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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Gli acidi grassi saturi inducono insulino-resistenza nei podociti mediante l'inibizione di IRS1 attraverso l'attivazione sia di IKKb sia di mTORC1 - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato come il palmitato, un acido grasso saturo, possa ridurre la risposta all'insulina nei podociti, cellule specializzate del rene che contribuiscono al filtro glomerulare. Gli autori hanno combinato esperimenti in podociti murini coltivati con osservazioni nei glomeruli di topi db/db, un modello di diabete tipo 2. Il palmitato ha aumentato l'attività delle vie IKKb e mTORC1/S6K1, ha incrementato la fosforilazione inibitoria di IRS-1 e ha ridotto l'attivazione di AKT indotta dall'insulina. L'inibizione di mTORC1 con rapamicina ha ridotto questa modificazione di IRS-1 e ha recuperato gran parte dell'attivazione di AKT nelle cellule esposte al palmitato.Nel capitolo 4 e nel capitolo 15 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui una persistente iperattivazione di mTORC1/S6K1 può indebolire IRS-1 e rendere meno efficiente il segnale insulinico diretto a PI3K e AKT. Studi indipendenti confermano questa catena in cellule, modelli nutrizionali e muscolo umano. Tuttavia, il lavoro originale non dimostra direttamente il fenomeno nell'uomo né nella malattia di Alzheimer; documenta soprattutto un meccanismo sperimentale nei podociti. L'insieme delle prove sostiene quindi il passaggio a livello meccanicistico, con importanti limiti di trasferibilità clinica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24461443

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 gli acidi grassi liberi saturi potessero rendere i podociti meno responsivi all'insulina e attraverso quali passaggi molecolari avvenisse questo effetto. I podociti sono cellule che avvolgono i capillari del glomerulo, la struttura renale che filtra il sangue; il loro corretto funzionamento è essenziale per limitare la perdita di proteine nelle urine.L'ipotesi degli autori era che il palmitato aumentasse la fosforilazione di IRS-1 su serina 307. IRS-1 è una proteina che trasmette il segnale dal recettore dell'insulina verso PI3K e AKT; una fosforilazione su alcuni siti serinici può ridurne la funzione. Lo studio ha inoltre verificato se fossero coinvolte IKKb, una chinasi collegata ai segnali infiammatori, e mTORC1/S6K1, una via che integra disponibilità di nutrienti e crescita cellulare.Il motivo della pertinenza rispetto al paragrafo 4.8 e al paragrafo 15.9 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è preciso: la pubblicazione documenta il segmento mTORC1/S6K1 fosforilazione inibitoria di IRS-1 minore attivazione di AKT da parte dell'insulina. Non dimostra l'intera fisiopatologia dell'insulino-resistenza umana, non valuta il muscolo scheletrico e non studia neuroni o malattia di Alzheimer. Mostra invece un meccanismo nei podociti murini e nei glomeruli di topi diabetici.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato topi maschi db/db di 25 settimane, privi del recettore della leptina e con fenotipo diabetico, confrontandoli con animali db/dm non diabetici. La funzione renale è stata valutata mediante rapporto albumina/creatinina urinario e filtrazione glomerulare con clearance di inulina marcata. Sono state inoltre esaminate la struttura del glomerulo, l'espansione mesangiale e proteine associate al danno renale, fra cui collagene IV e TGF-b.Per misurare la risposta insulinica nel rene, gli animali hanno ricevuto insulina per via endovenosa, 5 mU per grammo di peso corporeo; dopo 15 minuti sono stati isolati i glomeruli. In parallelo, una linea di podociti murini differenziati è stata esposta per 24 ore a 25 µmol/L di palmitato legato all'albumina, seguita da stimolazione insulinica per cinque minuti. Gli autori hanno misurato mediante immunoblotting, una tecnica che rileva proteine e loro modificazioni, IRS-1, AKT, IkBa, NF-kB, mTOR e S6.Per verificare il ruolo causale delle vie osservate nelle cellule, sono stati usati IKK16, inibitore del complesso IKK, rapamicina, inibitore principalmente di mTORC1, e miriocina, inibitore della sintesi delle ceramidi. Le ceramidi sono lipidi che possono accumularsi quando gli acidi grassi saturi sono abbondanti. I dati sono espressi come media più o meno deviazione standard; sono stati applicati test t non appaiati oppure analisi della varianza con correzione di Tukey. Gli esperimenti cellulari principali comprendevano quattro-sei esperimenti indipendenti; i gruppi animali variavano secondo l'endpoint, da cinque a undici animali. I criteri dettagliati di inclusione ed esclusione non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei topi db/db, il danno renale era già riconoscibile a 25 settimane: rispetto ai controlli db/dm erano maggiori l'albuminuria, cioè la perdita urinaria di albumina, la filtrazione glomerulare, l'ipertrofia del glomerulo, l'espansione mesangiale e l'espressione di collagene IV e TGF-b. Questi dati confermano che il modello presentava alterazioni compatibili con nefropatia diabetica, ma non dimostrano che il palmitato fosse la causa unica del danno renale.Il risultato più pertinente alla narrazione del libro riguarda la trasmissione del segnale insulinico. Nei glomeruli dei topi db/db, la fosforilazione di AKT dopo insulina era ridotta rispetto ai controlli, mentre la fosforilazione di IRS-1 su serina 307 era aumentata. Nei podociti coltivati, il palmitato ha ridotto del 75% la fosforilazione di AKT indotta dall'insulina, con $p<0{,}0001$. Contemporaneamente ha aumentato del 98% la fosforilazione di IRS-1 su serina 307, con $p=0{,}008$, e ha abolito la fosforilazione di IRS-1 su tirosina 608 indotta dall'insulina,. In termini semplici, il palmitato ha reso meno efficiente il passaggio del segnale dall'insulina verso AKT.Il palmitato ha aumentato tre volte la fosforilazione di IkBa su serina 32/36, indicatore dell'attivazione di IKKb,. Ha inoltre aumentato del 74% la fosforilazione di mTOR su serina 2448, con $p=0{,}0082$, e del 90% quella della proteina S6, un indicatore a valle di mTORC1/S6K1,. Nelle stesse cellule non sono aumentati i segnali di JNK né la traslocazione di varie isoforme di PKC, due vie che in altri contesti possono contribuire

all'insulino-resistenza.Bloccando IKK con IKK16, gli autori hanno eliminato l'aumento della fosforilazione di IRS-1 su serina 307 e recuperato parzialmente, del 59%, la risposta di AKT all'insulina. Bloccando la sintesi di ceramidi con miriocina, hanno prevenuto la fosforilazione di IRS-1 e riportato l'attivazione di AKT a livelli simili alle cellule non esposte al palmitato. Infine, la rapamicina ha ridotto dell'87% la fosforilazione di IRS-1 su serina 307, con p=0,0178, e ha recuperato del 90% la fosforilazione di AKT indotta dall'insulina,. La rapamicina non ha però impedito l'attivazione di IKKb, suggerendo che IKKb e mTORC1 agissero come rami separati ma convergenti su IRS-1.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico dei risultati è che un eccesso sperimentale di palmitato può attivare sistemi cellulari normalmente coinvolti nella gestione di nutrienti e stress, trasformandoli in un freno della segnalazione insulinica. Il punto centrale non è che IRS-1 scompaia necessariamente, ma che una sua modificazione chimica aumenti e ne riduca la capacità di inoltrare il segnale. Di conseguenza, AKT, una proteina importante per molte risposte dell'insulina, viene attivata meno efficacemente.Il segmento documentato direttamente dallo studio è: palmitato attivazione di mTORC1/S6K1 e IKKb aumento della fosforilazione di IRS-1 su serina 307 ridotta fosforilazione di AKT dopo insulina. Gli esperimenti con rapamicina, IKK16 e miriocina rendono più solida l'interpretazione causale nel modello cellulare perché il blocco delle vie ha ridotto la modificazione di IRS-1 e ha recuperato il segnale di AKT.Questo risultato sostiene in modo meccanicistico il passaggio dei paragrafi del libro nel quale l'iperattivazione persistente di mTORC1/S6K1 indebolisce IRS-1 e riduce il segnale verso PI3K/AKT. Tuttavia, la serina 307 del modello murino corrisponde a un sito che può avere denominazioni differenti nella proteina umana; inoltre, la fosforilazione di IRS-1 dipende dal sito, dal tipo cellulare e dalla durata dello stimolo. La rapamicina ha corretto il difetto in coltura, ma ciò non dimostra che sia un trattamento sicuro o efficace dell'insulino-resistenza o della nefropatia diabetica nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente rilevante per il collegamento tra nutrienti, S6K1 e IRS-1 proviene da Tremblay e collaboratori. In esperimenti cellulari, in topi e in muscolo scheletrico umano dopo infusione di aminoacidi, gli autori hanno identificato la serina 1101 di IRS-1 umano come bersaglio di S6K1. L'aumento della fosforilazione di questo sito si associava a una riduzione della sensibilità insulinica indotta dai nutrienti. Il risultato non riguarda i podociti né il palmitato, ma conferma in un tessuto umano insulino-sensibile il principio secondo cui l'attivazione nutrizionale di S6K1 può modificare IRS-1 in direzione inibitoria [1].Harrington e collaboratori hanno studiato fibroblasti embrionali murini privi di TSC2, un regolatore che normalmente limita l'attività della cascata mTOR/S6K. In queste cellule l'iperattivazione di S6K ha ridotto l'espressione di IRS-1, aumentato la sua fosforilazione e diminuito l'associazione di IRS-1 sia con il recettore insulinico sia con PI3K. Rapamicina o riduzione sperimentale di S6K hanno recuperato, almeno in parte, la risposta di PKB/AKT. Questa ricerca supporta sia il freno acuto esercitato dalla fosforilazione sia l'effetto più duraturo sulla disponibilità di IRS-1; il limite è l'uso di cellule murine con una perturbazione genetica estrema [2].Un lavoro indipendente di Shah e collaboratori ha ottenuto risultati convergenti in cellule senza TSC1 o TSC2 e in cellule con sovraespressione di Rheb, un attivatore di mTOR. L'attivazione costitutiva della cascata Rheb/mTOR/S6K ha ridotto IRS-1 e IRS-2 e ha reso AKT non responsivo a insulina o IGF-1, mentre restava attivabile da segnali che non dipendono dagli IRS. Questo dato localizza il difetto prima di PI3K e AKT, in modo coerente con la catena descritta nei paragrafi del libro. Anche qui la prova è cellulare, non clinica [3].Nel contesto renale, Gödel e collaboratori hanno mostrato che una maggiore attività di mTORC1 è presente nei podociti di reni umani diabetici e in modelli murini di nefropatia diabetica. Tuttavia, hanno anche osservato che eliminare geneticamente mTORC1 nei podociti provoca proteinuria e glomerulosclerosi progressiva. Questo risultato non nega il danno da iperattivazione: indica piuttosto che mTOR è necessario a livelli fisiologici e che sia l'eccesso sia l'inibizione completa possono danneggiare il filtro renale [4].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto al fatto che un'attivazione persistente di mTORC1/S6K possa indebolire la funzione di IRS-1. Esistono però limiti importanti alla generalizzazione della narrazione. I siti di fosforilazione di IRS-1 non sono equivalenti tra specie e possono avere conseguenze diverse secondo cellula, stimolo e durata dell'esposizione.L'evidenza più importante di dipendenza dal contesto è quella renale: nei podociti, mTORC1 non è semplicemente una via da sopprimere. La sua perdita genetica ha causato proteinuria e progressiva glomerulosclerosi, mentre l'iperattivazione è stata associata a danno nel diabete [4]. Pertanto, l'osservazione che la rapamicina recuperi AKT nei podociti trattati con palmitato non autorizza a dedurre che l'inibizione prolungata o completa di mTORC1 sia benefica nel rene umano.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle evidenze indipendenti utilizzate per verificare la catena mTORC1/S6K1 → IRS-1 → PI3K/AKT.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale e cellulare	Topi db/db e podociti murini esposti a palmitato	Palmitato: aumento di mTORC1/S6K1 e IRS-1 Ser307; riduzione di AKT indotta da insulina; recupero con rapamicina.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare, animale e intervento metabolico umano	Cellule, topi obesi e muscolo scheletrico umano dopo aminoacidi	S6K1 ha fosforilato IRS-1 su Ser1101; la disponibilità di nutrienti si è associata a minore sensibilità insulinica.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e molecolare	Fibroblasti embrionali murini con deficit di TSC2	Iperattivazione di S6K: maggiore fosforilazione e minore espressione di IRS-1; riduzione del segnale PI3K/AKT, recuperabile con rapamicina o inibizione di S6K.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e genetico	Cellule con perdita di TSC1/TSC2 o sovraespressione di Rheb	Attivazione costitutiva di mTOR/S6K: riduzione di IRS-1/2 e perdita della risposta di AKT a insulina e IGF-1.	conferma diretta	moderata

[4]	Animale, tessuto umano e genetico	Podociti murini, modelli murini di diabete e reni umani diabetici	L'aumento di mTORC1 accompagna la nefropatia diabetica, ma la sua eliminazione nei podociti causa proteinuria e glomerulosclerosi.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato mostra in modo convincente, nel proprio modello sperimentale, che il palmitato riduce la risposta insulinica dei podociti attraverso due rami convergenti, IKKb e mTORC1/S6K1, che aumentano la fosforilazione inibitoria di IRS-1. L'effetto della rapamicina sul recupero di AKT sostiene il ruolo di mTORC1 in questa sequenza cellulare.

Le evidenze indipendenti contribuiscono a garantire l'idea generale che un'attivazione persistente di mTOR/S6K possa frenare la funzione di IRS-1 e ridurre il segnale verso PI3K/AKT. Il collegamento è particolarmente solido a livello meccanicistico. Resta però da validare in quali tessuti umani, in quali condizioni metaboliche e con quali conseguenze cliniche il meccanismo abbia lo stesso peso osservato nei modelli sperimentali. L'equilibrio di mTOR nei podociti è inoltre delicato: sia l'iperattivazione sia l'inibizione completa possono essere dannose.

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. 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] **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