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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Sovraccarico di nutrienti, insulino-resistenza e chinasi 1 della proteina ribosomiale S6, S6K1 - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata esamina il possibile collegamento tra eccesso di nutrienti, attivazione della via mTOR/S6K1 e insulino-resistenza. Il materiale disponibile è il solo abstract: non descrive un nuovo esperimento, ma sintetizza risultati sperimentali precedenti, inclusi studi nell'uomo con infusione di aminoacidi. La narrazione centrale è che un'elevata disponibilità di aminoacidi può aumentare l'attività di S6K1, modificare IRS-1 e rendere meno efficiente la trasmissione del segnale insulinico verso PI3K e AKT.Nel paragrafo 4.8, nel paragrafo 14.10 e nel paragrafo 15.9 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce quindi al modello nutriente → mTORC1/S6K1 → IRS-1 → minore segnalazione insulinica → minore utilizzo muscolare del glucosio. Ricerche indipendenti nell'uomo, in roditori e in cellule confermano diversi segmenti della catena. Tuttavia, gli effetti dipendono dal tessuto, dal tipo di nutriente e dal sito di fosforilazione di IRS-1; non tutti i siti regolatori sono attribuibili direttamente a S6K1. Nel complesso, il meccanismo è ben sostenuto a livello sperimentale, mentre la sua traduzione completa nell'insulino-resistenza cronica umana richiede prudenza.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24340663

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 affrontata dalla pubblicazione è come un eccesso di nutrienti, soprattutto di aminoacidi circolanti, possa contribuire a ridurre la risposta all'insulina. L'ipotesi proposta è che mTORC1 (complesso proteico che integra segnali di nutrienti e crescita) attivi S6K1, una proteina che favorisce la sintesi proteica ma può anche attenuare il segnale insulinico attraverso IRS-1 (proteina adattatrice che collega il recettore dell'insulina alla via PI3K/AKT).La pertinenza con i paragrafi del libro è precisa. La pubblicazione è stata utilizzata per sostenere il segmento secondo cui l'eccesso di aminoacidi aumenta l'attività di S6K1 e si associa a una riduzione della sensibilità insulinica e dell'utilizzo muscolare del glucosio. Il testo disponibile non documenta direttamente tutti i passaggi descritti nel libro, come la degradazione cronica di IRS-1 o la traslocazione di GLUT4; sintetizza invece un modello nel quale il segnale nutrizionale persistente può ostacolare la via IRS-1 PI3K AKT.Poiché è disponibile soltanto l'abstract, non è possibile verificare nel materiale fornito se la pubblicazione presenti dati sperimentali originali completi oppure una sintesi critica di studi precedenti. L'abstract usa infatti espressioni come "studi recenti" e "rapporti recenti", indicando che il suo ruolo principale è interpretativo. Pertanto, le affermazioni quantitative attribuite nel libro devono essere valutate soprattutto attraverso le pubblicazioni primarie indipendenti che hanno misurato questi effetti.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile consiste nel solo abstract. Non sono riportati in modo verificabile il disegno dello studio, la numerosità dei partecipanti, i criteri di inclusione ed esclusione, il periodo di raccolta dei dati, i protocolli di infusione, i gruppi di controllo, le tecniche di laboratorio, gli endpoint, le analisi statistiche o il follow-up.L'abstract riferisce però che risultati precedenti comprendevano infusioni di aminoacidi nell'uomo e valutazioni dell'attivazione di S6K1, dell'attività della PI3K di classe 1 indotta dall'insulina e della sensibilità insulinica. Descrive inoltre un possibile coinvolgimento di hVps34, una PI3K di classe 3 implicata nel rilevamento intracellulare dei nutrienti. Le modalità con cui tali dati sono stati ottenuti non sono riportate nel materiale disponibile.Di conseguenza, questa Revisione delle prove non attribuisce alla pubblicazione analizzata dettagli metodologici o risultati numerici non presenti nell'abstract. Le evidenze sperimentali verificabili sono discusse attraverso studi primari separati.

4. RISULTATI

Il messaggio principale dell'abstract è che l'eccesso di nutrienti può ridurre la capacità dell'insulina di far entrare e utilizzare glucosio nei tessuti. In termini biologici, la cellula continua a percepire abbondanza di nutrienti, ma trasmette meno efficacemente il segnale dell'insulina necessario per regolare il metabolismo del glucosio.Secondo l'abstract, gli aminoacidi attivano mTOR e S6K1. Questa attivazione sarebbe associata alla fosforilazione di IRS-1, cioè all'aggiunta di gruppi fosfato in siti regolatori della proteina. Il risultato proposto è una minore attivazione della PI3K di classe 1 indotta dall'insulina e quindi insulino-resistenza. L'abstract afferma inoltre che l'infusione di aminoacidi nell'uomo porta ad attivazione di S6K1, inibizione dell'attivazione della PI3K da parte dell'insulina e insulino-resistenza.Non sono riportati nel materiale disponibile valori assoluti, numerosità, percentuali di riduzione della sensibilità insulinica, valori P, intervalli di confidenza o misure dirette dell'utilizzo muscolare del glucosio. Il dato riportato nel libro relativo a una riduzione di circa un quarto della sensibilità insulinica non è quindi verificabile nel solo abstract della pubblicazione analizzata. Esso trova però un riscontro diretto nello studio clinico indipendente che ha confrontato infusione di aminoacidi e soluzione salina durante iperinsulinemia controllata [1].

5. INTERPRETAZIONE

Il significato più semplice del modello è che una via normalmente utile per adattare la cellula all'abbondanza può diventare controproducente se resta molto attiva. Dopo un pasto, mTORC1 e S6K1 aiutano la cellula a promuovere sintesi proteica e crescita. Se però il segnale nutrizionale persiste, IRS-1 può essere modificata in modo da collegare meno efficacemente il recettore insulinico alla PI3K. A valle, può diminuire l'attivazione di AKT, una proteina

importante per molte risposte metaboliche dell'insulina.Il segmento effettivamente sostenuto dalla pubblicazione analizzata è quindi: aminoacidi elevati attivazione di mTOR/S6K1 inibizione della segnalazione insulinica mediata da IRS-1. Questo segmento corrisponde alle frasi dei paragrafi del libro che descrivono il passaggio dall'abbondanza persistente di nutrienti alla minore sensibilità insulinica.Il modello non dimostra che ogni aumento alimentare di proteine produca insulino-resistenza clinicamente rilevante, né che S6K1 sia l'unico meccanismo coinvolto nell'obesità, nel diabete di tipo 2 o nelle alterazioni metaboliche cerebrali. L'effetto osservato negli esperimenti di infusione acuta non equivale automaticamente agli effetti di un'alimentazione abituale nel lungo periodo. Inoltre, la fosforilazione di IRS-1 avviene in molti siti e può avere conseguenze diverse a seconda del tessuto e del contesto sperimentale.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La conferma più vicina al passaggio citato nel libro proviene da uno studio nell'uomo che ha confrontato un'infusione di aminoacidi con una soluzione salina durante una condizione di iperinsulinemia simile a quella postprandiale. Nelle biopsie di muscolo scheletrico, gli aminoacidi hanno aumentato maggiormente l'attivazione di S6K1, aumentato la fosforilazione inibitoria di IRS-1 e ridotto l'attività della PI3K indotta dall'insulina. Sul piano funzionale, hanno ridotto la soppressione della produzione di glucosio e lo smaltimento del glucosio stimolato dall'insulina nel muscolo [1]. Questo è uno studio clinico meccanicistico, molto pertinente, ma condotto in condizioni sperimentali acute e non progettato per dimostrare gli effetti di un'esposizione alimentare cronica.Un precedente studio crossover condotto in sette uomini sani ha mostrato che un aumento acuto degli aminoacidi plasmatici riduceva lo smaltimento di glucosio e la sintesi di glicogeno muscolare. Il disegno con controllo salino e mantenimento controllato degli ormoni permette di attribuire il risultato agli aminoacidi con maggiore sicurezza rispetto a semplici osservazioni dietetiche [2]. Questo lavoro conferma la direzione dell'effetto metabolico riportato nel libro, ma non ha definito direttamente l'intera catena mTORC1/S6K1/IRS-1.Una conferma molecolare indipendente è stata ottenuta in cellule epatiche e muscolari. In questo modello, glucosio e leucina hanno attivato mTOR in modo dipendente da Raptor, componente strutturale di mTORC1, favorendo la fosforilazione di IRS-1 nei siti Ser636/639. Le modifiche che imitavano questa fosforilazione hanno ridotto l'attivazione della PI3K associata a IRS-1 indotta dall'insulina; la riduzione di Raptor o l'attivazione della via AMPK hanno attenuato questo blocco [3]. Il risultato conferma il collegamento tra nutrienti, mTOR e ridotta segnalazione PI3K/AKT, ma deriva soprattutto da sistemi cellulari e non dimostra da solo la fisiologia umana.In ratti resi obesi con dieta ricca di grassi, l'attività basale di mTOR e S6K1 era maggiore nel fegato e nel muscolo rispetto ai controlli magri. Questa iperattivazione si associava a maggiore fosforilazione di IRS-1 su Ser636/639 e a minore attivazione di AKT. Nelle cellule epatiche, l'inibizione di mTOR/S6K1 con rapamicina ha ridotto la fosforilazione di IRS-1 e aumentato rapidamente l'attività della PI3K associata a IRS-1 e la fosforilazione di AKT [4]. Si tratta di evidenza biologicamente coerente e di supporto causale sperimentale, ma l'obesità indotta nei ratti non riproduce integralmente il diabete di tipo 2 umano.Nel loro insieme, questi studi costruiscono una catena convergente: gli aminoacidi possono ridurre acutamente l'utilizzo muscolare del glucosio nell'uomo; in un protocollo umano controllato tale effetto è accompagnato da maggiore attività di S6K1 e minore segnalazione PI3K; in cellule e animali, la persistente attivazione di mTOR/S6K1 può modificare IRS-1 e attenuare il segnale verso AKT [1,2,3,4].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'importante precisazione riguarda l'idea che S6K1 fosforili sempre IRS-1 negli stessi siti e con le stesse conseguenze. In adipociti primari umani, uno studio ha valutato il sito Ser307 di IRS-1. L'inibizione genetica o farmacologica di S6K1 riduceva la fosforilazione della proteina S6, confermando l'efficacia dell'inibizione di S6K1, ma non riduceva la fosforilazione di IRS-1 su Ser307. Gli autori hanno quindi concluso che, in queste cellule e per questo sito, S6K1 non era la chinasi fisiologica responsabile della fosforilazione [5].Questa evidenza non contraddice direttamente i risultati sull'attivazione di S6K1 da aminoacidi o sull'insulino-resistenza muscolare. Indica però che non è corretto attribuire

indistintamente a S6K1 ogni fosforilazione di IRS-1. Il meccanismo dipende dal sito regolatorio studiato, dal tipo cellulare e dallo stimolo. Nel modello del libro, il messaggio più solido resta il feedback negativo dell'asse mTORC1/S6K1 sulla segnalazione insulinica; il dettaglio del singolo residuo di IRS-1 richiede invece una formulazione più prudente.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti usate per verificare i singoli passaggi della narrazione del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Sintesi scientifica; solo abstract disponibile	Non riportato nel materiale disponibile	Propone che aminoacidi elevati attivino S6K1 e indeboliscano la segnalazione insulinica mediata da IRS-1	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Studio clinico meccanicistico	Adulti sottoposti a infusione di aminoacidi o salina durante iperinsulinemia	Gli aminoacidi hanno aumentato S6K1 e la fosforilazione inibitoria di IRS-1, riducendo PI3K e smaltimento del glucosio	conferma diretta	moderata
[2]	Studio crossover nell'uomo	Sette uomini sani	L'aumento acuto degli aminoacidi ha ridotto lo smaltimento del glucosio e la sintesi di glicogeno muscolare	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e molecolare	Cellule epatiche, muscolari e cellule embrionali umane	Nutrienti e mTOR/Raptor hanno aumentato fosforilazione di IRS-1 e ridotto il segnale PI3K/AKT	conferma indiretta	moderata
[4]	Animale e cellulare	Ratti obesi alimentati con dieta ricca di grassi e cellule HepG2	mTOR/S6K1 aumentati si associavano a maggiore fosforilazione di IRS-1 e minore attivazione di AKT	evidenza biologicamente coerente	moderata

[5]	Cellulare	Adipociti primari umani	S6K1 non risultava responsabile della fosforilazione di IRS-1 sul sito Ser307	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata contribuisce in modo pertinente alla narrazione secondo cui un eccesso di aminoacidi può ridurre temporaneamente la sensibilità insulinica attraverso l'attivazione dell'asse mTORC1/S6K1 e un feedback negativo su IRS-1. Il nucleo della catena è confermato da dati umani sperimentali e da modelli cellulari e animali.Le prove sono particolarmente solide per l'effetto acuto dell'elevazione degli aminoacidi sul metabolismo del glucosio nel muscolo e per il coinvolgimento di mTOR/S6K1 nella regolazione negativa del segnale insulinico. Rimane invece da definire quanto questo meccanismo contribuisca, da solo, all'insulino-resistenza cronica nelle diverse popolazioni e nei diversi tessuti. Non è inoltre appropriato attribuire a S6K1 ogni fosforilazione di IRS-1 senza specificare il sito e il modello studiato.

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] **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