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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Trilobatina y mejora de la resistencia a la insulina a través de la vía IRS-AKT-GLUT4 en miotubos C2C12 y ratones ob/ob

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la trilobatina, una sustancia natural aislada de una planta, podría atenuar la resistencia a la insulina en el músculo. Los autores utilizaron miotubos C2C12 expuestos a palmitato, un modelo celular de exceso de ácidos grasos, y ratones ob/ob, un modelo murino de obesidad genética. La trilobatina aumentó la captación de un análogo fluorescente de la glucosa en las células y, en los ratones, redujo la glucemia y la insulina en ayunas, mejorando también la tolerancia a la glucosa.El punto relevante para “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es la recuperación de la señalización insulínica en el músculo: fosforilación de IRS1 y AKT, mayor presencia de GLUT4 en la membrana y mayor entrada de glucosa. Sin embargo, el estudio no midió AS160 y no demuestra eficacia terapéutica en humanos. Evidencias independientes confirman que, en el músculo humano y animal, las alteraciones de AKT, AS160 y la translocación de GLUT4 están asociadas a una menor respuesta insulínica. Una investigación sobre el esteviósido respalda además, en la rata diabética, una narrativa similar para el eje IR/IRS1/AKT/GLUT4. Persisten limitaciones relevantes de modelo, duración y transferibilidad clínica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24438151

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 la trilobatina podía contrarrestar la resistencia a la insulina del músculo esquelético y si este efecto iba acompañado de la recuperación de la vía IRS1-AKT-GLUT4. En palabras sencillas, los autores verificaron si un compuesto natural podía ayudar a las células musculares a devolver a su superficie las proteínas GLUT4, es decir, los transportadores que permiten que la glucosa entre en la célula.La hipótesis era biológicamente plausible porque la insulina normalmente activa una secuencia de señales intracelulares que lleva la GLUT4 desde el interior de la célula hasta la membrana. Sin embargo, la publicación objeto de la Revisión de las pruebas evalúa células y animales, no personas con diabetes o resistencia a la insulina. Por lo tanto, puede documentar efectos experimentales y un posible mecanismo, pero no establecer que la trilobatina prevenga o cure la diabetes en humanos.En el apartado 4.4 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio es pertinente sobre todo para el segmento IRS1 AKT GLUT4 de la cadena insulínica. No documenta directamente el paso AKT AS160, ya que AS160 no fue medido. Además, el estudio no evaluó directamente la recuperación de la expresión del receptor de insulina ni el estrés oxidativo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron dos modelos experimentales. El primero comprendía miotubos C2C12, células murinas diferenciadas en laboratorio para adquirir características del músculo esquelético. La resistencia a la insulina se indujo exponiendo las células a palmitato 0,2 mM durante 24 horas. Posteriormente, las células fueron tratadas durante 24 horas con trilobatina a 0,1, 1 o 10 µM y estimuladas con insulina 100 nM. En algunas pruebas se añadió LY294002 10 µM, un inhibidor de la PI3K, proteína situada aguas arriba de AKT en la vía de la insulina.La captación de glucosa se estimó con 2-NBDG, un análogo fluorescente de la glucosa. La fosforilación, es decir, una modificación química que puede regular la actividad de una proteína, de IRS1 y AKT se midió mediante western blot. La distribución de GLUT4 entre el citoplasma y la membrana se evaluó separando las fracciones celulares y midiendo las proteínas presentes.El segundo modelo comprendió 20 ratones macho ob/ob de 8 a 10 semanas de edad, asignados aleatoriamente al grupo de control o al de trilobatina, con 10 animales por grupo. Se utilizaron diez ratones C57BL/6 de la misma edad como control no obeso. La trilobatina se administró por vía intragástrica a una dosis de 10 mg/kg al día durante cuatro semanas. Se midieron el peso corporal, el consumo de comida y agua, la glucemia y la insulina en ayunas, el índice HOMA-IR, la prueba de tolerancia a la glucosa y las proteínas en el músculo gastrocnemio. Para algunos western blot musculares se seleccionaron aleatoriamente tres animales por grupo. Los datos se expresaron como media ± desviación estándar y se analizaron mediante la prueba t o el análisis de varianza; el umbral de significación fue $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

En el modelo celular, el palmitato redujo de forma significativa la captación de 2-NBDG inducida por la insulina. La trilobatina contrarrestó esta reducción de manera dependiente de la dosis, con $P < 0,01$ respecto a las células tratadas con palmitato e insulina. En términos prácticos, las células expuestas al compuesto recuperaron una mayor capacidad para incorporar el análogo de la glucosa.La trilobatina también aumentó la proporción de GLUT4 detectada en la membrana celular y redujo la presente en el citoplasma en comparación con el palmitato solo. Este desplazamiento es coherente con una mayor translocación de GLUT4 hacia la superficie celular. Cuando las células se pretrataban con LY294002, el aumento de la captación de glucosa y el cambio en la distribución de GLUT4 inducidos por la trilobatina quedaban bloqueados. Este dato indica que la actividad de la PI3K es necesaria para estos efectos en el modelo experimental.Los autores informaron de modificaciones en la fosforilación de IRS1 y AKT, en particular del sitio Thr308 de AKT, mientras que no observaron un efecto significativo en el sitio Ser473 de AKT. La descripción textual de los resultados relativos a IRS1 Ser307 no es plenamente coherente entre las distintas secciones del artículo; por ello, no es posible atribuir con seguridad una dirección unívoca del efecto sobre ese sitio específico basándose en el material disponible.En los ratones ob/ob, cuatro

semanas de trilobatina no modificaron significativamente el peso corporal, la variación de peso, ni la ingesta de comida o agua. Sin embargo, redujeron la glucemia y la insulina en ayunas y mejoraron la prueba de tolerancia a la glucosa; los autores reportan P < 0,05 para la comparación con los ratones ob/ob no tratados. En el músculo gastrocnemio, el tratamiento se asoció a una recuperación de la expresión total de GLUT4 y de su presencia en las fracciones de membrana y citoplasma, además de modificaciones de IRS1 y AKT compatibles con una mejor señalización insulínica.

5. INTERPRETACIÓN

El significado principal de los resultados es que la trilobatina corrigió parcialmente, en los modelos utilizados, un defecto central de la resistencia a la insulina muscular: la glucosa entraba menos en las células expuestas al palmitato y GLUT4 llegaba con menos eficacia a la membrana; tras el tratamiento, ambos aspectos mejoraban. El bloqueo obtenido con el inhibidor de la PI3K hace plausible que una parte del efecto dependa de la señalización PI3K-AKT.El detalle técnico es que la publicación documenta sobre todo la vía IRS1/PI3K/AKT translocación de GLUT4 captación de glucosa. La fosforilación de AKT representa una señal de activación, mientras que la presencia de GLUT4 en la membrana representa el paso físico que hace que la glucosa sea más accesible para la célula. El efecto de LY294002 añade un elemento de causalidad experimental en el sistema celular, pero un inhibidor farmacológico no prueba que la trilobatina actúe exclusivamente sobre ese objetivo.Con respecto a la narrativa del libro, el punto defendido es, por tanto, la recuperación del eje IRS1-AKT-GLUT4 en un modelo de músculo resistente a la insulina. Sin embargo, no se ha demostrado directamente todo el eje AKT-AS160-GLUT4: AS160, también conocido como TBC1D4, no se midió. Además, no se han realizado ensayos clínicos, ni se dispone de datos sobre seguridad, biodisponibilidad, dosis eficaz o beneficio clínico de la trilobatina en personas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente de la parte final de la narración del párrafo proviene de un estudio en ratas diabéticas alimentadas con una dieta rica en grasas y sacarosa. Tras 45 días, el esteviósido a 20 mg/kg al día mejoró la tolerancia a la glucosa y a la insulina, redujo los valores elevados de glucemia e insulina y normalizó diversos indicadores de estrés oxidativo en el músculo gastrocnemio. En el mismo tejido, los autores observaron la recuperación de componentes de la señalización IR/IRS1/AKT y un aumento de GLUT4, con un incremento de la captación y la oxidación de la glucosa. Este estudio no evalúa la trilobatina, pero confirma en un modelo animal distinto la idea expresada en el libro de que una intervención experimental puede mejorar la respuesta insulínica muscular junto con las señales IRS1-AKT-GLUT4 [1].La relación entre el exceso de lípidos, la señalización insulínica y una menor entrada de glucosa también se ha observado en músculo humano aislado. En muestras de músculo recto abdominal de personas obesas, cuatro horas de exposición a palmitato 2 mM redujeron en un 55% el aumento de la captación de glucosa estimulada por la insulina en comparación con el control. La reducción se acompañaba de una menor fosforilación de AKT y de AS160. Este resultado es particularmente relevante porque sitúa a AS160, no medido en el estudio original, entre AKT y el control de la disponibilidad de GLUT4 en el músculo humano. Sin embargo, se trata de un experimento ex vivo, no de un tratamiento administrado a personas vivas [2].Un estudio adicional en humanos examinó biopsias del músculo vasto lateral durante un clamp euglucémico-hiperinsulinémico, una prueba que mantiene constante la glucemia mientras se infunde insulina para medir la sensibilidad insulínica. Se estudiaron 8 sujetos delgados, 9 con obesidad y tolerancia normal a la glucosa y 10 con diabetes tipo 2. En los participantes con diabetes tipo 2, la insulina inducía una menor fosforilación de AS160 en el sitio Thr642 y una menor fosforilación de AKT Thr308 en comparación con los sujetos delgados. El estudio muestra, por tanto, en humanos una coherencia biológica entre la atenuación de AKT, el defecto de AS160 y una menor respuesta insulínica muscular, sin demostrar, no obstante, que estas alteraciones sean la

única causa de la enfermedad [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un elemento importante de complejidad surge de un experimento en músculo sóleo de rata aislado expuesto a palmitato. En las primeras seis horas, el palmitato redujo el transporte de glucosa estimulado por la insulina en un 33%, la fosforilación de AKT en un 55% y la translocación de GLUT4 en un 40%, de acuerdo con la cadena considerada en el estudio original. Sin embargo, después de 12 y 18 horas, el transporte de glucosa disminuyó aún más, un 66% y un 89% respectivamente, sin reducciones adicionales de AKT o de la translocación de GLUT4. Los autores propusieron entonces una segunda fase, en la cual disminuiría la actividad intrínseca de GLUT4 ya presente en la membrana [4].Esta evidencia no contradice el hecho de que IRS1-AKT-GLUT4 sea un eje relevante, pero indica que la cantidad de GLUT4 en la membrana no explica necesariamente toda la resistencia a la insulina, especialmente durante exposiciones prolongadas a los lípidos. El mecanismo puede depender de la duración de la exposición, del modelo experimental y de alteraciones adicionales de la función del transportador. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre el efecto de la trilobatina en sí; 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 investigaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar la narrativa del párrafo.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y animal	Miotubos C2C12 tratados con palmitato; ratones ob/ob	La trilobatina aumentó la captación de glucosa y la translocación de GLUT4; en ratones redujo la glucemia y la insulina en ayunas.	confirmación directa	moderada
[1]	Animal	Ratas Wistar con diabetes inducida por dieta rica en grasas y sacarosa	El esteviósido mejoró la tolerancia a la glucosa y a la insulina, las señales IR/IRS1/AKT y la disponibilidad de GLUT4 en el músculo.	confirmación indirecta	moderada
[2]	Humano ex vivo	Músculo recto abdominal aislado de sujetos delgados y obesos	En el músculo de sujetos obesos, el palmitato redujo la captación de glucosa inducida por la insulina y la fosforilación de AKT y AS160.	confirmación directa	moderada

[3]	Humano fisiopatológico	8 sujetos delgados, 9 obesos y 10 con diabetes tipo 2 sometidos a clamp	En la diabetes tipo 2, la respuesta insulínica de AKT y AS160 Thr642 estaba reducida en el músculo esquelético.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[4]	Animal ex vivo	Músculo sóleo aislado de rata expuesto a palmitato	La reducción tardía del transporte de glucosa continuó incluso sin reducciones adicionales de la translocación de GLUT4 o de las señales estudiadas.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente, en los modelos celulares y murinos empleados, que la trilobatina puede asociarse a una mayor captación de glucosa y a una recuperación de la señalización IRS1-AKT-GLUT4 en el músculo. Su ubicación en el apartado del libro es, por tanto, científicamente coherente para el segmento de la cascada insulínica efectivamente medido.La narrativa general se confirma sobre todo a nivel mecanístico. Estudios independientes respaldan el papel de AKT, AS160 y GLUT4 en el músculo humano insulinorresistente, y un estudio animal sobre el esteviósido describe un cuadro molecular convergente. Sin embargo, no está demostrado que la trilobatina produzca beneficios clínicos en las personas, ni que todos los defectos de la insulinorresistencia dependan únicamente de la translocación de GLUT4.

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] **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