636/639, junto con una respuesta reducida del transporte muscular de glucosa a la insulina. Cuatro semanas de entrenamiento normalizaban el transporte de glucosa estimulado por la insulina y devolvían a los niveles de control la fosforilación de mTORC1, S6K1 e IRS-1 [1]. Este estudio confirma, por tanto, en un contexto de insulinorresistencia inducida por la dieta, la dirección de la cadena actividad física menor señalización de mTORC1/S6K1 menor fosforilación de IRS-1. Sigue siendo un estudio en ratas y no aísla de forma definitiva qué paso es indispensable para la recuperación del transporte de glucosa.Un segundo estudio experimental evaluó el vínculo funcional entre mTORC1, IRS-1 y la respuesta insulínica en ratas sometidas a una única sesión de contracciones musculares inducidas eléctricamente, utilizadas como modelo de ejercicio de resistencia. Seis horas después de la estimulación, aumentaban la activación de mTORC1 y la fosforilación de IRS-1 en los sitios Ser612 y Ser632/635; al mismo tiempo, se observaba una menor activación de AKT por parte de la insulina. El tratamiento con rapamicina, un inhibidor farmacológico de mTORC1, atenuaba dichas fosforilaciones y aumentaba aún más la entrada de glucosa estimulada por la insulina en el músculo [2]. Este resultado refuerza el paso mTORC1 fosforilación serínica de IRS-1 atenuación de la señal insulínica. La limitación es importante: se refiere a ejercicio agudo, ratas macho y un fármaco que no equivale a la fisiología normal del entrenamiento prolongado.En conjunto, las dos investigaciones independientes no demuestran que cada beneficio del ejercicio dependa de mTOR/S6K1. Sin embargo, muestran que, en diferentes modelos de rata, la reducción de esta señalización y de la fosforilación de IRS-1 es biológicamente coherente con una mejor utilización muscular de la glucosa en respuesta a la insulina [1,2].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un experimento independiente en ratas sometidas a una dieta rica en grasas y seis semanas de ejercicio detectó una mejora en la tolerancia a la glucosa y en la entrada de 2-desoxiglucosa estimulada por insulina en los músculos sóleo y extensor largo de los dedos. Sin embargo, el ejercicio no redujo directamente la fosforilación basal de mTOR en Ser2448, de S6K1 en Thr389 o de AKT en Ser473 en el sóleo; en el extensor largo de los dedos incluso previno la reducción inducida por la dieta de la fosforilación de S6K1 [3].Esta evidencia no niega que el ejercicio pueda reducir mTOR/S6K1 y la fosforilación de IRS-1 en otros contextos. Sin embargo, demuestra que la mejora de la resistencia a la insulina muscular puede disociarse de una reducción basal uniforme de esta vía y depender del tipo de músculo, del régimen de entrenamiento, de la dieta y del momento de la toma de muestras. En consecuencia, el mecanismo descrito en el estudio original es plausible, pero no puede considerarse la única explicación de los beneficios del ejercicio.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes que confirman o delimitan la misma narrativa biológica.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal experimental	Ratas macho Sprague-Dawley, actividad espontánea con rueda durante nueve semanas	Reducción de la fosforilación de mTOR, S6K1 e IRS-1; aumento de la actividad de la citrato sintasa	confirmación directa	preliminar
[1]	Animal y celular	Ratas con dieta rica en grasas y miotubos L6	Entrenamiento: normalización del transporte de glucosa, de mTORC1, S6K1 Thr389 e IRS-1 Ser636/639	confirmación directa	moderada
[2]	Animal experimental	Músculo gastrocnemio de ratas macho con contracciones inducidas eléctricamente	La inhibición de mTORC1 reducía la fosforilación de IRS-1 y aumentaba la entrada de glucosa estimulada por la insulina	confirmación indirecta	moderada
[3]	Animal experimental	Ratas Sprague-Dawley con dieta rica en grasas y seis semanas de ejercicio	Mejor respuesta insulínica muscular sin reducción basal uniforme de mTOR/S6K1	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado documenta que una mayor actividad física espontánea, mantenida durante nueve semanas, se asocia en el músculo esquelético de rata con una reducción de la fosforilación de mTOR, S6K1 e IRS-1. Este resultado respalda específicamente el pasaje del libro relativo al posible reequilibrio de la retroalimentación mTOR-S6K1 sobre IRS-1.Las evidencias independientes confirman que, en algunos modelos de resistencia a la insulina, el entrenamiento o la inhibición de mTORC1 pueden reducir las fosforilaciones de IRS-1 asociadas a una señalización insulínica menos eficiente. La confirmación es, sobre todo, mecanicista y en modelos animales. Los resultados discordantes indican que el ejercicio también puede mejorar la respuesta insulínica a través de otras vías o sin reducir uniformemente la actividad basal de mTOR/S6K1. El mecanismo está, por tanto, bien fundamentado como un componente posible de la respuesta muscular al ejercicio, pero requiere una mayor validación en humanos.

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] **Lipid-induced mTOR activation in rat skeletal muscle reversed by exercise and 5 -aminoimidazole-4-carboxamide-1-b-d-ribofuranoside**
Rivas et al., 2009
Journal of Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1677/JOE-09-0202

[2] **Enhanced skeletal muscle insulin sensitivity after acute resistance-type exercise is upregulated by rapamycin-sensitive mTOR complex 1 inhibition**
Kido et al., 2020
Scientific Reports
DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-65397-z

[3] **Exercise improves skeletal muscle insulin resistance without reduced basal mTOR/S6K1 signaling in rats fed a high-fat diet**
Liao et al., 2011
European Journal of Applied Physiology
DOI: https://doi.org/10.1007/s00421-011-1892-5