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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die kurzfristige In-vitro-Hemmung der Glykogensynthase-Kinase 3 verstärkt die Insulinsignalisierung im Skelettmuskel des Typs I bei Zucker-Diabetic-Fatty-Ratten – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob die selektive Hemmung von GSK-3 (Glykogensynthase-Kinase 3, ein Enzym, das bestimmte zelluläre Reaktionen auf Insulin verringern kann) die Insulinsignalisierung im isolierten Soleus-Muskel von Zucker-Diabetic-Fatty-Ratten, einem Tiermodell für Typ-2-Diabetes, verbessert. Nach einer In-vitro-Exposition gegenüber dem Inhibitor CT98014 war die Reaktion auf Insulin stärker: Der Glukosetransport sowie die Phosphorylierung des Insulinrezeptors, von IRS-1 und von AKT nahmen zu, während eine mit verminderter Funktionalität assoziierte Phosphorylierung von IRS-1 abnahm.Im Abschnitt 4.13 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Forschung zu der Darstellung bei, dass eine übermäßige Aktivität von GSK-3b das Insulinsignal stromabwärts des Rezeptors abschwächen kann. Unabhängige Studien an Zellen und im Muskel insulinresistenter Ratten bestätigen die biologische Konsistenz der Kette GSK-3 → IRS-1 → PI3K/AKT. Der klinische Nachweis beim Menschen bleibt jedoch begrenzt, und es lässt sich nicht ableiten, dass die pharmakologische Hemmung von GSK-3 eine nachgewiesene Behandlung für Diabetes darstellt.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24367511

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob eine erhöhte GSK-3-Aktivität zu der fehlerhaften Reaktion der Skelettmuskulatur auf Insulin bei experimentellem Diabetes beiträgt. Die Hypothese war, dass eine selektive Blockade dieses Enzyms die Signalübertragung von Insulin an die Mechanismen, die die Glukoseaufnahme in die Zelle fördern, effizienter gestalten könnte.Der relevante Punkt für Abschnitt 4.13 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist der post-rezeptorale Teil der Insulinkaskade. Nachdem Insulin an seinen Rezeptor gebunden hat, hilft IRS1 (Insulinrezeptor-Substrat 1, ein Adapterprotein, das das Signal überträgt), PI3K und AKT zu aktivieren – Proteine, die für die metabolische Reaktion essenziell sind. GSK-3 kann diese Sequenz durch Phosphorylierungen an Serinresten von IRS1 stören, also durch chemische Modifikationen, die je nach betroffener Stelle deren Effizienz verringern können.Da es sich um ein Experiment an isoliertem Rattenmuskelgewebe handelt, kann die Publikation einen akuten biologischen Effekt in diesem Modell dokumentieren. Sie kann jedoch nicht allein feststellen, ob derselbe Eingriff bei Menschen mit Typ-2-Diabetes klinische Vorteile bringt, noch beweisen, dass GSK-3 die einzige Ursache für die Insulinresistenz ist.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Studie verwendete isolierte Soleus-Muskeln, also Muskeln mit einem überwiegenden Anteil an langsamen, oxidativen Fasern, von männlichen Zucker Diabetic Fatty-Ratten mit manifestem Diabetes. Als physiologischer Vergleich dienten insulinempfindliche, schlanke Zucker-Ratten. Der Muskel wurde *in vitro* untersucht, also außerhalb des Organismus unter kontrollierten Bedingungen.Die Muskelpräparate wurden dem Wirkstoff CT98014, einem selektiven GSK-3-Inhibitor, in einer Konzentration von 1 Mikromol pro Liter ausgesetzt. Insulin wurde in einer maximalen Konzentration von 5 mU/mL verwendet. Gemessen wurden der insulinestimulierte Glukosetransport sowie die Phosphorylierung von Proteinen der Insulinkaskade: der Insulinrezeptor, IRS-1, AKT und GSK-3b. Zudem wurde die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 bewertet, eine Modifikation, die in verschiedenen experimentellen Modellen mit einer verringerten Effizienz des Insulinsignals assoziiert ist.Die angewandten Techniken umfassten Glukosetransport-Assays und Immunoblot-Analysen der phosphorylierten Proteine. Die Gesamtzahl der Tiere, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Haltungsdauer sowie etwaige Randomisierungen sind im verfügbaren Abstract nicht aufgeführt. Auch die Informationen, die für eine formale Bewertung des Risikos experimenteller Verzerrungen erforderlich wären, sind im vorliegenden Material nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Vor der Behandlung wies der Muskel von Zucker-Diabetic-Fatty-Ratten eine geringere Insulin-induzierte Phosphorylierung von GSK-3b an Serin 9 auf als der Muskel schlanker Ratten: Die Reduktion betrug 35 % und war statistisch signifikant. Da diese Phosphorylierung normalerweise dazu beiträgt, GSK-3b zu hemmen, ist das Ergebnis mit einer erhöhten Aktivität des Enzyms im diabetischen Modell vereinbar.In Abwesenheit von Insulin hatte der Inhibitor keine nachweisbaren Auswirkungen auf die gemessenen Parameter. In Anwesenheit von Insulin hingegen steigerte CT98014 den Glukosetransport im Muskel um 28 %. Einfach ausgedrückt: Der behandelte Muskel reagierte besser auf das Hormon beim Transfer von Glukose aus der äußeren Umgebung in das Zellinnere.Die funktionelle Verbesserung ging mit einer Stärkung der Signalkaskade einher. Die Tyrosin-Phosphorylierung des Insulinrezeptors stieg um 52 % und die von IRS-1 um 50 %. Die Phosphorylierung von AKT an Serin 473, ein Signal, das mit seiner Aktivierung verbunden ist, nahm um 48 % zu. Zudem stieg die inhibitorische Phosphorylierung von GSK-3b an Serin 9 um 36 % an.Gleichzeitig verringerte sich die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 um 26 %. Dies ist die Richtung des Ergebnisses, die für den Text des Buches am relevantesten ist: Eine Modifikation von IRS-1, die als ungünstig für die Insulinantwort gilt, nahm ab, während die mit der Signalweiterleitung assoziierten Modifikationen zunahmen. Die Studie beobachtete zudem eine Reduktion der Phosphorylierung von JNK1/2 um 31 %, einer Kinase-Familie, die zur inhibitorischen Phosphorylierung von IRS-1 beitragen

kann.Die Ergebnisse zeigen somit, dass im isolierten diabetischen Muskel die akute Hemmung von GSK-3 mit einem koordinierten Anstieg des Insulinsignals und des Glukosetransports assoziiert ist. Sie belegen jedoch nicht, dass jede beobachtete Veränderung ausschließlich von der direkten Phosphorylierung von IRS-1 durch GSK-3 abhängt: Auch JNK und andere Regulatoren des Signalwegs können zu diesem Phänomen beitragen.

5. INTERPRETATION

Die allgemeine biologische Bedeutung besteht darin, dass GSK-3 als Bremse für die Insulinantwort wirken kann, wenn seine Aktivität hoch bleibt. Im untersuchten Modell führte die vorübergehende Entfernung dieser Bremse dazu, dass die Sequenz, die am Insulinrezeptor beginnt, über IRS-1 und AKT verläuft und in einem verstärkten Glukosetransport im Muskel gipfelt, effizienter wurde.Der in der Publikation am direktesten dokumentierte Teil der Kette lautet: Hemmung von GSK-3 Verringerung der Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 und Erhöhung der Phosphorylierung von IRS-1 an Tyrosin stärkere Aktivierung von AKT erhöhter Glukosetransport. Die Daten zum Insulinrezeptor sind mit einer Verbesserung auch der frühen Ereignisse der Kaskade vereinbar, identifizieren jedoch nicht mit Sicherheit den molekularen Mechanismus, der GSK-3 mit der verstärkten Phosphorylierung des Rezeptors verbindet.Diese Interpretation steht im Einklang mit der Aussage im Buch bezüglich der erhöhten Phosphorylierung des Insulinrezeptors, von IRS-1 und AKT sowie der Verringerung der inhibitorischen Phosphorylierung von IRS-1. Da es sich jedoch um ein Tiermodell handelt, die Behandlung an isoliertem Gewebe erfolgte und der Effekt kurzfristig beobachtet wurde, ist es nicht möglich, das Ergebnis in eine therapeutische Schlussfolgerung für den Menschen zu übertragen.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste Bestätigung für den zentralen Punkt der Darstellung stammt aus einem unabhängigen Zellexperiment. Eldar-Finkelman und Krebs zeigten, dass GSK-3 IRS-1 phosphorylieren kann und dass diese Modifikation IRS-1 dazu befähigt, die Tyrosinkinase-Aktivität des Insulinrezeptors zu hemmen. In Zellen, die vermehrt GSK-3 exprimierten, war die insulininduzierte Phosphorylierung von IRS-1 und des Insulinrezeptors reduziert. Die Studie bestätigt somit die im Buch vorgeschlagene biologische Richtung: Eine höhere GSK-3-Aktivität ist mit einer geringeren Effizienz des Insulinrezeptor-IRS-1-Knotenpunkts verbunden [1]. Die Einschränkung besteht darin, dass das Modell aus genetisch veränderten Hamster-Ovarzellen bestand und nicht aus intaktem menschlichem oder tierischem Muskelgewebe.Eine zweite Arbeit identifizierte präziser einen möglichen molekularen Angriffspunkt für die durch GSK-3 ausgeübte Hemmung. In Zellen, die den Insulinrezeptor und IRS-1 exprimierten, schwächte die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 332 durch GSK-3 das Insulinsignal ab. Mutationen, die diese Phosphorylierung verhinderten, steigerten die durch Insulin induzierte Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 sowie die Aktivierung von AKT. Zudem reduzierte die Hemmung von GSK-3 mit Lithium die Phosphorylierung an Serin 332 [2]. Die untersuchte Stelle stimmt zwar nicht mit dem in der ursprünglichen Studie gemessenen Serin 307 überein, untermauert jedoch das Prinzip, dass bestimmte GSK-3-abhängige Phosphorylierungen von IRS-1 den IRS-1-AKT-Signalweg abschwächen können.Die Bestätigung, die dem Muskelmodell am nächsten kommt, stammt von prädiabetischen, fettleibigen Zucker-Ratten, bei denen ein anderer selektiver GSK-3-Inhibitor die Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1, die Assoziation von IRS-1 mit PI3K sowie die Phosphorylierung von AKT steigerte. Die Signalverstärkung ging mit einem erhöhten, insulininduzierten Glukosetransport im insulinresistenten Muskel einher. Dieser Effekt wurde im Muskel von schlanken, insulinsensitiven Ratten nicht beobachtet und war nicht mit einer erhöhten Phosphorylierung des Insulinrezeptors verbunden [3]. Letzteres Detail deutet darauf hin, dass die Verbesserung vor allem unterhalb des Rezeptors ansetzen kann und der Beitrag des Rezeptors selbst vom Modell, dem Stoffwechselzustand und dem Muskeltyp abhängen kann.Zusammengenommen stützen diese unabhängigen Publikationen eine konvergente Kette. Die Zellstudien definieren den möglichen GSK-3-IRS-1-Mechanismus; die Studie an insulinresistenten Ratten bestätigt, dass die Hemmung von GSK-3 die Signalübertragung von IRS-1 auf PI3K

und AKT im Muskel steigern kann. Die Bestätigung bleibt jedoch primär mechanistischer und präklinischer Natur, da klinische Studien fehlen, die denselben Schaltkreis als wirksames und sicheres therapeutisches Ziel beim Menschen belegen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege von ausreichender Relevanz identifiziert; dies bedeutet jedoch nicht, dass keine gegenteiligen Ergebnisse existieren.Es gibt jedoch wichtige kontextuelle Einschränkungen. In der unabhängigen Studie an prädiabetischen Zucker-Ratten erhöhte die Hemmung von GSK-3 die Phosphorylierung von IRS-1, PI3K und AKT, ohne die Phosphorylierung des Insulinrezeptors zu steigern [3]. Dies widerspricht der analysierten Studie nicht, zeigt jedoch, dass der Teil der Kaskade, der am empfindlichsten auf eine GSK-3-Hemmung reagiert, variieren kann. Zudem erfüllt GSK-3 zahlreiche zelluläre Funktionen, die über die Regulierung des Glukosestoffwechsels hinausgehen; daher können die Wirkungen eines Inhibitors von der Dosis, der Dauer, dem Gewebe und der Selektivität der Verbindung abhängen.Die ausgewählte Literatur lässt daher nicht den Schluss zu, dass die Hemmung von GSK-3 in allen Geweben stets dasselbe molekulare Profil erzeugt oder dass sich die im Rattenmuskel beobachtete verstärkte Signalübertragung automatisch in einen klinischen Nutzen beim Menschen übersetzen lässt.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bewertung desselben biologischen Narrativs herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Tierversuch, isolierter Muskel in vitro	Soleus-Muskel von Zucker Diabetic Fatty-Ratten und schlanken Ratten	Die Hemmung von GSK-3 steigerte den Glukosetransport und die Signalübertragung über den Insulinrezeptor–IRS-1–AKT, während IRS-1 Ser307 reduziert	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und molekular	CHO-Zellen mit Insulinrezeptor und IRS-1	Ein Anstieg von GSK-3 erhöhte die Serin-Phosphorylierung von IRS-1 und verringerte die Insulin-Phosphorylierung von IRS-1 und dem Rezeptor.	direkte Bestätigung	moderat

[2]	Zellulär und molekular	Peptide, rekombinantes IRS-1 und CHO-Zellen	Die GSK-3-abhängige Phosphorylierung von IRS-1 an Ser332 schwächte die Signalübertragung ab; deren Verhinderung steigerte IRS-1 an Tyrosin und AKT.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Tierversuch, isolierter Muskel in vitro	Muskeln von prädiabetischen, fettleibigen Zucker-Ratten und schlanken Ratten	Die Hemmung von GSK-3 steigerte IRS-1, PI3K, AKT und den Glukosetransport in insulinresistenten Muskeln, ohne den Rezeptor zu erhöhen.	indirekte Bestätigung	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation stützt direkt die Passage des Buches, die sich mit der Wiederherstellung der Insulinsignalisierung nach der Hemmung von GSK-3 im diabetischen Rattenmuskel befasst. Das wichtigste Ergebnis ist die koordinierte Richtung der Effekte: eine Abnahme der mit verminderter Funktion assoziierten Phosphorylierung von IRS-1 sowie eine Zunahme der Insulinsignale über den Rezeptor, IRS-1 und AKT.Unabhängige Belege bestätigen, dass GSK-3 IRS-1 negativ modulieren kann und dass eine Reduzierung dieser Aktivität das Signal in Richtung PI3K und AKT in experimentellen Modellen der Insulinresistenz verbessern kann. Die Darstellung ist somit auf mechanistischer Ebene gut fundiert. Eine klinische Validierung am Menschen bleibt jedoch erforderlich, insbesondere um die Wirksamkeit, Selektivität und Sicherheit potenzieller pharmakologischer Eingriffe in GSK-3 zu bestimmen.

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. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action**
Eldar-Finkelman et al., 1997
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660

[2] **Serine 332 Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 by Glycogen Synthase Kinase-3 Attenuates Insulin Signaling**
Liberman et al., 2005
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M410610200

[3] **Acute selective glycogen synthase kinase-3 inhibition enhances insulin signaling in prediabetic insulin-resistant rat skeletal muscle**
Dokken et al., 2005
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00547.2004