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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Steviosid lindert Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur durch Erleichterung der IR/IRS-1/Akt/GLUT4-Signalwege: Ein In-vivo- und In-silico-Ansatz – Überprüfung der Nachweise

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366669

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Steviosid, ein aus *Stevia rebaudiana* extrahiertes Glykosid, die Insulinresistenz im Musculus gastrocnemius von männlichen Ratten verbessern kann, bei denen durch eine fett- und saccharosereiche Ernährung Diabetes induziert wurde. Nach 45 Tagen oraler Behandlung zeigten die behandelten Tiere eine Verbesserung der Glukosetoleranz, der muskulären Glukoseaufnahme sowie der mit der Insulinsignalisierung verbundenen Marker.Im Abschnitt 4.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Erkenntnis bei, dass oxidativer Stress und eine verringerte Effizienz des IRS-1–AKT–GLUT4-Signalwegs mit Insulinresistenz einhergehen. Unabhängige Belege bestätigen, dass zelluläre Oxidation die IRS-1/Akt-Signalisierung sowie die Translokation von GLUT4 verringern kann und dass AS160 AKT mit dem GLUT4-Transport verbindet. Die Arbeit hat jedoch AS160, die Phosphorylierung von AKT oder die Menge des tatsächlich auf der Membran exponierten GLUT4 nicht direkt gemessen. Die Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer und experimenteller Natur.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob Steviosid die durch die Ernährung induzierte Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur abschwächen kann. Die Hypothese der Autoren war, dass die Verbindung den oxidativen Stress reduziert und damit einhergehend Komponenten des Signalwegs wiederherstellt, über den Insulin die Glukoseaufnahme in die Muskelfaser fördert.Der Grund für die Erwähnung in Abschnitt 4.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist spezifisch: Bei diabetischen Ratten wurde Steviosid mit einer Verringerung der oxidativen Muskelmarker, einer erhöhten Expression von Insulinrezeptoren, IRS1, AKT und GLUT4 sowie einer gesteigerten Glukoseaufnahme in Verbindung gebracht. Dies ordnet die Forschung in den Bereich der Kette ein, der vom intrazellulären Redox-Milieu bis zur Verfügbarkeit von GLUT4 reicht.Die Studie kann zeigen, dass diese Veränderungen in diesem Tiermodell und unter den gewählten experimentellen Bedingungen nach der Behandlung gemeinsam auftraten. Sie kann jedoch nicht belegen, dass Steviosid direkt auf IRS1 oder GLUT4 eingewirkt hat, noch nachweisen, dass der Mechanismus über AS160 verläuft. Das molekulare Docking ist eine Simulation, die bewertet, ob ein Molekül in einen Bereich eines Proteins passen könnte; es beweist nicht, dass die Interaktion in den Muskeln eines lebenden Organismus tatsächlich stattfindet.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten 5–6 Monate alte männliche Wistar-Ratten mit einem Anfangsgewicht von 180 ± 20 g. Ein experimenteller Typ-2-Diabetes wurde durch eine 60-tägige fettreiche Diät induziert, die aus herkömmlichem Futter, Kokosöl, Cholesterin und Cholsäure sowie Wasser mit einem 30-prozentigen Saccharosegehalt bestand. Tiere mit einem Nüchternblutzuckerspiegel von über 120 mg/dL am 58. Tag wurden als diabetisch eingestuft.Das Protokoll beschreibt fünf Gruppen mit jeweils sechs Ratten: Kontrolltiere, mit Steviosid behandelte Kontrolltiere, unbehandelte diabetische Ratten, mit Metformin behandelte diabetische Ratten und mit Steviosid behandelte diabetische Ratten. Steviosid wurde über 45 Tage oral in einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag verabreicht; Metformin wurde über denselben Zeitraum mit 50 mg/kg/Tag gegeben. Im Text der statistischen Analyse findet sich jedoch ein Verweis auf vier Gruppen, was eine methodische Diskrepanz zur Beschreibung des Studiendesigns darstellt.Zwei Tage vor der Tötung wurden der Nüchternblutzucker bestimmt und ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Im Serum wurden Insulin, Lipide sowie Indikatoren der Leber- und Nierenfunktion gemessen. Im Musculus gastrocnemius wurden die Lipidperoxidation, Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikale sowie antioxidative Abwehrmechanismen, darunter Katalase, Superoxid-Dismutase, Glutathion und Glutathionperoxidase, bewertet.Die Glukoseaufnahme und deren Oxidation wurden in Muskelfragmenten mithilfe radioaktiver Tracer gemessen. Die mRNA-Expression des Insulinrezeptors, IRS-1, AKT und GLUT4 wurde mittels quantitativer PCR analysiert, einem Verfahren, das abschätzt, in welchem Umfang ein Gen in RNA transkribiert wird. Die Daten wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Post-hoc-Tests ausgewertet; die Autoren betrachteten einen P-Wert von unter 0,05 als statistisch signifikant.

4. ERGEBNISSE

Bei Ratten, die mit einer fett- und saccharosereichen Diät gefüttert wurden, waren der Nüchternblutzucker und das Nüchterninsulin im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Dieses Bild ist mit einer verringerten Reaktion des Gewebes auf Insulin vereinbar: Um den Glukosespiegel unter Kontrolle zu halten, neigt der Körper dazu, mehr Insulin zu produzieren. Die Behandlung mit Steviosid senkte diese Parameter in Richtung der Kontrollwerte und verbesserte die Glukosetoleranz; im vorliegenden Text sind die absoluten Werte der einzelnen Messungen nicht aufgeführt.Im diabetischen Gastrocnemius-Muskel waren die Marker für oxidativen Stress erhöht und die antioxidativen Abwehrmechanismen verringert. Steviosid reduzierte die Lipidperoxidation, Wasserstoffperoxid und das Hydroxylradikal, während es Katalase, Superoxid-Dismutase, Glutathion und Glutathionperoxidase erhöhte. Einfach ausgedrückt war die Behandlung mit geringeren Anzeichen für

oxidative Schäden und einer höheren Fähigkeit des Gewebes verbunden, reaktive Spezies zu neutralisieren.Das für das Buch relevanteste Ergebnis ist, dass die diabetischen Ratten eine geringere mRNA-Expression der Komponenten der Insulinsignalkette aufwiesen, einschließlich Insulinrezeptor, IRS-1, AKT und GLUT4. Nach der Gabe von Steviosid stieg die Expression dieser Marker an. Parallel dazu nahmen die Glukoseaufnahme und deren Oxidation im Muskel im Vergleich zu den unbehandelten diabetischen Ratten zu. Die Autoren berichten, dass der Verlauf ähnlich dem war, der mit Metformin beobachtet wurde, jedoch erlaubt das verfügbare Material nicht, alle numerischen Werte aus den Grafiken abzuleiten.Das Docking schätzte eine energetisch günstige Interaktion von Steviosid mit IRS-1 und einem Strukturmodell von GLUT4 mit Bindungsenergien von –8,27 bzw. –7,8 kcal/mol. Ein negativer Wert zeigt an, dass die vom Programm vorhergesagte Bindung im Modell energetisch möglich ist; dies ist kein Beweis für eine tatsächliche physikalische Bindung in den Muskelzellen.

5. INTERPRETATION

Für eine Muskelfaser bedeutet die Reaktion auf Insulin, dass mehr GLUT4-Transporter – also die Proteine, die den Eintritt von Glukose ermöglichen – an die Zelloberfläche verlagert werden. Die Studie legt nahe, dass Steviosid bei diabetischen Ratten mit einer Wiederherstellung der für diesen Prozess günstigen Bedingungen einhergeht: geringerer oxidativer Stress, eine stärkere Expression bestimmter Knotenpunkte des Insulinsignals und eine erhöhte Glukoseaufnahme.Das in der Publikation dokumentierte Segment der Kette lautet daher: erhöhter oxidativer Stress im diabetischen Muskel verringerte Expression der Komponenten IR/IRS-1/AKT/GLUT4 und der Glukoseaufnahme; Behandlung mit Steviosid Umkehrung dieser Messwerte. Die Arbeit belegt jedoch nicht die gesamte im Buch beschriebene funktionelle Sequenz. Es wurden weder PI3K, die Phosphorylierung von AKT, die Phosphorylierung von AS160 noch die Translokation von GLUT4 an die Plasmamembran gemessen.Diese Unterscheidung ist relevant. Eine größere Menge an GLUT4-RNA entspricht nicht zwangsläufig einem höheren Anteil an GLUT4 an der Membran, was der Wert ist, der am direktesten mit der Glukoseaufnahme zusammenhängt. Zudem beweist der Zusammenhang zwischen geringerem oxidativem Stress und der Erholung der Signalübertragung allein nicht, dass die Reduzierung des oxidativen Stresses die Ursache für die Verbesserung war. Unabhängige Experimente, die diese Schritte direkt beeinflussen, helfen dabei zu bewerten, wie biologisch konsistent die Darstellung ist.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Die Verbindung zwischen AKT, AS160 und GLUT4 wurde von Thong und Kollegen direkt in kultivierten Muskelzellen untersucht. Indem die Autoren AS160 nicht phosphorylierbar machten, hoben sie den durch Insulin und andere AKT-aktivierende Reize induzierten Anstieg von GLUT4 an der Zelloberfläche nahezu vollständig auf. Dieses Experiment betrifft zwar nicht Steviosid, bestätigt jedoch den zentralen Punkt der Argumentation des Buches: AS160 ist ein notwendiger Regulator des GLUT4-Transports als Reaktion auf Signale, die AKT einbeziehen [1]. Die Einschränkung besteht darin, dass es sich primär um ein Zellmodell handelt und nicht um den Nachweis derselben Kette im menschlichen Muskel unter Diabetes-Bedingungen.Eine zweite Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Insulinsignalisierung in L6-Myotuben von Ratten, die Palmitat ausgesetzt waren. Der Schutz der mitochondrialen DNA reduzierte die Superoxid-Produktion, steigerte die insulinabhängige Phosphorylierung von IRS-1 und AKT und erhöhte die Translokation von GLUT4 zur Membran. Das Ergebnis stützt die im Abschnitt vorgeschlagene biologische Richtung: Ein ungünstiges oxidatives Umfeld kann das Signal beeinträchtigen, das GLUT4 an die Oberfläche befördert, während die Reduzierung dieser Stressquelle diesen Prozess wiederherstellen kann [2]. Die Einschränkung liegt in der Verwendung von Zellkulturen und einer genetischen Manipulation, die sich von der Verabreichung von Steviosid unterscheidet.Mohd-Radzman und Kollegen untersuchten Steviosid in 3T3-L1-Adipozyten, die durch den Faktor TNF-α insulinresistent gemacht wurden. Die Verbindung erhöhte die Glukoseaufnahme um das bis zu 4,4-Fache und

verbesserte die Signale, die durch Tyrosin-Phosphorylierung und IRS-1 erfasst wurden. Dies ist eine unabhängige Bestätigung dafür, dass Steviosid mit einer verstärkten zellulären Insulinantwort und einer erhöhten Glukoseaufnahme assoziiert sein kann [3]. Es werden jedoch weder AKT, AS160 noch GLUT4 gemessen, und die Studie bezieht sich auf murines Fettgewebe, nicht auf Skelettmuskulatur.Insgesamt bilden die unabhängigen Belege ein kohärentes Netzwerk: AS160 verbindet die Aktivierung von AKT mit dem Erscheinen von GLUT4 in der Membran; durch Lipide induzierter oxidativer Stress kann IRS-1/AKT und die GLUT4-Translokation schwächen; Steviosid zeigte auch in einem unabhängigen Zellmodell positive Auswirkungen auf die Glukoseaufnahme. Diese Konvergenz stützt den allgemeinen Mechanismus, beweist jedoch keine therapeutische Wirkung von Steviosid beim Menschen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein wichtiges Ergebnis zur Eingrenzung der Interpretation stammt aus einer Studie an Zucker-Ratten, bei der Steviosid den insulininduzierten Glukosetransport im Muskel bei niedrigen Konzentrationen zwischen 0,01 und 0,1 mmol/l moderat erhöhte. Bei 0,5 mmol/l oder höheren Konzentrationen kehrte sich der Effekt im Muskel magerer Ratten jedoch um: Der Glukosetransport nahm also nicht weiter zu, sondern verringerte sich im Vergleich zu dem bei niedrigeren Dosen beobachteten Nutzen [4].Dieser Befund widerspricht dem Ergebnis der analysierten Studie nicht direkt, da sich Modell, Expositionsdauer und Dosierung unterscheiden. Er zeigt jedoch, dass die Reaktion auf Steviosid auf muskulärer Ebene konzentrationsabhängig ist und nicht unter allen Bedingungen automatisch als vorteilhaft beschrieben werden kann. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für dasselbe Langzeitprotokoll an Ratten mit einer fett- und saccharosereichen Ernährung ausreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der im Review behandelten Publikation und unabhängigen Belegen, die einzelne Aspekte der Darstellung

bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Tierstudie und molekulares Docking	Männliche Wistar-Ratten mit durch fett- und saccharosereiche Ernährung induziertem Diabetes; sechs Ratten pro Gruppe	Steviosid reduzierte oxidative Marker, erhöhte die Expression von IR/IRS-1/AKT/GLUT4 und steigerte die Glukoseaufnahme im Muskel	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Zellulär und mechanistisch	Kultivierte Muskelzellen und CHO-IR-Zellen	Nicht phosphorylierbares AS160 hob den durch AKT-aktivierende Reize induzierten Anstieg von GLUT4 in der Membran nahezu auf	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und mechanistisch	L6-Ratten-Myotuben, die Palmitat ausgesetzt waren	Die Reduzierung von mitochondrialen Schäden und Superoxid erhöhte die phosphorylierten IRS-1 und AKT sowie die GLUT4-Translokation	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär	Insulinresistente 3T3-L1-Maus-Adipozyten	Steviosid erhöhte die Glukoseaufnahme und die mit IRS-1 assoziierten Signale	indirekte Bestätigung	niedrig
[4]	Tierstudie und ex vivo	Soleus- und Epitrochlearis-Muskeln von schlanken und adipösen Zucker-Ratten	Niedrige Konzentrationen erhöhten den insulin-stimulierten Transport; höhere Konzentrationen kehrten den Effekt im Muskel schlanker Ratten um	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie zeigt, dass Steviosid bei Ratten mit ernährungsbedingten Stoffwechselstörungen mit geringerem oxidativem Stress im Muskel, einer stärkeren Expression von Insulinsignalmarkern und einer verbesserten Glukoseaufnahme assoziiert ist. Der Teil der Darstellung, der den Zusammenhang zwischen Redox-Umgebung, IRS-1/AKT und GLUT4 betrifft, wird auf mechanistischer Ebene durch unabhängige Studien gestützt.Der Nachweis bleibt jedoch experimentell. Aus den Ergebnissen lässt sich weder ableiten, dass Steviosid Diabetes beim Menschen vorbeugt oder heilt, noch dass es direkt auf AS160 oder GLUT4 im menschlichen Muskel wirkt. Der Mechanismus ist biologisch plausibel und in präklinischen Modellen moderat belegt, erfordert jedoch eine klinische Validierung sowie Studien, die die Translokation von GLUT4 und die Phosphorylierung von AS160 direkt messen.

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. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **The Rab GTPase-Activating Protein AS160 Integrates Akt, Protein Kinase C, and AMP-Activated Protein Kinase Signals Regulating GLUT4 Traffic**
Thong et al., 2007
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db06-0900

[2] **Protection from Palmitate-Induced Mitochondrial DNA Damage Prevents from Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Apoptosis, and Impaired Insulin Signaling in Rat L6 Skeletal Muscle Cells**
Yuzefovych et al., 2012
Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/en.2011-1442

[3] **Stevioside fromStevia rebaudianaBertoni Increases Insulin Sensitivity in 3T3-L1 Adipocytes**
Mohd-Radzman et al., 2013
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine
DOI: https://doi.org/10.1155/2013/938081

[4] **Effects of stevioside on glucose transport activity in insulin-sensitive and insulin-resistant rat skeletal muscle**
Lailerd et al., 2004
Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.07.014