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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

mTORC2 epatico attiva la glicolisi e la lipogenesi attraverso Akt, glucocinasi e SREBPIc - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato che cosa accade al metabolismo quando viene eliminato selettivamente nel fegato Rictor, componente essenziale del complesso proteico mTORC2. Nei topi modificati geneticamente, la perdita di mTORC2 ha ridotto la fosforilazione di AKT, cioè una modifica chimica necessaria alla piena attività di questa proteina, e ha compromesso glicolisi, sintesi di grassi e soppressione della produzione epatica di glucosio. L'espressione sperimentale di AKT2 costitutivamente attiva ha corretto, secondo l'abstract disponibile, il flusso del glucosio e la lipogenesi.La ricerca contribuisce alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui mTORC2 sostiene la risposta metabolica all'insulina attraverso AKT. Studi indipendenti nei topi confermano che Rictor epatico è necessario per una corretta segnalazione di AKT e per limitare la produzione di glucosio dal fegato. Un lavoro indipendente segnala però che AKT attivata può correggere il difetto glucidico senza ristabilire pienamente la lipogenesi. La conferma è quindi moderata, soprattutto meccanicistica e animale, non clinica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24340777

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 mTORC2 nel fegato partecipi direttamente alla risposta all'insulina e, in particolare, se agisca attraverso AKT per regolare il destino del glucosio e dei lipidi. mTORC2 è uno dei due complessi formati dalla proteina mTOR; Rictor è una sua componente indispensabile. AKT è una proteina che riceve il segnale dell'insulina e contribuisce a decidere se il fegato debba produrre glucosio, utilizzarlo oppure convertirne una parte in riserve energetiche.La pubblicazione è pertinente ai paragrafi 4.11 e 22.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché esamina precisamente il segmento della catena mTORC2 AKT metabolismo epatico. In particolare, sostiene l'affermazione secondo cui la perdita di Rictor compromette la fosforilazione di AKT e ostacola la normale transizione del fegato verso il metabolismo successivo al pasto.Lo studio può dimostrare una relazione causale nel modello murino, poiché Rictor è stato eliminato selettivamente nel fegato e alcuni effetti sono stati sottoposti a esperimenti di recupero mediante AKT2 attiva. Non può però stabilire che la stessa intensità dell'effetto avvenga nell'uomo, né dimostrare che tutti gli effetti metabolici di mTORC2 dipendano esclusivamente da AKT.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract; il testo completo non è accessibile. Gli autori hanno generato topi con eliminazione selettiva di Rictor nel fegato, indicati come LiRiKO, e li hanno confrontati con animali di controllo. Il disegno comprendeva l'analisi di topi alimentati, la valutazione di segnali molecolari nel fegato e interventi sperimentali nelle cellule epatiche prive di mTORC2.Le variabili principali riportate nell'abstract sono state la fosforilazione di AKT sulla serina 473, l'attività della glucocinasi, l'attività di SREBP1c, la gluconeogenesi, la glicolisi, la lipogenesi e alcuni indicatori sistemici quali glicemia, insulinemia e concentrazioni di lipidi nel sangue. La glucocinasi è un enzima che aiuta il fegato a trattenere e utilizzare il glucosio; SREBP1c è un regolatore dell'espressione di geni coinvolti nella produzione di grassi.Gli autori hanno inoltre espresso nelle cellule epatiche una forma costitutivamente attiva di AKT2, cioè una versione resa sperimentalmente attiva anche in assenza del normale segnale a monte. Hanno anche aumentato l'espressione della glucocinasi. La numerosità dei gruppi, età e sesso degli animali, criteri di inclusione ed esclusione, durata delle procedure, test statistici, valori di significatività e singoli valori quantitativi non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei topi LiRiKO alimentati, l'eliminazione di Rictor ha abolito la fosforilazione di AKT sulla serina 473 nel fegato. In termini semplici, il segnale dell'insulina non riusciva più a completare una tappa importante dell'attivazione di AKT. Nello stesso tessuto erano ridotte l'attività della glucocinasi e quella di SREBP1c.Queste alterazioni sono state associate a una direzione metabolica precisa: il fegato continuava a produrre glucosio attraverso la gluconeogenesi anche quando l'organismo era alimentato, mentre risultavano ridotte sia la glicolisi, cioè l'utilizzo del glucosio per produrre energia, sia la lipogenesi, cioè la sintesi di grassi a partire da nutrienti disponibili. A livello dell'intero organismo, l'abstract riporta aumento della glicemia e dell'insulinemia e riduzione dei lipidi circolanti.L'esperimento di recupero è il risultato più pertinente al libro. L'espressione di AKT2 costitutivamente attiva nelle cellule epatiche carenti di mTORC2 ha ripristinato il flusso del glucosio e la lipogenesi secondo quanto dichiarato nell'abstract. L'aumento della glucocinasi ha invece recuperato il flusso del glucosio, ma non la lipogenesi. Questo suggerisce che la glucocinasi contribuisca soprattutto alla gestione del glucosio, mentre per il programma lipogenico siano necessari ulteriori segnali regolati da mTORC2.Poiché è disponibile solo l'abstract, non è possibile riportare valori assoluti, differenze percentuali, intervalli di confidenza, valori P o numerosità dei gruppi relativi a questi risultati. Non è quindi possibile valutare direttamente l'ampiezza quantitativa degli effetti né la precisione statistica delle singole stime.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico centrale è che mTORC2 sembra aiutare il fegato a riconoscere lo stato alimentato. Dopo un pasto, l'insulina dovrebbe ridurre la produzione epatica di glucosio e favorire il suo utilizzo

o deposito. Nel modello studiato, l'assenza di Rictor interrompeva questo adattamento: il fegato conservava programmi tipici del digiuno e riduceva quelli che utilizzano il glucosio o producono lipidi.Il segmento documentato direttamente dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è mTORC2 epatico fosforilazione di AKT regolazione del metabolismo del glucosio e dei lipidi. Il recupero sperimentale con AKT2 attiva rafforza l'interpretazione che AKT sia un effettore rilevante di mTORC2 per il controllo del glucosio. Il mancato recupero della lipogenesi con la sola glucocinasi mostra invece che l'uso del glucosio e la sintesi di grassi non coincidono e non dipendono dagli stessi passaggi.Il dato non dimostra che ogni alterazione metabolica associata a mTORC2 sia mediata soltanto da AKT. Inoltre, descrive topi geneticamente modificati e cellule epatiche, non persone con insulino-resistenza o diabete. La frase del libro secondo cui AKT è il principale effettore metabolico di mTORC2 è coerente con il risultato sul controllo del glucosio, ma richiede prudenza se viene estesa alla totalità della lipogenesi.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente proviene da uno studio nei topi trattati cronicamente con rapamicina, farmaco capace nel tempo di interferire anche con la formazione di mTORC2. Gli autori hanno osservato che la perdita della funzione di mTORC2 era associata a resistenza insulinica epatica, cioè a una minore capacità dell'insulina di sopprimere la produzione di glucosio dal fegato. La delezione di Rictor ha riprodotto il difetto metabolico, mentre la riduzione di mTORC1 non lo ha spiegato nello stesso modo. Questo conferma il passaggio del libro secondo cui mTORC2 è necessario al mantenimento della sensibilità insulinica attraverso AKT e al controllo della gluconeogenesi [1]. Il limite è che il trattamento farmacologico può produrre effetti sistemici e il modello resta murino.Un secondo studio ha utilizzato topi con eliminazione epatica di Rictor e ha confermato che la mancanza di questa proteina riduce la fosforilazione di AKT sulla serina 473, diminuisce la fosforilazione di bersagli a valle e si associa a intolleranza al glucosio. Durante il clamp euglicemico-iperinsulinemico, tecnica che misura quanto insulina è necessaria per mantenere stabile la glicemia, l'effetto di un agonista del recettore del glucagone nel migliorare la sensibilità insulinica era presente nei controlli ma veniva perso nei topi privi di Rictor epatico [2]. Il risultato conferma in modo diretto, in un diverso modello murino, che mTORC2 epatico sostiene la risposta insulinica e l'attivazione di AKT. Non valuta però una correzione genetica con AKT2 attiva né dimostra un effetto clinico nell'uomo.Nel loro insieme, questi studi indipendenti sostengono una rete coerente: Rictor mantiene la funzione di mTORC2; mTORC2 favorisce la fosforilazione di AKT; AKT e i suoi bersagli aiutano l'insulina a ridurre l'emissione di glucosio dal fegato. La parte della narrazione relativa alla lipogenesi è biologicamente plausibile e presente nello studio originale, ma necessita di una distinzione più attenta perché non tutti i dati indipendenti attribuiscono il recupero lipogenico alla sola AKT.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un lavoro indipendente ha studiato topi con eliminazione epatica di Rictor e ha confermato alcuni elementi principali della narrazione: ridotta risposta insulinica, minore fosforilazione di AKT, incapacità di sopprimere normalmente la produzione di glucosio dal fegato e riduzione dell'espressione di geni coinvolti nella sintesi di grassi [3]. Tuttavia, ha fornito un risultato rilevante per delimitare l'interpretazione: l'espressione epatica di AKT2 attiva ha corretto l'intolleranza al glucosio e la resistenza insulinica, ma non ha ristabilito la lipogenesi in assenza di mTORC2.Questa evidenza non contraddice il ruolo di AKT nel controllo della produzione di glucosio. Ridimensiona invece l'idea che AKT, da sola, spieghi completamente la componente lipogenica della funzione di mTORC2. Gli autori hanno proposto l'esistenza di un ramo ulteriore, parallelo o complementare ad AKT, necessario per attivare pienamente il programma di sintesi lipidica. Si tratta comunque di un confronto tra modelli animali e strategie sperimentali differenti; non chiarisce quale meccanismo prevalga nel fegato umano.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle verifiche indipendenti e indica il livello al quale ciascuno studio sostiene la narrazione del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale e cellulare	Topi con delezione epatica di Rictor e cellule epatiche	La perdita di mTORC2 riduce AKT Ser473, glicolisi e lipogenesi; AKT2 attiva ripristina, nell'abstract, flusso del glucosio e lipogenesi.	conferma diretta	moderata
[1]	Animale e farmacologico	Topi trattati cronicamente con rapamicina e modelli con perdita di Rictor	La disfunzione di mTORC2 è associata a resistenza insulinica epatica e a minore soppressione della gluconeogenesi.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale e cellulare	Topi con delezione epatica di Rictor, epatociti primari e clamp euglicemico-iperinsul	La perdita di Rictor riduce AKT Ser473, altera i segnali a valle e peggiora il controllo del glucosio.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale e cellulare	Topi con delezione epatica di Rictor, dieta standard o ricca di grassi, epatociti	AKT2 attiva corregge il difetto glucidico ma non riattiva la lipogenesi senza mTORC2.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto l'idea che mTORC2 epatico, attraverso Rictor, sia necessario per la piena attivazione di AKT e per il corretto adattamento del fegato ai segnali dell'insulina. Le prove indipendenti confermano abbastanza bene il segmento relativo alla riduzione della produzione epatica di glucosio e alla sensibilità insulinica nei modelli murini. Il ruolo di AKT nella regolazione della lipogenesi è invece più complesso: appare importante, ma non sembra sufficiente in ogni modello sperimentale. La narrazione è quindi moderatamente sostenuta a livello meccanicistico e richiede validazione nell'uomo.

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] **Rapamycin-Induced Insulin Resistance Is Mediated by mTORC2 Loss and Uncoupled from Longevity**
Lamming et al., 2012
Science
DOI: https://doi.org/10.1126/science.1215135

[2] **Hepatic TORC2 Signaling Facilitates Acute Glucagon-Receptor Enhancement of Insulin-Stimulated Glucose Homeostasis in Mice**
Kim et al., 2022
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db21-1018

[3] **Identification of Akt-independent Regulation of Hepatic Lipogenesis by Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Complex 2**
Yuan et al., 2012
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M112.386854