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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Trilobatine et amélioration de l'insulinorésistance via la voie IRS-AKT-GLUT4 dans les myotubes C2C12 et chez les souris ob/ob

M. Moscati[1]

1 Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24438155

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si la trilobatine, une substance naturelle isolée d'une plante, pouvait atténuer l'insulinorésistance musculaire. Les auteurs ont utilisé des myotubes C2C12 exposés au palmitate, un modèle cellulaire d'excès d'acides gras, et des souris ob/ob, un modèle murin d'obésité génétique. La trilobatine a augmenté la captation d'un analogue fluorescent du glucose dans les cellules et, chez les souris, a réduit la glycémie et l'insuline à jeun, améliorant également la tolérance au glucose.Le point pertinent pour « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est le rétablissement de la signalisation insulinique dans le muscle : phosphorylation d'IRS1 et d'AKT, présence accrue de GLUT4 à la membrane et entrée plus importante de glucose. L'étude n'a cependant pas mesuré AS160 et ne démontre pas d'efficacité thérapeutique chez l'homme. Des preuves indépendantes confirment que, dans le muscle humain et animal, des altérations d'AKT, d'AS160 et de la translocation de GLUT4 sont associées à une réponse insulinique réduite. Une recherche sur le stévioside soutient par ailleurs, chez le rat diabétique, une narration similaire pour l'axe IR/IRS1/AKT/GLUT4. Des limites importantes subsistent concernant le modèle, la durée et la transférabilité clinique.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si la trilobatine pouvait contrer l'insulinorésistance du muscle squelettique et si cet effet s'accompagnait du rétablissement de la voie IRS1-AKT-GLUT4. En termes simples, les auteurs ont vérifié si un composé naturel pouvait aider les cellules musculaires à ramener à leur surface les protéines GLUT4, c'est-à-dire les transporteurs qui permettent au glucose de pénétrer dans la cellule.L'hypothèse était biologiquement plausible car l'insuline active normalement une séquence de signaux intracellulaires qui conduit GLUT4 de l'intérieur de la cellule vers la membrane. Toutefois, la publication faisant l'objet de la revue des preuves évalue des cellules et des animaux, et non des personnes atteintes de diabète ou d'insulinorésistance. Elle peut donc documenter des effets expérimentaux et un mécanisme possible, mais ne peut établir que la trilobatine prévient ou guérit le diabète chez l'homme.Dans le paragraphe 4.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude est pertinente surtout pour le segment IRS1 AKT GLUT4 de la chaîne insulinique. Elle ne documente pas directement le passage AKT AS160, car AS160 n'a pas été mesuré. De plus, l'étude n'a pas évalué directement le rétablissement de l'expression du récepteur à l'insuline ni le stress oxydatif.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont utilisé deux modèles expérimentaux. Le premier comprenait des myotubes C2C12, des cellules murines différenciées en laboratoire pour acquérir les caractéristiques du muscle squelettique. L'insulinorésistance a été induite en exposant les cellules à du palmitate 0,2 mM pendant 24 heures. Les cellules ont ensuite été traitées pendant 24 heures avec de la trilobatine à 0,1, 1 ou 10 µM et stimulées avec de l'insuline 100 nM. Dans certains essais, du LY294002 10 µM a été ajouté, un inhibiteur de la PI3K, protéine située en amont d'AKT dans la voie de signalisation de l'insuline.La captation du glucose a été estimée à l'aide de 2-NBDG, un analogue fluorescent du glucose. La phosphorylation, c'est-à-dire une modification chimique capable de réguler l'activité d'une protéine, d'IRS1 et d'AKT a été mesurée par western blot. La distribution de GLUT4 entre le cytoplasme et la membrane a été évaluée en séparant les fractions cellulaires et en mesurant les protéines présentes.Le second modèle comprenait 20 souris mâles ob/ob âgées de 8 à 10 semaines, réparties aléatoirement dans un groupe témoin ou un groupe trilobatine, avec 10 animaux par groupe. Dix souris C57BL/6 du même âge ont été utilisées comme témoins non obèses. La trilobatine a été administrée par voie intragastrique à la dose de 10 mg/kg par jour pendant quatre semaines. Le poids corporel, la consommation de nourriture et d'eau, la glycémie et l'insuline à jeun, l'indice HOMA-IR, le test de tolérance au glucose et les protéines dans le muscle gastrocnémien ont été mesurés. Pour certains western blots musculaires, trois animaux par groupe ont été sélectionnés au hasard. Les données ont été exprimées sous forme de moyenne ± écart-type et analysées par test t ou analyse de la variance ; le seuil de significativité était $P < 0,05$.

4. RÉSULTATS

Dans le modèle cellulaire, le palmitate a réduit de manière significative la captation de 2-NBDG induite par l'insuline. La trilobatine a contrebalancé cette réduction de façon dose-dépendante, avec $P < 0,01$ par rapport aux cellules traitées avec du palmitate et de l'insuline. Concrètement, les cellules exposées au composé ont retrouvé une meilleure capacité à incorporer l'analogue du glucose.La trilobatine a également augmenté la proportion de GLUT4 détectée dans la membrane cellulaire et réduit celle présente dans le cytoplasme par rapport au palmitate seul. Ce déplacement est cohérent avec une translocation accrue de GLUT4 vers la surface cellulaire. Lorsque les cellules étaient prétraitées avec du LY294002, l'augmentation de la captation de glucose et le changement dans la distribution de GLUT4 induits par la trilobatine étaient bloqués. Cette donnée indique que l'activité de la PI3K est nécessaire à ces effets dans le modèle expérimental.Les auteurs ont rapporté des modifications de la phosphorylation d'IRS1 et d'AKT, en particulier au niveau du site Thr308 d'AKT, tandis qu'ils n'ont pas observé d'effet significatif sur le site Ser473 d'AKT. La description textuelle des résultats relatifs à IRS1 Ser307 n'est pas totalement cohérente entre les différentes sections de l'article ; il n'est donc pas possible d'attribuer avec

certitude une direction univoque de l'effet sur ce site spécifique sur la base du matériel disponible.Chez les souris ob/ob, quatre semaines de trilobatine n'ont pas modifié de manière significative le poids corporel, la variation de poids, ni la consommation de nourriture ou d'eau. Elles ont cependant réduit la glycémie et l'insuline à jeun et amélioré le test de tolérance au glucose ; les auteurs rapportent P < 0,05 pour la comparaison avec les souris ob/ob non traitées. Dans le muscle gastrocnémien, le traitement a été associé à un rétablissement de l'expression totale de GLUT4 et de sa présence dans les fractions membranaires et cytoplasmiques, ainsi qu'à des modifications d'IRS1 et d'AKT compatibles avec une meilleure signalisation insulinique.

5. INTERPRÉTATION

La signification principale des résultats est que la trilobatine a partiellement corrigé, dans les modèles utilisés, un défaut central de l'insulinorésistance musculaire : le glucose pénétrait moins dans les cellules exposées au palmitate et GLUT4 atteignait moins efficacement la membrane ; après le traitement, ces deux aspects s'amélioraient. Le blocage obtenu avec l'inhibiteur de la PI3K rend plausible le fait qu'une partie de l'effet dépende de la signalisation PI3K-AKT.Le détail technique est que la publication documente surtout la voie IRS1/PI3K/AKT translocation de GLUT4 captation du glucose. La phosphorylation d'AKT représente un signal d'activation, tandis que la présence de GLUT4 dans la membrane représente l'étape physique qui rend le glucose plus accessible à la cellule. L'effet du LY294002 ajoute un élément de causalité expérimentale dans le système cellulaire, mais un inhibiteur pharmacologique ne prouve pas que la trilobatine agisse exclusivement sur cette cible.Par rapport au récit du livre, le point soutenu est donc le rétablissement de l'axe IRS1-AKT-GLUT4 dans un modèle de muscle insulinorésistant. En revanche, l'intégralité de l'axe AKT-AS160-GLUT4 n'est pas directement démontrée : AS160, également connu sous le nom de TBC1D4, n'a pas été mesuré. De plus, aucune expérimentation clinique n'a été réalisée, et aucune donnée n'est disponible sur la sécurité, la biodisponibilité, la dose efficace ou le bénéfice clinique de la trilobatine chez l'être humain.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation indépendante de la partie finale du récit du paragraphe provient d'une étude menée sur des rats diabétiques nourris avec un régime riche en graisses et en saccharose. Après 45 jours, le stévioside à raison de 20 mg/kg par jour a amélioré la tolérance au glucose et à l'insuline, réduit les taux élevés de glycémie et d'insuline, et normalisé plusieurs indicateurs de stress oxydatif dans le muscle gastrocnémien. Dans ce même tissu, les auteurs ont observé le rétablissement des composants de la signalisation IR/IRS1/AKT et une augmentation de GLUT4, avec une hausse de la captation et de l'oxydation du glucose. Cette étude n'évalue pas la trilobatine, mais confirme, dans un modèle animal distinct, l'idée exprimée dans le livre selon laquelle une intervention expérimentale peut améliorer la réponse insulinique musculaire ainsi que les signaux IRS1-AKT-GLUT4 [1].Le lien entre l'excès de lipides, la signalisation insulinique et une entrée réduite de glucose a également été observé dans du muscle humain isolé. Dans des échantillons de muscle droit de l'abdomen de personnes obèses, quatre heures d'exposition à du palmitate 2 mM ont réduit de 55 % l'augmentation de la captation de glucose stimulée par l'insuline par rapport au témoin. Cette réduction s'accompagnait d'une moindre phosphorylation d'AKT et d'AS160. Ce résultat est particulièrement pertinent car il place AS160, non mesuré dans l'étude originale, entre AKT et le contrôle de la disponibilité de GLUT4 dans le muscle humain. Il s'agit toutefois d'une expérience ex vivo, et non d'un traitement administré à des personnes vivantes [2].Une étude supplémentaire chez l'homme a examiné des biopsies du muscle vaste latéral lors d'un clamp euglycémique-hyperinsulinémique, un test qui maintient la glycémie constante pendant que l'insuline est perfusée pour mesurer la sensibilité à l'insuline. Huit sujets minces, 9 sujets obèses avec une tolérance normale au glucose et 10 sujets atteints de diabète de type 2 ont été étudiés. Chez les participants atteints de diabète de type 2, l'insuline induisait une phosphorylation moindre d'AS160 au niveau du site Thr642 et une phosphorylation moindre d'AKT Thr308 par rapport aux sujets minces. L'étude démontre donc chez l'homme une cohérence biologique entre l'atténuation d'AKT, le défaut

d'AS160 et une réponse insulinique musculaire réduite, sans toutefois prouver que ces altérations soient l'unique cause de la maladie [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Un élément important de complexité émerge d'une expérience sur le muscle soléaire de rat isolé exposé au palmitate. Au cours des six premières heures, le palmitate a réduit le transport du glucose stimulé par l'insuline de 33 %, la phosphorylation d'AKT de 55 % et la translocation de GLUT4 de 40 %, conformément à la chaîne considérée dans l'étude originale. Cependant, après 12 et 18 heures, le transport du glucose diminuait davantage, de 66 % et 89 % respectivement, sans réduction supplémentaire d'AKT ou de la translocation de GLUT4. Les auteurs ont donc proposé une seconde phase, au cours de laquelle l'activité intrinsèque de GLUT4 déjà présent sur la membrane diminuerait [4].Cette preuve ne contredit pas le fait que l'axe IRS1-AKT-GLUT4 soit pertinent, mais elle indique que la quantité de GLUT4 à la membrane n'explique pas nécessairement toute l'insulinorésistance, surtout lors d'expositions prolongées aux lipides. Le mécanisme peut dépendre de la durée de l'exposition, du modèle expérimental et d'altérations supplémentaires de la fonction du transporteur. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente concernant l'effet de la trilobatine elle-même n'a été identifiée ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes utilisées pour confirmer ou délimiter la narration du paragraphe.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et animal	Myotubes C2C12 traités au palmitate ; souris ob/ob	La trilobatine a augmenté la captation de glucose et la translocation de GLUT4 ; chez les souris, elle a réduit la glycémie et l'insuline à jeun.	confirmation directe	modérée
[1]	Animal	Rats Wistar avec diabète induit par un régime riche en graisses et en saccharose	Le stévioside a amélioré la tolérance au glucose et à l'insuline, les signaux IR/IRS1/AKT et la disponibilité de GLUT4 dans le muscle.	confirmation indirecte	modérée
[2]	Humain ex vivo	Muscle grand droit de l'abdomen isolé chez des sujets minces et obèses	Dans le muscle de sujets obèses, le palmitate a réduit la captation de glucose induite par l'insuline et la phosphorylation d'AKT et d'AS160.	confirmation directe	modérée

[3]	Humain physiopathologique	8 sujets minces, 9 obèses et 10 diabétiques de type 2 soumis à un clamp	Dans le diabète de type 2, la réponse insulinique d'AKT et d'AS160 Thr642 était réduite dans le muscle squelettique.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[4]	Animal ex vivo	Muscle soléaire isolé de rat exposé au palmitate	La réduction tardive du transport de glucose s'est poursuivie même sans réductions supplémentaires de la translocation de GLUT4 ou des signaux étudiés.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière convaincante, dans les modèles cellulaires et murins utilisés, que la trilobatine peut s'accompagner d'une augmentation de la captation du glucose et d'un rétablissement de la signalisation IRS1-AKT-GLUT4 dans le muscle. Son placement dans le chapitre du livre est donc scientifiquement cohérent pour le segment de la cascade insulinique effectivement mesuré.La narration globale est confirmée surtout au niveau mécanistique. Des études indépendantes soutiennent le rôle d'AKT, d'AS160 et de GLUT4 dans le muscle humain insulinorésistant, et une étude animale sur le stévioside décrit un cadre moléculaire convergent. Il n'est cependant pas démontré que la trilobatine produise des bénéfices cliniques chez l'homme, ni que tous les défauts de l'insulinorésistance dépendent uniquement de la translocation 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. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

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