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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# Ruolo di mTOR nel metabolismo del glucosio e dei lipidi - Revisione delle prove

**Dr.ssa M. Bitonti**[1]

1 Biologa, Italy

## 1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata è una revisione narrativa dedicata al ruolo di mTOR, una proteina che integra segnali nutritivi, ormonali ed energetici, nel controllo del metabolismo di glucosio e lipidi. Gli autori descrivono due complessi, mTORC1 e mTORC2, e sintetizzano risultati ottenuti soprattutto in cellule, modelli animali e tessuti umani. Il passaggio rilevante per “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda l’osservazione che un’attivazione persistente di mTOR può ridurre la sensibilità all’insulina e contribuire al contesto biologico di obesità e diabete di tipo 2.Le evidenze indipendenti sostengono una catena plausibile: l’eccessiva attività della via mTORC1-S6K1 può modificare IRS-1, una proteina necessaria per trasmettere il segnale insulinico, riducendo l’ingresso di glucosio nelle cellule muscolari. Nei topi, l’assenza di S6K1 protegge dall’obesità indotta dalla dieta e mantiene una maggiore sensibilità insulinica. Nelle isole pancreatiche di persone con diabete di tipo 2 è stata inoltre osservata una maggiore attività di mTORC1. Tuttavia, la relazione non è lineare: anche un’inibizione farmacologica prolungata di mTOR può compromettere il metabolismo, se interferisce con mTORC2. La narrazione è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico, ma non autorizza a considerare ogni aumento o riduzione di mTOR automaticamente benefico o dannoso.

**ONLINE ARTICLE**

**ARTICLE INFORMATION**

**Published:** November 19, 2026
**Updated:** November 19, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24367266

**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 della pubblicazione era comprendere come mTOR partecipi al controllo del metabolismo del glucosio e dei lipidi nei principali organi metabolici: tessuto adiposo, fegato, muscolo scheletrico, pancreas e cervello. L'ipotesi sintetizzata dagli autori è che mTOR agisca come un centro di integrazione: riceve informazioni su nutrienti, insulina, fattori di crescita e stato energetico della cellula, quindi coordina crescita cellulare, sintesi di proteine e grassi, utilizzo del glucosio e riciclo delle componenti cellulari.La pertinenza con il paragrafo 4.6 è specifica. La pubblicazione è stata utilizzata per sostenere che l'iperattivazione di mTOR, soprattutto di mTORC1, può contribuire a una minore risposta all'insulina e a disfunzioni metaboliche associate a obesità e diabete di tipo 2. Il lavoro non è uno studio clinico che dimostri che l'attività di mTOR causi da sola queste malattie nelle persone. È una revisione che riunisce risultati sperimentali e osservazionali, utili per descrivere il meccanismo biologico e i suoi limiti.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione è una revisione narrativa della letteratura scientifica e non un nuovo esperimento su partecipanti, animali o cellule. Gli autori hanno discusso studi precedenti sul segnale mTOR nei diversi tessuti coinvolti nell'equilibrio energetico e nel metabolismo.Il testo disponibile non riporta una strategia di ricerca bibliografica strutturata, banche dati consultate, intervalli temporali delle ricerche, criteri di inclusione o esclusione delle pubblicazioni, valutazione formale del rischio di bias o metanalisi quantitativa. Questa informazione non è riportata nel materiale disponibile. Di conseguenza, il lavoro è utile come quadro interpretativo, ma non ha la forza metodologica di una revisione sistematica.La revisione distingue mTORC1, il complesso associato alla sintesi proteica, alla produzione di lipidi e all'inibizione dell'autofagia, da mTORC2, coinvolto fra l'altro nella piena attivazione di AKT, una proteina importante per la risposta all'insulina. Nel segmento più pertinente al libro, gli autori descrivono il circuito mTORC1-S6K1-IRS-1: S6K1 è una proteina attivata a valle di mTORC1; IRS-1 è una proteina che aiuta il recettore dell'insulina a trasmettere il segnale all'interno della cellula.

## 4. RISULTATI

La pubblicazione riporta che, quando nutrienti e segnali di crescita sono abbondanti, mTORC1 favorisce la sintesi di proteine, la glicolisi e la produzione di lipidi. In condizioni fisiologiche queste funzioni sono necessarie: permettono alla cellula di crescere, costruire molecole e adattarsi alla disponibilità di energia.Il risultato centrale per il paragrafo del libro riguarda però l'attivazione eccessiva o prolungata. Nel muscolo scheletrico, la revisione descrive che l'attivazione di mTORC1 può aumentare l'attività di S6K1. S6K1 può fosforilare IRS-1, cioè aggiungere gruppi fosfato in siti che favoriscono la perdita o l'inibizione di questa proteina. La conseguenza descritta è una minore attivazione della sequenza PI3K-AKT e una riduzione dell'assorbimento di glucosio stimolato dall'insulina.Gli autori riportano inoltre che l'attivazione persistente di mTORC1 può avere effetti diversi nei vari organi. Nel fegato può favorire la produzione di lipidi; nel pancreas, inizialmente può aumentare la massa delle cellule beta che producono insulina, mentre nel tempo può associarsi a stress cellulare e perdita di funzione; nel tessuto adiposo può partecipare alla regolazione della formazione e dell'accumulo di grasso. La revisione non fornisce un singolo valore quantitativo complessivo, una numerosità totale o una stima statistica unica, perché riassume studi eterogenei.Il testo sottolinea anche un elemento essenziale: l'inibizione prolungata di mTOR con rapamicina può compromettere la sensibilità insulinica, in parte perché può disturbare mTORC2. Questo significa che la funzione metabolica dipende dall'equilibrio tra i due complessi, dal tessuto considerato e dalla durata dell'alterazione.

## 5. INTERPRETAZIONE

In termini semplici, mTOR è utile quando aiuta la cellula a usare nutrienti e insulina in modo proporzionato. Può diventare problematico quando il segnale rimane costantemente elevato: in questa situazione, una parte della via può attivare un meccanismo di retroazione che indebolisce il messaggio dell'insulina.Il segmento documentato più direttamente dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è: iperattivazione di mTORC1

maggiore attività di S6K1 modificazione e riduzione funzionale di IRS-1 minore segnalazione PI3K-AKT minore risposta insulinica. Si tratta di una spiegazione biologica plausibile della ridotta sensibilità all'insulina, non della dimostrazione che tale circuito sia l'unica causa di obesità o diabete di tipo 2.La formulazione del libro è pertanto coerente con la revisione, purché sia letta con precisione. L'iperattivazione di mTOR può contribuire a condizioni metaboliche sfavorevoli, ma non equivale a una relazione semplice e universale. Obesità e diabete di tipo 2 dipendono da molteplici fattori, tra cui predisposizione genetica, distribuzione del tessuto adiposo, infiammazione, funzione pancreatica, attività fisica, alimentazione e contesto clinico.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma diretta del passaggio molecolare proviene da cellule muscolari L6 coltivate in laboratorio. L'esposizione per un'ora a una miscela bilanciata di amminoacidi ha ridotto fino al 55% il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina. Gli autori hanno osservato anche una riduzione del 70% dell'attività di PI3K associata a IRS-1 dopo 30 minuti di stimolazione insulinica, insieme a una maggiore attività di S6K1. La rapamicina ha prevenuto questi effetti. Lo studio supporta quindi il passaggio nutrienti in eccesso mTOR/S6K1 indebolimento di IRS-1 e del segnale insulinico, ma è limitato a un modello cellulare e non dimostra direttamente il rischio clinico di diabete [1].Un secondo studio ha verificato la rilevanza dell'asse S6K1 in organismi interi. Nei topi privi del gene S6k1, l'assenza di questo effettore di mTOR ha protetto dall'obesità legata all'età e alla dieta e ha mantenuto una maggiore sensibilità all'insulina. Nei topi normali nutriti con dieta ricca di grassi e in due modelli genetici di obesità, al contrario, l'attività di S6K1 e la fosforilazione inibitoria di IRS-1 erano aumentate. Questo esperimento rafforza la direzione proposta nel libro, ma resta un modello murino, nel quale l'assenza genetica di S6K1 è diversa dall'iperattivazione naturale di mTOR nelle persone [2].Una terza evidenza aggiunge un livello umano e pancreatico. In isole pancreatiche ottenute da persone con diabete di tipo 2, l'attività di mTORC1 era aumentata, mentre quella di mTORC2 era ridotta. L'inibizione del segnale mTORC1-S6K1 ha migliorato la secrezione di insulina stimolata dal glucosio e ha ripristinato segnali attribuiti a mTORC2 nelle isole diabetiche. Questo risultato è coerente con l'idea che uno squilibrio persistente della via mTOR partecipi alla disfunzione metabolica; tuttavia, essendo basato su tessuti isolati, non può stabilire da solo la sequenza causale completa nel diabete umano [3].Nel loro insieme, questi studi costruiscono una catena convergente. Il modello cellulare documenta il meccanismo di freno sul segnale insulinico; il modello animale mostra una conseguenza su obesità e sensibilità insulinica; le isole umane mostrano che un'alterazione di mTORC1 e mTORC2 è presente nel diabete di tipo 2. Nessuna singola pubblicazione dimostra l'intera catena in tutte le persone, ma i risultati sono biologicamente coerenti.

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

La principale evidenza che impone cautela non nega il possibile danno dell'iperattivazione di mTORC1, ma dimostra che ridurre indiscriminatamente il segnale mTOR non è necessariamente vantaggioso. In topi trattati per due settimane con rapamicina, l'inibizione cronica ha ridotto la tolleranza al glucosio e l'azione dell'insulina. Gli autori hanno collegato questo effetto soprattutto alla perdita di funzione di mTORC2, necessaria per sopprimere la produzione epatica di glucosio indotta dal digiuno [4].Questo risultato chiarisce che l'equilibrio è più importante di una semplice logica di aumento o diminuzione. Un segnale mTORC1 persistentemente elevato può ostacolare la risposta insulinica attraverso S6K1 e IRS-1; tuttavia, un'inibizione prolungata capace di interferire con mTORC2 può anch'essa favorire insulino-resistenza. La direzione dell'effetto dipende quindi dal complesso coinvolto, dal tessuto, dal modello sperimentale e dalla durata dell'intervento.Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti che dimostrino che una persistente iperattivazione di mTORC1 migliori in modo stabile la sensibilità insulinica; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o delimitare la narrazione.

### Quadro comparativo

| Riferimento | Tipo di studio | Popolazione o modello | Risultato principale | Direzione dell'evidenza | Forza dell'evidenza |
|---|---|---|---|---|---|
| Studio originale | Revisione narrativa | Letteratura su cellule, animali e tessuti umani | Descrive mTORC1 e mTORC2 come regolatori del metabolismo; l'iperattivazione persistente può ridurre il segnale insulinico. | evidenza biologicamente coerente | moderata |
| [1] | Cellulare | Cellule muscolari L6 | Gli amminoacidi hanno ridotto il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina e aumentato il circuito mTOR-S6K1 associato all'inibizione di IRS-1. | conferma diretta | moderata |
| [2] | Animale | Topi S6K1-deficienti e modelli murini di obesità | L'assenza di S6K1 ha protetto dall'obesità indotta dalla dieta e ha mantenuto una maggiore sensibilità insulinica. | conferma diretta | moderata |
| [3] | Studio ex vivo umano e animale | Isole pancreatiche umane diabetiche, cellule beta e topi diabetici | Nel diabete di tipo 2 mTORC1 era aumentato e mTORC2 ridotto; l'inibizione mTORC1-S6K1 ha migliorato la secrezione insulinica nelle isole. | conferma indiretta | moderata |
| [4] | Animale | Topi trattati cronicamente con rapamicina e topi con delezione di Rictor | La rapamicina cronica ha peggiorato tolleranza al glucosio e azione insulinica attraverso perdita di mTORC2. | evidenza discordante | moderata |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente il passaggio del libro relativo alle conseguenze metaboliche dell'iperattivazione di mTOR. Le prove indipendenti indicano che l'attivazione persistente dell'asse mTORC1-S6K1 può indebolire la segnalazione dell'insulina attraverso IRS-1, con riduzione dell'utilizzo cellulare del glucosio. Il collegamento con obesità e diabete di tipo 2 è sostenuto da modelli animali e da osservazioni in isole pancreatiche umane, ma non identifica mTOR come causa unica delle malattie metaboliche. L'insieme delle prove richiede inoltre di considerare il ruolo distinto di mTORC2: una soppressione prolungata e non selettiva della via può essere metabolicamente sfavorevole.

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] **Amino Acid and Insulin Signaling via the mTOR/p70 S6 Kinase Pathway**
Tremblay et al., 2001
*Journal of Biological Chemistry*
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M106703200

[2] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
*Nature*
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866

[3] **Reciprocal regulation of mTOR complexes in pancreatic islets from humans with type 2 diabetes**
Yuan et al., 2017
*Diabetologia*
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-016-4188-9

[4] **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