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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Un aumento cronico dell'attività fisica inibisce la segnalazione mTOR/S6K1 nello stato alimentato e riduce la fosforilazione serinica di IRS-1 nel muscolo scheletrico di ratto - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24333474

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se un aumento cronico dell'attività fisica spontanea modifichi, nel muscolo scheletrico di ratto, una catena molecolare che può ridurre la risposta all'insulina: mTOR, S6K1 e IRS-1. Dopo nove settimane con accesso libero alla ruota, i ratti attivi mostravano una minore fosforilazione, cioè una minore attivazione regolatoria, di mTOR, S6K1 e IRS-1 rispetto ai ratti sedentari. Aumentava anche l'attività della citrato sintasi, indicatore della capacità del muscolo di produrre energia attraverso i mitocondri.Nel paragrafo 4.8 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui l'esercizio può attenuare il feedback negativo mTOR-S6K1 su IRS-1. Studi indipendenti in ratti con alimentazione ricca di grassi confermano una riduzione concomitante di mTORC1, S6K1 e fosforilazione inibitoria di IRS-1 dopo allenamento. Tuttavia, altri esperimenti mostrano che il miglioramento della sensibilità insulinica può avvenire anche senza una riduzione basale di mTOR/S6K1. La conclusione è quindi meccanicisticamente plausibile e moderatamente sostenuta nei modelli animali, ma non dimostrata come spiegazione universale nell'uomo.

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 un aumento prolungato dell'attività fisica potesse ridurre nel muscolo scheletrico l'attività della via mTOR/S6K1 e, di conseguenza, la fosforilazione su residui di serina di IRS-1. IRS-1 (substrato del recettore dell'insulina 1) è una proteina che aiuta a trasmettere all'interno della cellula il segnale dell'insulina. Quando alcuni suoi siti di serina vengono fosforilati in modo persistente, la trasmissione del segnale può diventare meno efficiente.La rilevanza per il paragrafo 4.8 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è specifica: lo studio esamina il segmento attività fisica minore segnalazione mTOR/S6K1 minore fosforilazione serinica di IRS-1. Non valuta direttamente la sensibilità insulinica con un test funzionale, né dimostra che la riduzione della fosforilazione di IRS-1 sia la causa dei benefici metabolici osservati. Documenta invece un cambiamento molecolare coerente con l'attenuazione di un feedback negativo sulla via insulinica.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha confrontato ratti maschi Sprague-Dawley sedentari con ratti che avevano libero accesso a una ruota da corsa per nove settimane. Gli animali erano studiati nello stato alimentato, cioè senza un digiuno precedente riportato nel materiale disponibile. È stato prelevato il muscolo soleo, un muscolo della gamba ricco di fibre ossidative, adatte a usare ossigeno per produrre energia.Mediante immunoblotting (tecnica che misura la presenza e lo stato di modificazione di specifiche proteine) sono stati valutati mTOR, S6K1, IRS-1 e AKT, nota anche come proteina chinasi B. Sono state inoltre misurate attività della citrato sintasi nel muscolo e concentrazioni plasmatiche di insulina e glucosio. La numerosità totale, i criteri di inclusione ed esclusione, le procedure di randomizzazione, le distanze percorse, gli endpoint predefiniti e i dettagli completi delle analisi statistiche non sono riportati nel materiale disponibile, che consiste nel solo abstract.

4. RISULTATI

Rispetto ai ratti sedentari, quelli fisicamente attivi hanno mostrato una riduzione significativa della fosforilazione di mTOR sul sito Ser2448, di S6K1 sul sito Thr389 e di IRS-1 sui siti Ser636-639. In parole semplici, nel muscolo dei ratti attivi risultavano meno attivi alcuni segnali che possono contribuire al freno esercitato su IRS-1. L'abstract indica significatività statistica, ma non riporta valori P leggibili in modo completo, entità percentuali delle riduzioni o intervalli di confidenza.La quantità totale delle proteine principali della via mTOR non è cambiata. Ciò suggerisce che la differenza osservata riguardasse soprattutto il loro stato di attivazione e non la loro abbondanza. L'attività della citrato sintasi e la quantità totale di SKAR, una proteina collegata alla segnalazione di S6K1, erano invece maggiori nei ratti attivi. Non sono state osservate differenze riportate per la fosforilazione o la quantità totale di AKT.Il risultato più pertinente alla narrazione del libro è quindi la riduzione parallela di mTOR, S6K1 e IRS-1 fosforilati. Tuttavia, poiché non è stato eseguito un blocco sperimentale selettivo di mTOR o S6K1, lo studio non prova che la minore fosforilazione di IRS-1 sia stata causata esclusivamente dalla riduzione di mTOR/S6K1.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico più immediato è che l'attività fisica prolungata può modificare il modo in cui il muscolo gestisce segnali legati alla disponibilità di energia e nutrienti. mTORC1 (complesso 1 del bersaglio della rapamicina nei mammiferi) e S6K1 partecipano normalmente alla regolazione della crescita e della sintesi proteica. Se la loro attivazione è persistente, possono aumentare alcune fosforilazioni di IRS-1 che riducono l'efficienza del segnale insulinico.Lo studio analizzato è coerente con l'ipotesi che un'attività fisica maggiore attenui questo freno molecolare: meno fosforilazione di mTOR e S6K1 è stata accompagnata da meno fosforilazione di IRS-1 nei siti Ser636-639. L'aumento della citrato sintasi è compatibile con un adattamento ossidativo del muscolo. Tuttavia, la relazione resta associativa all'interno del modello sperimentale: i ratti attivi differivano dai sedentari anche per attività complessiva e massa corporea, e il disegno non separa questi fattori.Per il paragrafo del libro, il segmento effettivamente sostenuto è dunque l'attenuazione, nel muscolo di ratto, della sequenza mTOR/S6K1/IRS-1 dopo attività fisica cronica. Non viene dimostrata direttamente la successiva maggiore attivazione di

PI3K o AKT, né un miglioramento clinico dell'insulino-resistenza nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente vicina alla narrazione del libro proviene da un esperimento indipendente in ratti alimentati con una dieta ricca di grassi. Dopo otto settimane di dieta, il muscolo scheletrico mostrava un aumento della formazione di mTORC1, della fosforilazione di S6K1 su Thr389 e della fosforilazione inibitoria di IRS-1 su Ser636/639, insieme a una ridotta risposta del trasporto muscolare di glucosio all'insulina. Quattro settimane di allenamento normalizzavano il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina e riportavano verso i livelli di controllo mTORC1, S6K1 e IRS-1 fosforilati [1]. Questo studio conferma quindi, in un contesto di insulino-resistenza indotta dalla dieta, la direzione della catena attività fisica minore segnalazione mTORC1/S6K1 minore fosforilazione di IRS-1. Rimane uno studio su ratti e non isola in modo definitivo quale passaggio sia indispensabile per il recupero del trasporto di glucosio.Un secondo studio sperimentale ha valutato il legame funzionale tra mTORC1, IRS-1 e risposta insulinica in ratti sottoposti a una singola sessione di contrazioni muscolari indotte elettricamente, usate come modello di esercizio contro resistenza. Sei ore dopo la stimolazione aumentavano l'attivazione di mTORC1 e la fosforilazione di IRS-1 nei siti Ser612 e Ser632/635; nello stesso momento si osservava una minore attivazione di AKT da parte dell'insulina. Il trattamento con rapamicina, inibitore farmacologico di mTORC1, attenuava tali fosforilazioni e aumentava ulteriormente l'ingresso di glucosio stimolato dall'insulina nel muscolo [2]. Questo risultato rafforza il passaggio mTORC1 fosforilazione serinica di IRS-1 attenuazione del segnale insulinico. Il limite è importante: riguarda esercizio acuto, ratti maschi e un farmaco che non equivale alla normale fisiologia dell'allenamento prolungato.Nel loro insieme, le due ricerche indipendenti non dimostrano che ogni beneficio dell'esercizio dipenda da mTOR/S6K1. Mostrano però che, in modelli di ratto differenti, la riduzione di questa segnalazione e della fosforilazione di IRS-1 è biologicamente coerente con un migliore utilizzo muscolare del glucosio in risposta all'insulina [1,2].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un esperimento indipendente in ratti sottoposti a dieta ricca di grassi e sei settimane di esercizio ha rilevato un miglioramento della tolleranza al glucosio e dell'ingresso di 2-deossiglucosio stimolato dall'insulina nei muscoli soleo ed estensore lungo delle dita. Tuttavia, l'esercizio non ha ridotto direttamente la fosforilazione basale di mTOR su Ser2448, di S6K1 su Thr389 o di AKT su Ser473 nel soleo; nell'estensore lungo delle dita ha persino prevenuto la riduzione indotta dalla dieta della fosforilazione di S6K1 [3].Questa evidenza non nega che l'esercizio possa ridurre mTOR/S6K1 e la fosforilazione di IRS-1 in altri contesti. Mostra però che il miglioramento dell'insulino-resistenza muscolare può essere dissociato da una riduzione basale uniforme di questa via e dipendere dal tipo di muscolo, dal regime di allenamento, dalla dieta e dal momento del prelievo. Di conseguenza, il meccanismo descritto nello studio originale è plausibile ma non può essere considerato l'unica spiegazione dei benefici dell'esercizio.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle evidenze indipendenti che confermano o delimitano la stessa narrazione biologica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale sperimentale	Ratti maschi Sprague-Dawley, attività spontanea con ruota per nove settimane	Riduzione della fosforilazione di mTOR, S6K1 e IRS-1; aumento dell'attività della citrato sintasi	conferma diretta	preliminare
[1]	Animale e cellulare	Ratti con dieta ricca di grassi e miotubi L6	Allenamento: normalizzazione del trasporto di glucosio, di mTORC1, S6K1 Thr389 e IRS-1 Ser636/639	conferma diretta	moderata
[2]	Animale sperimentale	Muscolo gastrocnemio di ratti maschi con contrazioni indotte elettricamente	L'inibizione di mTORC1 riduceva la fosforilazione di IRS-1 e aumentava l'ingresso di glucosio stimolato dall'insulina	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale sperimentale	Ratti Sprague-Dawley con dieta ricca di grassi e sei settimane di esercizio	Migliore risposta insulinica muscolare senza riduzione basale uniforme di mTOR/S6K1	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato documenta che una maggiore attività fisica spontanea, mantenuta per nove settimane, è associata nel muscolo scheletrico di ratto a una riduzione della fosforilazione di mTOR, S6K1 e IRS-1. Questo risultato sostiene in modo specifico il passaggio del libro relativo al possibile riequilibrio del feedback mTOR-S6K1 su IRS-1.Le evidenze indipendenti confermano che, in alcuni modelli di insulino-resistenza, allenamento o inibizione di mTORC1 possono ridurre fosforilazioni di IRS-1 associate a un segnale insulinico meno efficiente. La conferma è soprattutto meccanicistica e animale. Risultati discordanti indicano che l'esercizio può migliorare la risposta insulinica anche attraverso vie diverse o senza ridurre uniformemente l'attività basale di mTOR/S6K1. Il meccanismo è quindi ben fondato come possibile componente della risposta muscolare all'esercizio, ma richiede ulteriore 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] **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