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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Trilobatina e miglioramento dell'insulino-resistenza tramite la via IRS-AKT-GLUT4 nei miotubi C2C12 e nei topi ob/ob

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se la trilobatina, una sostanza naturale isolata da una pianta, potesse attenuare l'insulino-resistenza nel muscolo. Gli autori hanno usato miotubi C2C12 esposti a palmitato, un modello cellulare di eccesso di acidi grassi, e topi ob/ob, un modello murino di obesità genetica. La trilobatina ha aumentato la captazione di un analogo fluorescente del glucosio nelle cellule e, nei topi, ha ridotto glicemia e insulina a digiuno, migliorando anche la tolleranza al glucosio.Il punto rilevante per "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è il recupero della segnalazione insulinica nel muscolo: fosforilazione di IRS1 e AKT, maggiore presenza di GLUT4 alla membrana e maggiore ingresso di glucosio. Lo studio non ha però misurato AS160 e non dimostra efficacia terapeutica nell'uomo. Evidenze indipendenti confermano che, nel muscolo umano e animale, alterazioni di AKT, AS160 e traslocazione di GLUT4 sono associate a minore risposta insulinica. Una ricerca sullo stevioside supporta inoltre, nel ratto diabetico, una narrazione simile per l'asse IR/IRS1/AKT/GLUT4. Rimangono rilevanti limiti di modello, durata e trasferibilità clinica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24438149

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se la trilobatina potesse contrastare l'insulino-resistenza del muscolo scheletrico e se questo effetto fosse accompagnato dal recupero della via IRS1-AKT-GLUT4. In parole semplici, gli autori hanno verificato se un composto naturale potesse aiutare le cellule muscolari a riportare sulla propria superficie le proteine GLUT4, cioè i trasportatori che permettono al glucosio di entrare nella cellula.L'ipotesi era biologicamente plausibile perché l'insulina normalmente attiva una sequenza di segnali intracellulari che porta GLUT4 dalla parte interna della cellula alla membrana. Tuttavia, la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove valuta cellule e animali, non persone con diabete o insulino-resistenza. Può quindi documentare effetti sperimentali e un possibile meccanismo, ma non stabilire che la trilobatina prevenga o curi il diabete nell'uomo.Nel paragrafo 4.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio è pertinente soprattutto al segmento IRS1 AKT GLUT4 della catena insulinica. Non documenta direttamente il passaggio AKT AS160, poiché AS160 non è stato misurato. Inoltre, lo studio non ha valutato direttamente il recupero dell'espressione del recettore insulinico né lo stress ossidativo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato due modelli sperimentali. Il primo comprendeva miotubi C2C12, cellule murine differenziate in laboratorio per assumere caratteristiche del muscolo scheletrico. L'insulino-resistenza è stata indotta esponendo le cellule a palmitato 0,2 mM per 24 ore. Le cellule sono poi state trattate per 24 ore con trilobatina a 0,1, 1 o 10 µM e stimolate con insulina 100 nM. In alcune prove è stato aggiunto LY294002 10 µM, un inibitore della PI3K, proteina posta a monte di AKT nella via insulinica.La captazione del glucosio è stata stimata con 2-NBDG, un analogo fluorescente del glucosio. La fosforilazione, cioè una modifica chimica che può regolare l'attività di una proteina, di IRS1 e AKT è stata misurata mediante western blot. La distribuzione di GLUT4 fra citoplasma e membrana è stata valutata separando le frazioni cellulari e misurando le proteine presenti.Il secondo modello comprendeva 20 topi maschi ob/ob di 8-10 settimane, assegnati casualmente a controllo o trilobatina, con 10 animali per gruppo. Dieci topi C57BL/6 della stessa età sono stati usati come controllo non obeso. La trilobatina è stata somministrata per via intragastrica alla dose di 10 mg/kg al giorno per quattro settimane. Sono stati misurati peso corporeo, consumo di cibo e acqua, glicemia e insulina a digiuno, indice HOMA-IR, test di tolleranza al glucosio e proteine nel muscolo gastrocnemio. Per alcuni western blot muscolari sono stati selezionati casualmente tre animali per gruppo. I dati sono stati espressi come media ± deviazione standard e analizzati con test t o analisi della varianza; la soglia di significatività era $P < 0,05$.

4. RISULTATI

Nel modello cellulare, il palmitato ha ridotto in modo significativo la captazione di 2-NBDG indotta dall'insulina. La trilobatina ha contrastato questa riduzione in maniera dipendente dalla dose, con $P < 0,01$ rispetto alle cellule trattate con palmitato e insulina. In termini pratici, le cellule esposte al composto hanno recuperato una maggiore capacità di incorporare l'analogo del glucosio.La trilobatina ha anche aumentato la quota di GLUT4 rilevata nella membrana cellulare e ridotto quella nel citoplasma rispetto al palmitato da solo. Questo spostamento è coerente con una maggiore traslocazione di GLUT4 verso la superficie cellulare. Quando le cellule venivano pretrattate con LY294002, l'aumento della captazione di glucosio e il cambiamento nella distribuzione di GLUT4 indotti dalla trilobatina venivano bloccati. Il dato indica che l'attività della PI3K è necessaria per questi effetti nel modello sperimentale.Gli autori hanno riferito modifiche della fosforilazione di IRS1 e AKT, in particolare del sito Thr308 di AKT, mentre non hanno osservato un effetto significativo sul sito Ser473 di AKT. La descrizione testuale dei risultati relativi a IRS1 Ser307 non è pienamente coerente fra sezioni diverse dell'articolo; per questo non è possibile attribuire con sicurezza una direzione univoca dell'effetto su quel singolo sito sulla base del materiale disponibile.Nei topi ob/ob, quattro settimane di trilobatina non hanno modificato significativamente peso corporeo, variazione di peso, assunzione di cibo o acqua. Hanno però ridotto glicemia e insulina a digiuno e migliorato

il test di tolleranza al glucosio; gli autori riportano P < 0,05 per il confronto con i topi ob/ob non trattati. Nel muscolo gastrocnemio, il trattamento è stato associato a un recupero dell'espressione totale di GLUT4 e della sua presenza nelle frazioni di membrana e citoplasma, oltre a modifiche di IRS1 e AKT compatibili con una migliore segnalazione insulinica.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato principale dei risultati è che la trilobatina ha parzialmente corretto, nei modelli usati, un difetto centrale dell'insulino-resistenza muscolare: il glucosio entrava meno nelle cellule esposte al palmitato e GLUT4 raggiungeva meno efficacemente la membrana; dopo il trattamento, entrambi gli aspetti miglioravano. Il blocco ottenuto con l'inibitore della PI3K rende plausibile che una parte dell'effetto dipenda dalla segnalazione PI3K-AKT.Il dettaglio tecnico è che la pubblicazione documenta soprattutto il tratto IRS1/PI3K/AKT traslocazione di GLUT4 captazione del glucosio. La fosforilazione di AKT rappresenta un segnale di attivazione, mentre la presenza di GLUT4 nella membrana rappresenta il passaggio fisico che rende più accessibile il glucosio alla cellula. L'effetto di LY294002 aggiunge un elemento di causalità sperimentale nel sistema cellulare, ma un inibitore farmacologico non prova che la trilobatina agisca esclusivamente su quel bersaglio.Rispetto alla narrazione del libro, il punto sostenuto è quindi il recupero dell'asse IRS1-AKT-GLUT4 in un modello di muscolo insulino-resistente. Non è invece dimostrato direttamente l'intero asse AKT-AS160-GLUT4: AS160, noto anche come TBC1D4, non è stato misurato. Non sono state inoltre eseguite sperimentazioni cliniche, né sono disponibili dati su sicurezza, biodisponibilità, dose efficace o beneficio clinico della trilobatina nelle persone.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente della parte finale della narrazione del paragrafo proviene da uno studio nel ratto diabetico alimentato con dieta ricca di grassi e saccarosio. Dopo 45 giorni, lo stevioside 20 mg/kg al giorno ha migliorato tolleranza al glucosio e all'insulina, ridotto i valori elevati di glicemia e insulina e normalizzato diversi indicatori di stress ossidativo nel muscolo gastrocnemio. Nello stesso tessuto, gli autori hanno osservato il recupero di componenti della segnalazione IR/IRS1/AKT e un aumento di GLUT4, con incremento della captazione e dell'ossidazione del glucosio. Questo studio non valuta la trilobatina, ma conferma in un modello animale distinto l'idea espressa nel libro che un intervento sperimentale possa migliorare la risposta insulinica muscolare insieme ai segnali IRS1-AKT-GLUT4 [1].Il collegamento tra lipidi in eccesso, segnalazione insulinica e minore ingresso di glucosio è stato osservato anche in muscolo umano isolato. In campioni di muscolo retto addominale di persone obese, quattro ore di esposizione a palmitato 2 mM hanno ridotto del 55% l'aumento della captazione di glucosio stimolata dall'insulina rispetto al controllo. La riduzione si accompagnava a minore fosforilazione di AKT e di AS160. Questo risultato è particolarmente rilevante perché inserisce AS160, non misurato nello studio originale, tra AKT e il controllo della disponibilità di GLUT4 nel muscolo umano. È tuttavia un esperimento ex vivo, non un trattamento somministrato a persone viventi [2].Un ulteriore studio sull'uomo ha esaminato biopsie del muscolo vasto laterale durante un clamp euglicemico-iperinsulinemico, test che mantiene costante la glicemia mentre l'insulina viene infusa per misurare la sensibilità insulinica. Sono stati studiati 8 soggetti magri, 9 con obesità e normale tolleranza al glucosio e 10 con diabete tipo 2. Nei partecipanti con diabete tipo 2, l'insulina induceva una minore fosforilazione di AS160 nel sito Thr642 e una minore fosforilazione di AKT Thr308 rispetto ai soggetti magri. Lo studio mostra quindi nell'uomo una coerenza biologica tra attenuazione di AKT, difetto di AS160 e minore risposta insulinica muscolare, senza però dimostrare che queste alterazioni siano l'unica causa della malattia [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un elemento importante di complessità emerge da un esperimento su muscolo soleo di ratto isolato esposto a palmitato. Nelle prime sei ore, il palmitato ha ridotto il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina del 33%, la fosforilazione di AKT del 55% e la traslocazione di GLUT4 del 40%, in accordo con la catena considerata nello studio originale. Tuttavia, dopo 12 e 18 ore il trasporto di glucosio diminuiva ulteriormente, rispettivamente del 66% e dell'89%, senza ulteriori

riduzioni di AKT o della traslocazione di GLUT4. Gli autori hanno quindi proposto una seconda fase, nella quale diminuirebbe l'attività intrinseca di GLUT4 già presente sulla membrana [4].Questa evidenza non contraddice il fatto che IRS1-AKT-GLUT4 sia un asse rilevante, ma indica che la quantità di GLUT4 alla membrana non spiega necessariamente tutta l'insulino-resistenza, soprattutto durante esposizioni prolungate ai lipidi. Il meccanismo può dipendere dalla durata dell'esposizione, dal modello sperimentale e da alterazioni aggiuntive della funzione del trasportatore. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sull'effetto della trilobatina stessa; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o delimitare la narrazione del paragrafo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale	Miotubi C2C12 trattati con palmitato; topi ob/ob	La trilobatina ha aumentato captazione di glucosio e traslocazione di GLUT4; nei topi ha ridotto glicemia e insulina a digiuno.	conferma diretta	moderata
[1]	Animale	Ratti Wistar con diabete indotto da dieta ricca di grassi e saccarosio	Lo stevioside ha migliorato tolleranza glucidica e insulinica, segnali IR/IRS1/AKT e disponibilità di GLUT4 nel muscolo.	conferma indiretta	moderata
[2]	Umano ex vivo	Muscolo retto addominale isolato da soggetti magri e obesi	Nel muscolo da soggetti obesi, il palmitato ha ridotto la captazione di glucosio indotta dall'insulina e la fosforilazione di AKT e AS160.	conferma diretta	moderata
[3]	Umano fisiopatologico	8 soggetti magri, 9 obesi e 10 con diabete tipo 2 sottoposti a clamp	Nel diabete tipo 2, la risposta insulinica di AKT e AS160 Thr642 era ridotta nel muscolo scheletrico.	evidenza biologicamente coerente	moderata

[4]	Animale ex vivo	Muscolo soleo isolato di ratto esposto a palmitato	La riduzione tardiva del trasporto di glucosio è proseguita anche senza ulteriori riduzioni della traslocazione di GLUT4 o dei segnali studiati.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente, nei modelli cellulari e murini impiegati, che la trilobatina può accompagnarsi a una maggiore captazione di glucosio e a un recupero della segnalazione IRS1-AKT-GLUT4 nel muscolo. La sua collocazione nel paragrafo del libro è quindi scientificamente coerente per il segmento della cascata insulinica effettivamente misurato.La narrazione complessiva è confermata soprattutto a livello meccanicistico. Studi indipendenti sostengono il ruolo di AKT, AS160 e GLUT4 nel muscolo umano insulino-resistente e uno studio animale sullo stevioside descrive un quadro molecolare convergente. Non è però dimostrato che la trilobatina produca benefici clinici nelle persone, né che tutti i difetti dell'insulino-resistenza dipendano dalla sola traslocazione di 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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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