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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

El estreviósido atenúa la resistencia a la insulina en el músculo esquelético facilitando las vías de señalización IR/IRS-1/Akt/GLUT4: un enfoque in vivo e in silico - Revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si el esteviósido, un glucósido extraído de la *Stevia rebaudiana*, puede mejorar la resistencia a la insulina en el músculo gastrocnemio de ratas macho a las que se indujo diabetes mediante una dieta rica en grasas y sacarosa. Tras 45 días de tratamiento oral, los animales tratados mostraron una mejora en la tolerancia a la glucosa, en la captación muscular de glucosa y en los marcadores relacionados con la señalización insulínica.En el apartado 4.4 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual el estrés oxidativo y la reducida eficiencia de la vía IRS-1–AKT–GLUT4 acompañan a la resistencia a la insulina. Evidencias independientes confirman que la oxidación celular puede reducir la señalización IRS-1/Akt y la translocación de GLUT4, y que AS160 conecta AKT con el tráfico de GLUT4. Sin embargo, el trabajo no midió directamente AS160, la fosforilación de AKT o la cantidad de GLUT4 efectivamente expuesta en la membrana. La confirmación es, por tanto, principalmente mecanística y experimental.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366664

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si el estevióside podía atenuar la resistencia a la insulina inducida por la dieta en el músculo esquelético. La hipótesis de los autores era que el compuesto reducía el estrés oxidativo y, junto con este cambio, recuperaba componentes de la vía mediante la cual la insulina favorece la entrada de glucosa en la fibra muscular.El motivo de la cita en el apartado 4.4 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es específico: en ratas diabéticas, el estevióside se asoció con una reducción de los marcadores oxidativos musculares, un aumento de la expresión del receptor de insulina, IRS1, AKT y GLUT4, y una mayor captación de glucosa. Esto sitúa la investigación en el tramo de la cadena que va desde el entorno redox intracelular hasta la disponibilidad de GLUT4.El estudio puede demostrar que, en este modelo animal y en las condiciones experimentales adoptadas, estas variaciones aparecieron juntas tras el tratamiento. Sin embargo, no puede establecer que el estevióside haya actuado directamente sobre IRS1 o GLUT4, ni demostrar que el mecanismo pase a través de AS160. El acoplamiento molecular (docking) es una simulación que evalúa si una molécula puede adaptarse a una zona de una proteína; no demuestra que la interacción ocurra en los músculos de un organismo vivo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron ratas Wistar macho de 5 a 6 meses de edad, con un peso inicial de 180 ± 20 g. La diabetes de tipo 2 experimental se indujo mediante una dieta rica en grasas durante 60 días, compuesta por pienso convencional, aceite de coco, colesterol y ácido cólico, además de agua con un 30 % de sacarosa. Los animales con una glucemia en ayunas superior a 120 mg/dL en el día 58 fueron considerados diabéticos.El protocolo describe cinco grupos de seis ratas cada uno: controles, controles tratados con estevióside, ratas diabéticas no tratadas, ratas diabéticas tratadas con metformina y ratas diabéticas tratadas con estevióside. El estevióside se administró por vía oral a 20 mg/kg/día durante 45 días; la metformina, a 50 mg/kg/día durante el mismo periodo. Sin embargo, en el texto del análisis estadístico aparece una referencia a cuatro grupos, lo que supone una discrepancia metodológica respecto a la descripción del diseño.Dos días antes del sacrificio se realizaron pruebas de glucemia en ayunas y de tolerancia oral a la glucosa. En el suero se midieron la insulina, los lípidos y los indicadores de función hepática y renal. En el músculo gastrocnemio se evaluaron la peroxidación lipídica, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y las defensas antioxidantes, incluyendo la catalasa, la superóxido dismutasa, el glutatión y la glutatión peroxidasa.La captación de glucosa y su oxidación se midieron en fragmentos musculares mediante trazadores radiactivos. La expresión de ARN mensajero del receptor de insulina, IRS-1, AKT y GLUT4 se analizó mediante PCR cuantitativa, una técnica que estima cuánto se transcribe un gen en ARN. Los datos se analizaron mediante análisis de varianza de una vía y pruebas post-hoc; los autores consideraron estadísticamente significativo un valor de P inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

En las ratas alimentadas con una dieta rica en grasas y sacarosa, la glucemia en ayunas y la insulinemia en ayunas aumentaron en comparación con los controles. Este cuadro es compatible con una respuesta reducida de los tejidos a la insulina: para mantener la glucosa bajo control, el organismo tiende a producir más insulina. El tratamiento con estevióside redujo estos parámetros hacia los valores de los controles y mejoró la tolerancia a la glucosa; en el texto disponible no se indican los valores absolutos de las mediciones individuales.En el músculo gastrocnemio diabético, los marcadores de estrés oxidativo estaban aumentados y las defensas antioxidantes reducidas. El estevióside redujo la peroxidación lipídica, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, mientras que aumentó la catalasa, la superóxido dismutasa, el glutatión y la glutatión peroxidasa. En palabras sencillas, el tratamiento se asoció a menores señales de daño oxidativo y a una mayor capacidad del tejido para neutralizar especies reactivas.El resultado más pertinente para el libro es que las ratas diabéticas presentaban una menor expresión de ARN mensajero de los componentes de la señalización insulínica, incluidos el receptor de insulina, IRS-1, AKT y GLUT4. Tras el estevióside, la expresión de estos marcadores

aumentó. Paralelamente, la captación de glucosa y su oxidación en el músculo aumentaron en comparación con las ratas diabéticas no tratadas. Los autores informan que la tendencia fue similar a la observada con metformina, pero el material disponible no permite extraer todos los valores numéricos de los gráficos.El acoplamiento molecular (docking) estimó una interacción energéticamente favorable del esteviósido con IRS-1 y con un modelo estructural de GLUT4, con energías de enlace de –8,27 y –7,8 kcal/mol, respectivamente. Un valor negativo indica que el enlace previsto por el programa es energéticamente posible en el modelo; no es la prueba de un enlace físico en las células musculares.

5. INTERPRETACIÓN

Para una fibra muscular, responder a la insulina significa desplazar hacia la superficie celular más transportadores GLUT4, es decir, las proteínas que permiten la entrada de glucosa. El estudio sugiere que, en la rata diabética, el esteviósido se asocia a una recuperación de las condiciones favorables para este proceso: menor estrés oxidativo, mayor expresión de algunos nodos de la señal insulínica y mayor captación de glucosa.El segmento de la cadena documentado por la publicación es, por tanto: aumento del estrés oxidativo en el músculo diabético reducción de la expresión de componentes IR/IRS-1/AKT/GLUT4 y de la captación de glucosa; tratamiento con esteviósido dirección opuesta de dichas medidas. Sin embargo, el trabajo no demuestra toda la secuencia funcional descrita en el libro. No midió PI3K, la fosforilación de AKT, la fosforilación de AS160, ni la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática.La distinción es relevante. Una mayor cantidad de ARN de GLUT4 no equivale necesariamente a una mayor proporción de GLUT4 en la membrana, que es el dato más directamente relacionado con la captación de glucosa. Además, la asociación entre un menor estrés oxidativo y la recuperación de la señalización no prueba por sí sola que la reducción del estrés oxidativo haya sido la causa de la mejora. Los experimentos independientes que modifican directamente estos pasos ayudan a evaluar hasta qué punto la narrativa es biológicamente coherente.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La conexión entre AKT, AS160 y GLUT4 fue probada directamente por Thong y sus colegas en células musculares cultivadas. Al hacer que AS160 no fuera fosforilable, los autores casi anularon el aumento de GLUT4 en la superficie celular inducido por la insulina y otros estímulos que activan AKT. Este experimento no trata sobre el esteviósido, pero confirma el paso central de la narrativa del libro: AS160 es un regulador necesario del tráfico de GLUT4 en respuesta a señales que involucran a AKT [1]. La limitación es que se trata principalmente de un modelo celular, no de la demostración de la misma cadena en el músculo humano en condiciones de diabetes.Un segundo estudio verificó la relación entre el daño oxidativo y la señalización insulínica en miotubos L6 de rata expuestos a palmitato. Proteger el ADN mitocondrial redujo la producción de superóxido, aumentó la fosforilación dependiente de insulina de IRS-1 y AKT, e incrementó la translocación de GLUT4 a la membrana. El resultado respalda la dirección biológica propuesta en el párrafo: un entorno oxidativo desfavorable puede comprometer la señal que lleva a GLUT4 a la superficie, mientras que reducir esa fuente de estrés puede recuperarla [2]. La limitación es el uso de células en cultivo y una manipulación genética, diferente a la administración de esteviósido.Mohd-Radzman y sus colegas estudiaron el esteviósido en adipocitos 3T3-L1 convertidos en insulino-resistentes por el factor TNF-α. El compuesto aumentó la captación de glucosa hasta 4,4 veces y mejoró las señales detectadas por fosforilación tirosínica e IRS-1. Esta es una confirmación independiente de que el esteviósido puede asociarse a una mayor respuesta insulínica celular y a una mayor entrada de glucosa [3]. Sin embargo, no mide AKT, AS160 o GLUT4 y se refiere a tejido adiposo murino, no a músculo esquelético.En conjunto, las pruebas independientes construyen una red coherente: AS160 conecta la activación de AKT con la aparición de GLUT4 en la membrana; el estrés oxidativo inducido por lípidos puede debilitar a IRS-1/AKT y la translocación de GLUT4; el esteviósido ha mostrado actividades favorables en la captación de glucosa incluso en un modelo celular independiente. Esta convergencia respalda el mecanismo general, pero no demuestra una acción terapéutica del

estevióside en humanos.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un resultado importante para delimitar la interpretación proviene de un estudio en ratas Zucker, en el cual el estevióside aumentó modestamente el transporte de glucosa muscular estimulado por la insulina a concentraciones bajas comprendidas entre 0,01 y 0,1 mmol/L. Sin embargo, a 0,5 mmol/L o concentraciones mayores, el efecto resultó invertido en el músculo de ratas delgadas: el transporte de glucosa no aumentó más, sino que disminuyó en comparación con el beneficio observado a dosis inferiores [4].Esta evidencia no contradice directamente el resultado del estudio analizado, porque el modelo, la duración de la exposición y la dosificación son diferentes. Sin embargo, muestra que la respuesta del estevióside a nivel muscular depende de la concentración y no puede describirse como automáticamente favorable en cualquier condición. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre el mismo protocolo a largo plazo en ratas con dieta rica en grasas y sacarosa; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes que confirman o delimitan pasos individuales de la narración.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal y acoplamiento molecular	Ratas Wistar macho con diabetes inducida por dieta rica en grasas y sacarosa; seis ratas por grupo	El estevióside redujo los marcadores oxidativos, aumentó la expresión de IR/IRS-1/AKT/GLUT4 y aumentó la captación muscular de glucosa	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Celular y mecanístico	Células musculares cultivadas y células CHO-IR	AS160 no fosforilable casi abolió el aumento de GLUT4 en la membrana inducido por estímulos que activan AKT	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y mecanístico	Miotubos L6 de rata expuestos a palmitato	Reducir el daño mitocondrial y el superóxido aumentó la fosforilación de IRS-1 y AKT y la translocación de GLUT4	confirmación indirecta	moderada
[3]	Celular	Adipocitos murinos 3T3-L1 insulino-resistentes	El estevióside aumentó la captación de glucosa y las señales asociadas a IRS-1	confirmación indirecta	baja

[4]	Animal y ex vivo	Músculos sóleo y epitroclear de ratas Zucker delgadas y obesas	Concentraciones bajas aumentaron el transporte estimulado por insulina; concentraciones más altas invirtieron el efecto en el músculo de ratas delgadas	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado muestra que el estevióside, en ratas con alteraciones metabólicas inducidas por la dieta, se asocia a un menor estrés oxidativo en el músculo, una mayor expresión de marcadores de la señalización insulínica y una mayor captación de glucosa. La parte de la narración relativa a la conexión entre el entorno redox, IRS-1/AKT y GLUT4 está respaldada a nivel mecanístico por estudios independientes.No obstante, la evidencia sigue siendo experimental. No es posible deducir de los resultados que el estevióside prevenga o cure la diabetes en humanos, ni que actúe directamente sobre AS160 o sobre GLUT4 en el músculo humano. El mecanismo es biológicamente coherente y está moderadamente respaldado en modelos preclínicos, pero requiere validación clínica y estudios que midan directamente la translocación de GLUT4 y la fosforilación de AS160.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

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