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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Lo stevioside attenua l'insulino-resistenza nel muscolo scheletrico facilitando le vie di segnalazione IR/IRS-1/Akt/GLUT4: un approccio in vivo e in silico - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se lo stevioside, un glicoside estratto dalla *Stevia rebaudiana*, possa migliorare l'insulino-resistenza nel muscolo gastrocnemio di ratti maschi resi diabetici con una dieta ricca di grassi e saccarosio. Dopo 45 giorni di trattamento orale, gli animali trattati hanno mostrato un miglioramento della tolleranza al glucosio, della captazione muscolare di glucosio e di marcatori collegati alla segnalazione insulinica.Nel paragrafo 4.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui stress ossidativo e ridotta efficienza della via IRS-1–AKT–GLUT4 accompagnano l'insulino-resistenza. Evidenze indipendenti confermano che l'ossidazione cellulare può ridurre la segnalazione IRS-1/Akt e la traslocazione di GLUT4 e che AS160 collega AKT al traffico di GLUT4. Tuttavia, il lavoro non ha misurato direttamente AS160, la fosforilazione di AKT o la quantità di GLUT4 effettivamente esposta sulla membrana. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e sperimentale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366662

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 lo stevioside potesse attenuare l'insulino-resistenza indotta da dieta nel muscolo scheletrico. L'ipotesi degli autori era che il composto riducesse lo stress ossidativo e, insieme a questo cambiamento, recuperasse componenti della via con cui l'insulina favorisce l'ingresso del glucosio nella fibra muscolare.Il motivo della citazione nel paragrafo 4.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è specifico: nei ratti diabetici, lo stevioside è stato associato a una riduzione dei marcatori ossidativi muscolari, a un aumento dell'espressione di recettore insulinico, IRS-1, AKT e GLUT4 e a una maggiore captazione del glucosio. Questo colloca la ricerca nel tratto della catena che va dall'ambiente redox intracellulare alla disponibilità di GLUT4.Lo studio può dimostrare che, in questo modello animale e nelle condizioni sperimentali adottate, queste variazioni sono comparse insieme dopo il trattamento. Non può però stabilire che lo stevioside abbia agito direttamente su IRS-1 o GLUT4, né dimostrare che il meccanismo passi attraverso AS160. Il docking molecolare è una simulazione che valuta se una molecola possa adattarsi a una zona di una proteina; non dimostra che l'interazione avvenga nei muscoli di un organismo vivente.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato ratti Wistar maschi di 5–6 mesi, con peso iniziale di 180 ± 20 g. Il diabete di tipo 2 sperimentale è stato indotto con 60 giorni di dieta ricca di grassi, composta da mangime convenzionale, olio di cocco, colesterolo e acido colico, più acqua contenente saccarosio al 30%. Gli animali con glicemia a digiuno superiore a 120 mg/dL al giorno 58 sono stati considerati diabetici.Il protocollo descrive cinque gruppi di sei ratti ciascuno: controlli, controlli trattati con stevioside, ratti diabetici non trattati, ratti diabetici trattati con metformina e ratti diabetici trattati con stevioside. Lo stevioside è stato somministrato per via orale a 20 mg/kg/die per 45 giorni; la metformina a 50 mg/kg/die per lo stesso periodo. Nel testo dell'analisi statistica compare tuttavia il riferimento a quattro gruppi, una discrepanza metodologica rispetto alla descrizione del disegno.Due giorni prima della soppressione sono stati eseguiti glicemia a digiuno e test orale di tolleranza al glucosio. Nel siero sono stati misurati insulina, lipidi e indicatori di funzionalità epatica e renale. Nel gastrocnemio sono stati valutati perossidazione lipidica, perossido di idrogeno, radicale ossidrile e difese antiossidanti, tra cui catalasi, superossido dismutasi, glutatione e glutatione perossidasi.La captazione di glucosio e la sua ossidazione sono state misurate in frammenti muscolari con traccianti radioattivi. L'espressione di RNA messaggero di recettore insulinico, IRS-1, AKT e GLUT4 è stata analizzata mediante PCR quantitativa, una tecnica che stima quanto un gene sia trascritto in RNA. I dati sono stati analizzati con analisi della varianza a una via e test post-hoc; gli autori hanno considerato statisticamente significativo un valore di P inferiore a 0,05.

4. RISULTATI

Nei ratti alimentati con dieta ricca di grassi e saccarosio, la glicemia a digiuno e l'insulinemia a digiuno erano aumentate rispetto ai controlli. Questo quadro è compatibile con una ridotta risposta dei tessuti all'insulina: per mantenere il glucosio sotto controllo, l'organismo tende a produrre più insulina. Il trattamento con stevioside ha ridotto questi parametri verso i valori dei controlli e ha migliorato la tolleranza al glucosio; nel testo disponibile non sono riportati i valori assoluti delle singole misurazioni.Nel muscolo gastrocnemio diabetico, i marcatori di stress ossidativo erano aumentati e le difese antiossidanti ridotte. Lo stevioside ha ridotto perossidazione lipidica, perossido di idrogeno e radicale ossidrile, mentre ha aumentato catalasi, superossido dismutasi, glutatione e glutatione perossidasi. In parole semplici, il trattamento si è associato a minori segnali di danno ossidativo e a una maggiore capacità del tessuto di neutralizzare specie reattive.Il risultato più pertinente al libro è che i ratti diabetici presentavano una minore espressione di RNA messaggero delle componenti della segnalazione insulinica, inclusi recettore insulinico, IRS-1, AKT e GLUT4. Dopo stevioside, l'espressione di questi marcatori è aumentata. Parallelamente, la captazione di glucosio e la sua ossidazione nel muscolo sono aumentate rispetto ai ratti diabetici non trattati. Gli autori riportano che l'andamento è stato simile a quello osservato con metformina, ma il materiale disponibile non consente di ricavare tutti i valori

numerici dai grafici.Il docking ha stimato un'interazione energeticamente favorevole dello stevioside con IRS-1 e con un modello strutturale di GLUT4, con energie di legame rispettivamente di –8,27 e –7,8 kcal/mol. Un valore negativo indica che il legame previsto dal programma è energeticamente possibile nel modello; non è la prova di un legame fisico nelle cellule muscolari.

5. INTERPRETAZIONE

Per una fibra muscolare, rispondere all'insulina significa spostare verso la superficie cellulare più trasportatori GLUT4, cioè le proteine che permettono al glucosio di entrare. Lo studio suggerisce che, nel ratto diabetico, lo stevioside si associ a un recupero di condizioni favorevoli a questo processo: minore stress ossidativo, maggiore espressione di alcuni nodi del segnale insulinico e maggiore captazione di glucosio.Il segmento della catena documentato dalla pubblicazione è quindi: aumento dello stress ossidativo nel muscolo diabetico riduzione dell'espressione di componenti IR/IRS-1/AKT/GLUT4 e della captazione di glucosio; trattamento con stevioside direzione opposta di tali misure. Il lavoro non dimostra però l'intera sequenza funzionale descritta nel libro. Non ha misurato PI3K, la fosforilazione di AKT, la fosforilazione di AS160, né la traslocazione di GLUT4 alla membrana plasmatica.La distinzione è rilevante. Una maggiore quantità di RNA di GLUT4 non equivale necessariamente a una maggiore quota di GLUT4 sulla membrana, che è il dato più direttamente collegato alla captazione del glucosio. Inoltre, l'associazione tra minore stress ossidativo e recupero della segnalazione non prova da sola che la riduzione dello stress ossidativo sia stata la causa del miglioramento. Gli esperimenti indipendenti che modificano direttamente questi passaggi aiutano a valutare quanto la narrazione sia biologicamente coerente.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Il collegamento tra AKT, AS160 e GLUT4 è stato testato in modo diretto da Thong e colleghi in cellule muscolari coltivate. Rendendo AS160 non fosforilabile, gli autori hanno quasi abolito l'aumento di GLUT4 sulla superficie cellulare indotto da insulina e da altri stimoli che attivano AKT. Questo esperimento non riguarda lo stevioside, ma conferma il passaggio centrale della narrazione del libro: AS160 è un regolatore necessario del traffico di GLUT4 in risposta a segnali che comprendono AKT [1]. Il limite è che si tratta soprattutto di un modello cellulare, non della dimostrazione della stessa catena nel muscolo umano in condizioni di diabete.Un secondo studio ha verificato il rapporto fra danno ossidativo e segnalazione insulinica in miotubi L6 di ratto esposti a palmitato. Proteggere il DNA mitocondriale ha ridotto la produzione di superossido, aumentato la fosforilazione insulinodipendente di IRS-1 e AKT e incrementato la traslocazione di GLUT4 alla membrana. Il risultato sostiene la direzione biologica proposta nel paragrafo: un ambiente ossidativo sfavorevole può compromettere il segnale che porta GLUT4 alla superficie, mentre ridurre quella fonte di stress può recuperarlo [2]. Il limite è l'uso di cellule in coltura e di una manipolazione genetica, diversa dalla somministrazione di stevioside.Mohd-Radzman e colleghi hanno studiato lo stevioside in adipociti 3T3-L1 resi insulino-resistenti dal fattore TNF-a. Il composto ha aumentato la captazione di glucosio fino a 4,4 volte e ha migliorato i segnali rilevati per fosforilazione tirosinica e IRS-1. Questa è una conferma indipendente che lo stevioside può associarsi a una maggiore risposta insulinica cellulare e a maggiore ingresso di glucosio [3]. Non misura però AKT, AS160 o GLUT4 e riguarda tessuto adiposo murino, non muscolo scheletrico.Nel complesso, le prove indipendenti costruiscono una rete coerente: AS160 collega l'attivazione di AKT alla comparsa di GLUT4 in membrana; lo stress ossidativo indotto da lipidi può indebolire IRS-1/Akt e la traslocazione di GLUT4; lo stevioside ha mostrato attività favorevoli sulla captazione di glucosio anche in un modello cellulare indipendente. Questa convergenza sostiene il meccanismo generale, ma non rende dimostrata nell'uomo un'azione terapeutica dello stevioside.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato importante per delimitare l'interpretazione proviene da uno studio sui ratti Zucker, nel quale lo stevioside ha aumentato modestamente il trasporto di glucosio muscolare stimolato dall'insulina alle concentrazioni basse comprese tra 0,01 e 0,1 mmol/L. Tuttavia, a 0,5 mmol/L o concentrazioni maggiori l'effetto è risultato invertito nel muscolo di ratti magri: il trasporto di glucosio non

è quindi aumentato ulteriormente, ma è diminuito rispetto al beneficio osservato alle dosi inferiori [4].Questa evidenza non contraddice direttamente il risultato dello studio analizzato, perché modello, durata dell'esposizione e dosaggio sono diversi. Mostra però che la risposta dello stevioside al livello muscolare è dipendente dalla concentrazione e non può essere descritta come automaticamente favorevole in ogni condizione. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sullo stesso protocollo a lungo termine di ratto con dieta ricca di grassi e saccarosio; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle evidenze indipendenti che confermano o delimitano singoli passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale e docking molecolare	Ratti Wistar maschi con diabete indotto da dieta ricca di grassi e saccarosio; sei ratti per gruppo	Lo stevioside ha ridotto marcatori ossidativi, aumentato espressione IR/IRS-1/AKT/GLUT4 e aumentato captazione muscolare di glucosio	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Cellulare e meccanicistico	Cellule muscolari coltivate e cellule CHO-IR	AS160 non fosforilabile ha quasi abolito l'aumento di GLUT4 in membrana indotto da stimoli che attivano AKT	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e meccanicistico	Miotubi L6 di ratto esposti a palmitato	Ridurre danno mitocondriale e superossido ha aumentato IRS-1 e AKT fosforilati e la traslocazione di GLUT4	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare	Adipociti murini 3T3-L1 insulino-resistenti	Lo stevioside ha aumentato captazione di glucosio e segnali associati a IRS-1	conferma indiretta	bassa

[4]	Animale ed ex vivo	Muscoli soleo ed epitrocleare di ratti Zucker magri e obesi	Basse concentrazioni hanno aumentato il trasporto insulinostimolato; concentrazioni più alte hanno invertito l'effetto nel muscolo di ratti magri	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato mostra che lo stevioside, nei ratti con alterazioni metaboliche indotte dalla dieta, è associato a minore stress ossidativo nel muscolo, maggiore espressione di marcatori del segnale insulinico e maggiore captazione di glucosio. La parte della narrazione relativa al collegamento tra ambiente redox, IRS-1/AKT e GLUT4 è sostenuta a livello meccanicistico da studi indipendenti.La prova resta tuttavia sperimentale. Non è possibile dedurre dai risultati che lo stevioside prevenga o curi il diabete nell'uomo, né che agisca direttamente su AS160 o su GLUT4 nel muscolo umano. Il meccanismo è biologicamente coerente e moderatamente sostenuto nei modelli preclinici, ma richiede validazione clinica e studi che misurino direttamente la traslocazione di GLUT4 e la fosforilazione di 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. 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] **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