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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Trilobatin und Verbesserung der Insulinresistenz über den IRS-AKT-GLUT4-Signalweg in C2C12-Myotuben und ob/ob-Mäusen

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Trilobatin, ein aus einer Pflanze isolierter Naturstoff, die Insulinresistenz im Muskel abschwächen kann. Die Autoren verwendeten C2C12-Myotuben, die Palmitat ausgesetzt waren – ein Zellmodell für einen Überschuss an Fettsäuren – sowie ob/ob-Mäuse, ein Mausmodell für genetische Adipositas. Trilobatin steigerte die Aufnahme eines fluoreszierenden Glukoseanalogons in den Zellen und senkte bei den Mäusen den Nüchternblutzuckerspiegel sowie den Insulinspiegel, während gleichzeitig die Glukosetoleranz verbessert wurde.Der für „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevante Punkt ist die Wiederherstellung der Insulinsignalisierung im Muskel: Phosphorylierung von IRS1 und AKT, eine stärkere Präsenz von GLUT4 an der Membran und eine erhöhte Glukoseaufnahme. Die Studie hat jedoch AS160 nicht gemessen und belegt keine therapeutische Wirksamkeit beim Menschen. Unabhängige Belege bestätigen, dass Veränderungen von AKT, AS160 und der GLUT4-Translokation im menschlichen und tierischen Muskel mit einer verminderten Insulinantwort assoziiert sind. Zudem stützt eine Untersuchung zu Steviosid bei diabetischen Ratten eine ähnliche Darstellung für die IR/IRS1/AKT/GLUT4-Achse. Es bleiben jedoch relevante Einschränkungen hinsichtlich des Modells, der Dauer und der klinischen Übertragbarkeit bestehen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24438157

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 Trilobatin der Insulinresistenz der Skelettmuskulatur entgegenwirken kann und ob dieser Effekt mit einer Wiederherstellung des IRS1-AKT-GLUT4-Signalwegs einhergeht. Einfach ausgedrückt haben die Autoren untersucht, ob ein natürlicher Wirkstoff Muskelzellen dabei helfen kann, GLUT4-Proteine wieder an ihre Oberfläche zu transportieren – also jene Transporter, die es der Glukose ermöglichen, in die Zelle einzudringen.Die Hypothese war biologisch plausibel, da Insulin normalerweise eine Abfolge intrazellulärer Signale aktiviert, die GLUT4 aus dem Zellinneren an die Membran befördert. Die in der Evidenzbewertung untersuchte Publikation bezieht sich jedoch auf Zellen und Tiere, nicht auf Menschen mit Diabetes oder Insulinresistenz. Sie kann daher zwar experimentelle Effekte und einen möglichen Mechanismus belegen, jedoch nicht nachweisen, dass Trilobatin Diabetes beim Menschen vorbeugt oder heilt.Im Abschnitt 4.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist die Studie insbesondere für das Segment IRS1 AKT GLUT4 der Insulinkette relevant. Der Übergang AKT AS160 wird nicht direkt dokumentiert, da AS160 nicht gemessen wurde. Zudem hat die Studie weder die Wiederherstellung der Insulinrezeptor-Expression noch den oxidativen Stress direkt bewertet.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten zwei experimentelle Modelle. Das erste umfasste C2C12-Myotuben, murine Zellen, die im Labor differenziert wurden, um Eigenschaften von Skelettmuskeln anzunehmen. Eine Insulinresistenz wurde durch 24-stündige Exposition der Zellen gegenüber 0,2 mM Palmitat induziert. Die Zellen wurden anschließend 24 Stunden lang mit Trilobatin in Konzentrationen von 0,1, 1 oder 10 µM behandelt und mit 100 nM Insulin stimuliert. In einigen Versuchen wurde LY294002 (10 µM) hinzugefügt, ein Inhibitor von PI3K, einem Protein, das im Insulin-Signalweg oberhalb von AKT angesiedelt ist.Die Glukoseaufnahme wurde mithilfe von 2-NBDG, einem fluoreszierenden Glukoseanalogon, abgeschätzt. Die Phosphorylierung – eine chemische Modifikation, die die Aktivität eines Proteins regulieren kann – von IRS1 und AKT wurde mittels Western Blot gemessen. Die Verteilung von GLUT4 zwischen Zytoplasma und Membran wurde durch Trennung der Zellfraktionen und Messung der vorhandenen Proteine bewertet.Das zweite Modell umfasste 20 männliche ob/ob-Mäuse im Alter von 8–10 Wochen, die nach dem Zufallsprinzip einer Kontrollgruppe oder einer Trilobatin-Gruppe zugeteilt wurden (10 Tiere pro Gruppe). Zehn C57BL/6-Mäuse gleichen Alters dienten als nicht-adipöse Kontrollgruppe. Trilobatin wurde über vier Wochen hinweg intragastral in einer Dosis von 10 mg/kg pro Tag verabreicht. Gemessen wurden Körpergewicht, Futter- und Wasseraufnahme, Nüchternblutzucker und -insulin, der HOMA-IR-Index, Glukosetoleranztests sowie Proteine im Musculus gastrocnemius. Für einige Muskel-Western-Blots wurden zufällig drei Tiere pro Gruppe ausgewählt. Die Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung ausgedrückt und mittels t-Test oder Varianzanalyse ausgewertet; die Signifikanzschwelle lag bei $P < 0,05$.

4. ERGEBNISSE

Im Zellmodell reduzierte Palmitat die durch Insulin induzierte 2-NBDG-Aufnahme signifikant. Trilobatin wirkte dieser Reduktion dosisabhängig entgegen, mit $P < 0,01$ im Vergleich zu den mit Palmitat und Insulin behandelten Zellen. Praktisch ausgedrückt gewannen die dem Wirkstoff ausgesetzten Zellen eine höhere Kapazität zur Aufnahme des Glukose-Analogons zurück.Trilobatin erhöhte zudem den Anteil an GLUT4, der in der Zellmembran nachgewiesen wurde, und verringerte den Anteil im Zytoplasma im Vergleich zu Palmitat allein. Diese Verschiebung steht im Einklang mit einer verstärkten Translokation von GLUT4 zur Zelloberfläche. Wenn die Zellen mit LY294002 vorbehandelt wurden, wurden die durch Trilobatin induzierte Steigerung der Glukoseaufnahme und die Veränderung der GLUT4-Verteilung blockiert. Dies deutet darauf hin, dass die PI3K-Aktivität für diese Effekte im experimentellen Modell erforderlich ist.Die Autoren berichteten von Veränderungen bei der Phosphorylierung von IRS1 und AKT, insbesondere am Thr308-Standort von AKT, während sie keinen signifikanten Effekt am Ser473-Standort von AKT beobachteten. Die textliche Beschreibung der

Ergebnisse bezüglich IRS1 Ser307 ist zwischen verschiedenen Abschnitten des Artikels nicht vollständig konsistent; daher ist es auf Basis des verfügbaren Materials nicht möglich, eine eindeutige Wirkungsrichtung für diesen einzelnen Standort sicher zuzuordnen.Bei ob/ob-Mäusen veränderte eine vierwöchige Behandlung mit Trilobatin Körpergewicht, Gewichtsveränderung sowie Futter- oder Wasseraufnahme nicht signifikant. Sie senkte jedoch den Nüchternblutzuckerspiegel sowie den Insulinspiegel und verbesserte den Glukosetoleranztest; die Autoren berichten von $P < 0,05$ für den Vergleich mit den unbehandelten ob/ob-Mäusen. Im Musculus gastrocnemius war die Behandlung mit einer Wiederherstellung der gesamten GLUT4-Expression und dessen Präsenz in den Membran- und Zytoplasmafraktionen assoziiert, zusätzlich zu Veränderungen bei IRS1 und AKT, die mit einer verbesserten Insulinsignalisierung vereinbar sind.

5. INTERPRETATION

Die zentrale Bedeutung der Ergebnisse liegt darin, dass Trilobatin in den verwendeten Modellen einen wesentlichen Defekt der muskulären Insulinresistenz teilweise korrigiert hat: Glukose gelangte in geringerem Maße in die mit Palmitat behandelten Zellen, und GLUT4 erreichte die Zellmembran weniger effizient; nach der Behandlung verbesserten sich beide Aspekte. Die durch den PI3K-Inhibitor erzielte Blockade macht es plausibel, dass ein Teil der Wirkung von der PI3K-AKT-Signalübertragung abhängt.Das technische Detail besteht darin, dass die Publikation vor allem den Signalweg IRS1/PI3K/AKT GLUT4-Translokation Glukoseaufnahme dokumentiert. Die Phosphorylierung von AKT stellt ein Aktivierungssignal dar, während das Vorhandensein von GLUT4 in der Membran den physikalischen Schritt darstellt, der die Glukose für die Zelle zugänglicher macht. Die Wirkung von LY294002 fügt dem zellulären System ein Element experimenteller Kausalität hinzu, doch ein pharmakologischer Inhibitor beweist nicht, dass Trilobatin ausschließlich an diesem Zielmolekül ansetzt.Im Vergleich zur Darstellung im Buch besteht der Kernpunkt also in der Wiederherstellung der IRS1-AKT-GLUT4-Achse in einem Modell für insulinresistente Muskeln. Die gesamte AKT-AS160-GLUT4-Achse wurde hingegen nicht direkt nachgewiesen: AS160, auch bekannt als TBC1D4, wurde nicht gemessen. Zudem wurden keine klinischen Studien durchgeführt, und es liegen keine Daten zur Sicherheit, Bioverfügbarkeit, wirksamen Dosis oder zum klinischen Nutzen von Trilobatin beim Menschen vor.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung des letzten Teils der Ausführungen in diesem Abschnitt stammt aus einer Studie an diabetischen Ratten, die mit einer fett- und saccharosereichen Diät gefüttert wurden. Nach 45 Tagen verbesserte Steviosid in einer Dosierung von 20 mg/kg pro Tag die Glukose- und Insulintoleranz, senkte erhöhte Blutzucker- und Insulinwerte und normalisierte verschiedene Indikatoren für oxidativen Stress im Musculus gastrocnemius. Im selben Gewebe beobachteten die Autoren eine Wiederherstellung der Komponenten des IR/IRS1/AKT-Signalwegs sowie einen Anstieg von GLUT4, was zu einer erhöhten Glukoseaufnahme und -oxidation führte. Diese Studie untersucht zwar nicht Trilobatin, bestätigt jedoch an einem anderen Tiermodell die im Buch geäußerte Idee, dass ein experimenteller Eingriff die muskuläre Insulinantwort zusammen mit den IRS1-AKT-GLUT4-Signalen verbessern kann [1].Der Zusammenhang zwischen überschüssigen Lipiden, Insulinsignalisierung und einer verringerten Glukoseaufnahme wurde auch an isoliertem menschlichem Muskelgewebe beobachtet. In Proben des Musculus rectus abdominis von adipösen Personen reduzierte eine vierstündige Exposition gegenüber 2 mM Palmitat die insulinstimulierte Glukoseaufnahme im Vergleich zur Kontrolle um 55 %. Die Reduktion ging mit einer geringeren Phosphorylierung von AKT und AS160 einher. Dieses Ergebnis ist besonders relevant, da es AS160, das in der ursprünglichen Studie nicht gemessen wurde, als Bindeglied zwischen AKT und der Kontrolle der GLUT4-Verfügbarkeit im menschlichen Muskel einordnet. Es handelt sich jedoch um ein Ex-vivo-Experiment und nicht um eine Behandlung, die an lebenden Personen durchgeführt wurde [2].Eine weitere Studie am Menschen untersuchte Biopsien des Musculus vastus lateralis während eines euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamps – einem

Test, bei dem der Blutzuckerspiegel konstant gehalten wird, während Insulin infundiert wird, um die Insulinsensitivität zu messen. Untersucht wurden 8 schlanke Probanden, 9 Personen mit Adipositas und normaler Glukosetoleranz sowie 10 Personen mit Typ-2-Diabetes. Bei den Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes induzierte Insulin eine geringere Phosphorylierung von AS160 an der Stelle Thr642 sowie eine geringere Phosphorylierung von AKT Thr308 im Vergleich zu den schlanken Probanden. Die Studie zeigt somit beim Menschen eine biologische Konsistenz zwischen der Abschwächung von AKT, einem Defekt von AS160 und einer geringeren muskulären Insulinantwort, ohne jedoch zu beweisen, dass diese Veränderungen die alleinige Ursache der Erkrankung sind [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein wichtiger Aspekt der Komplexität ergibt sich aus einem Experiment an isoliertem Rattensoleusmuskel, der Palmitat ausgesetzt wurde. In den ersten sechs Stunden reduzierte das Palmitat den insulininduzierten Glukosetransport um 33 %, die Phosphorylierung von AKT um 55 % und die Translokation von GLUT4 um 40 %, was mit der in der ursprünglichen Studie betrachteten Kette übereinstimmt. Nach 12 und 18 Stunden nahm der Glukosetransport jedoch weiter ab, und zwar um 66 % bzw. 89 %, ohne dass es zu weiteren Verringerungen von AKT oder der GLUT4-Translokation kam. Die Autoren schlugen daher eine zweite Phase vor, in der die intrinsische Aktivität des bereits auf der Membran vorhandenen GLUT4 abnehmen würde [4].Dieser Befund widerspricht nicht der Tatsache, dass IRS1-AKT-GLUT4 eine relevante Achse darstellt, zeigt aber, dass die Menge an GLUT4 an der Membran nicht zwangsläufig die gesamte Insulinresistenz erklärt, insbesondere bei längerer Exposition gegenüber Lipiden. Der Mechanismus kann von der Dauer der Exposition, dem experimentellen Modell und zusätzlichen Veränderungen der Transporterfunktion abhängen. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für die Wirkung von Trilobatin selbst hinreichend 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 den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bestätigung oder Abgrenzung der Darstellung im Abschnitt herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär und tierisch	Mit Palmitat behandelte C2C12-Myotuben; ob/ob-Mäuse	Trilobatin steigerte die Glukoseaufnahme und die GLUT4-Translokation; bei Mäusen wurden der Nüchternblutzucker und das Insulin gesenkt.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Tierisch	Wistar-Ratten mit durch fett- und saccharosereiche Ernährung induziertem Diabetes	Steviosid verbesserte die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität, die IR/IRS1/AKT-Signalwege sowie die GLUT4-Verfügbarkeit im Muskel.	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Human ex vivo	Isolierter Musculus rectus abdominis von schlanken und adipösen Probanden	Im Muskel von adipösen Probanden reduzierte Palmitat die insulininduzierte Glukoseaufnahme sowie die Phosphorylierung von AKT und AS160.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Human pathophysiologisch	8 schlanke, 9 adipöse und 10 Probanden mit Typ-2-Diabetes unter Clamp-Bedingungen	Bei Typ-2-Diabetes war die Insulinantwort von AKT und AS160 Thr642 im Skelettmuskel reduziert.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[4]	Tierisch ex vivo	Isolierter Musculus soleus der Ratte, Palmitat-Exposition	Die verzögerte Reduktion des Glukosetransports setzte sich auch ohne weitere Verringerung der GLUT4-Translokation oder der untersuchten Signale fort.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt in den verwendeten Zell- und Mausmodellen überzeugend, dass Trilobatin mit einer gesteigerten Glukoseaufnahme und einer Wiederherstellung der IRS1-AKT-GLUT4-Signalübertragung im Muskel einhergehen kann. Die Einordnung im entsprechenden Buchkapitel ist daher für den tatsächlich untersuchten Teil der Insulinkaskade wissenschaftlich konsistent.Die Gesamtdarstellung wird vor allem auf mechanistischer Ebene bestätigt. Unabhängige Studien stützen die Rolle von AKT, AS160 und GLUT4 im insulinresistenten menschlichen Muskel, und eine Tierstudie zu Steviosid beschreibt ein konvergentes molekulares Bild. Es ist jedoch nicht erwiesen, dass Trilobatin bei Menschen klinische Vorteile bietet, noch dass alle Defekte der Insulinresistenz allein von der Translokation von GLUT4 abhängen.

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] **Stevioside Attenuates Insulin Resistance in Skeletal Muscle by Facilitating IR/IRS-1/Akt/GLUT 4 Signaling Pathways: An In Vivo and In Silico Approach**
Deenadayalan et al., 2021
Molecules
DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26247689

[2] **Palmitate acutely induces insulin resistance in isolated muscle from obese but not lean humans**
Thrush et al., 2008
American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00909.2007

[3] **Insulin stimulation regulates AS160 and TBC1D1 phosphorylation sites in human skeletal muscle**
Middelbeek et al., 2013
Nutrition & Diabetes
DOI: https://doi.org/10.1038/nutd.2013.13

[4] **Two phases of palmitate-induced insulin resistance in skeletal muscle: impaired GLUT4 translocation is followed by a reduced GLUT4 intrinsic activity**
Alkhateeb et al., 2007
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00685.2006