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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrats 1 durch die Glykogensynthase-Kinase 3 beeinträchtigt die Insulinwirkung – Eine Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24363486

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob die Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK-3, ein Enzym, das Phosphatgruppen an andere Proteine anfügt) die Effizienz des Insulinsignals verringern kann, indem sie auf IRS-1 einwirkt, ein Protein, das das Signal vom Insulinrezeptor in das Zellinnere überträgt. In Reagenzglasversuchen sowie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters, die für die Produktion von IRS-1 und dem Insulinrezeptor modifiziert wurden, führte eine erhöhte GSK-3-Aktivität zu einer verstärkten Serin-Phosphorylierung von IRS-1 und verringerte die durch Insulin induzierte Phosphorylierung von IRS-1 und dem Rezeptor.Die Forschung trägt zur Darstellung von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, wonach eine anhaltende GSK-3-Aktivität das Insulinsignal über IRS-1 schwächen kann. Unabhängige Studien am Menschen zeigen einen Zusammenhang zwischen einer höheren muskulären GSK-3-Aktivität und einer geringeren Glukoseverwertung; Studien an insulinresistenten Ratten deuten darauf hin, dass die Hemmung des Enzyms die Signale nachgeschaltet von IRS-1 sowie den Glukosetransport verbessert. Der vollständige kausale Nachweis beim Menschen bleibt jedoch begrenzt.

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 GSK-3 direkt mit IRS-1, dem wichtigsten initialen Adapter des Insulinsignals, interferieren könnte. Unter normalen Bedingungen fügt der Insulinrezeptor Phosphatgruppen an spezifische Tyrosinreste von IRS-1 hinzu; diese Modifikation ermöglicht es der Zelle, die Insulinbotschaft an die Systeme weiterzuleiten, die die Glukoseverwertung regulieren. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin- oder Threoninresten durch GSK-3 diesen Prozess behindern könnte.Der Bezug zu Abschnitt 4.13 ist präzise: Die Publikation dokumentiert das Segment GSK-3 Modifikation von IRS-1 Abschwächung der Signalübertragung vom Insulinrezeptor. Sie bewertet nicht direkt Adipositas, Typ-2-Diabetes oder die Insulinsensitivität im menschlichen Organismus. Zudem wird GSK-3 im verfügbaren Material ohne einen separaten Nachweis der Beta-Isoform angegeben; die spezifische Zuordnung zu GSK-3b im Text des Buches ist biologisch konsistent mit der späteren Literatur, wird jedoch durch das verfügbare Abstract der Originalstudie nicht eigenständig belegt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Studie umfasste biochemische In-vitro-Experimente sowie CHO-Zellen, also im Labor kultivierte Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters, in denen IRS-1 und der Insulinrezeptor exprimiert wurden. Die Autoren untersuchten die Fähigkeit von GSK-3, IRS-1 zu phosphorylieren, und verglichen die Expression der normalen Enzymform mit der einer S9A-Mutante, die als unreguliert beschrieben wird.Die primären untersuchten Variablen waren die Serin-Phosphorylierung von IRS-1, die insulininduzierte Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 sowie die Tyrosinkinase-Aktivität des Insulinrezeptors, also die Fähigkeit des Rezeptors, das Signal durch Phosphorylierung einzuleiten. Die Anzahl der Experimente, die Einschlusskriterien, die Anzahl der biologischen Replikate, die verwendeten Konzentrationen, die detaillierten analytischen Verfahren sowie die statistischen Analysen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis ist, dass GSK-3 IRS-1 in vitro phosphoryliert hat. Einfach ausgedrückt: Das Enzym hat das Protein modifiziert, das normalerweise den Insulinrezeptor dabei unterstützt, seine Botschaft zu übermitteln. Nach dieser Modifikation war IRS-1 in der Lage, die Tyrosinkinase-Aktivität des Insulinrezeptors in Reagenzglasversuchen zu hemmen.In CHO-Zellen, die IRS-1 und den Insulinrezeptor exprimierten, führte die Expression sowohl der normalen GSK-3 als auch der S9A-Mutante zu einer verstärkten Serin-Phosphorylierung von IRS-1. Unter denselben Bedingungen war die durch Insulin induzierte Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 und des Rezeptors deutlich unterdrückt. Das Abstract enthält keine Prozentangaben, P-Werte, Konfidenzintervalle, Fallzahlen oder absoluten Messwerte; solche Daten können daher nicht ergänzt werden.Die für das Buch relevanteste Erkenntnis ist richtungsweisend: Eine höhere experimentelle Aktivität oder Expression von GSK-3 ist mit einer geringeren Aktivierung des Insulinrezeptors und von IRS-1 nach einem Insulinstimulus verbunden. Dies belegt eine mögliche molekulare Bremse für das Signal, beweist jedoch nicht, dass derselbe Mechanismus die vorherrschende Ursache für die Insulinresistenz bei Adipositas oder Typ-2-Diabetes ist.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass IRS-1 nicht nur ein passives Glied im Insulin-Signalweg ist: Bestimmte chemische Veränderungen können es in ein Hindernis für die Signalweiterleitung verwandeln. Die vorgeschlagene Kette ist einfach: Wenn GSK-3 Phosphatgruppen an regulatorischen Stellen von IRS-1 anfügt, reagiert IRS-1 weniger effektiv auf den Rezeptor und das Insulinsignal nimmt ab.Aus technischer Sicht verknüpft die Studie die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin- oder Threoninresten mit einer verringerten Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 und dem Insulinrezeptor. Die Tyrosin-Phosphorylierung ist hier das Signal, das die Insulin-Transduktion begünstigt; ihre Verringerung deutet auf ein weniger effizientes Anfangssignal hin. Die Autoren haben daher vorgeschlagen, dass GSK-3 zur Insulinresistenz

beitragen könnte.Diese Interpretation ist konsistent mit der Passage im Buch, erfordert jedoch Vorsicht. Die Arbeit zeigt einen zellulären Mechanismus in einem künstlichen Modell mit Proteinüberexpression. Sie kann weder bestimmen, wie stark dieser Mechanismus in verschiedenen menschlichen Geweben ins Gewicht fällt, noch belegen, dass die Hemmung von GSK-3 eine wirksame oder sichere Behandlung für Diabetes darstellt.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste Bestätigung des pathophysiologischen Kontexts stammt aus einer Studie an Biopsien des Musculus vastus lateralis von Menschen mit Typ-2-Diabetes, schlanken Personen ohne Diabetes und Menschen mit Adipositas ohne Diabetes. Im Muskel von Menschen mit Typ-2-Diabetes waren die Mengen der Alpha- und Beta-Isoformen von GSK-3 um etwa 30 % höher und die Gesamtaktivität des Enzyms war im Vergleich zu den Gruppen ohne Diabetes etwa doppelt so hoch. Zudem waren höhere GSK-3-Spiegel mit einer geringeren insulininduzierten Glukoseaufnahme assoziiert. Es handelt sich hierbei um eine beobachtungsbasierte Assoziation: Sie bestätigt, dass GSK-3 beim Menschen mit einer verminderten Insulinantwort in Verbindung steht, beweist jedoch nicht, dass es deren Ursache ist [1].Eine zweite Beweislinie ergibt sich aus Zucker-Diabetic-Fatty-Ratten, einem Tiermodell für Adipositas und Typ-2-Diabetes. Die selektive Hemmung von GSK-3 erhöhte nach akuter oraler Behandlung den insulininduzierten Glukosetransport im Musculus soleus und im Musculus epitrochlearis um 43 % bzw. 26 %, während die glykämische und insulinämische Antwort bei einem oralen Glukosetoleranztest um 26 % bzw. 34 % reduziert wurde. Der Effekt ging mit einer Zunahme von GLUT4 an der Zelloberfläche einher, dem Transporter, der den Eintritt von Glukose in den Muskel ermöglicht. Diese Studie bestätigt, dass eine Verringerung der GSK-3-Aktivität die Insulinwirkung in einem insulinresistenten Organismus verbessern kann, wenngleich es sich weiterhin um ein Tiermodell handelt [2].Eine dritte Studie, die an isoliertem Muskel von prädiabetischen, adipösen Zucker-Ratten durchgeführt wurde, untersucht den post-rezeptoriellen Teil der Signalkette genauer. Die akute und selektive Hemmung von GSK-3 erhöhte die Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1, die Assoziation von IRS-1 mit PI3K sowie die Phosphorylierung von AKT, einem Protein, das an der metabolischen Antwort auf Insulin beteiligt ist. Die Phosphorylierung des Insulinrezeptors wurde hingegen nicht erhöht. Dieses Ergebnis ist besonders konsistent mit der Vorstellung, dass GSK-3 vor allem die Effizienz von IRS-1 und der nachgeschalteten Signale beeinflusst, nicht notwendigerweise die anfängliche Aktivierung des Rezeptors [3].Zusammengenommen bilden die unabhängigen Studien eine konvergente Kette: Ein höheres GSK-3-Niveau im menschlichen Muskel ist mit einer geringeren Insulinantwort assoziiert; bei insulinresistenten Nagetieren verbessert die Hemmung von GSK-3 die von IRS-1 abhängigen Signale und die Glukoseaufnahme in den Muskel. Die direkteste Bestätigung der spezifischen Phosphorylierung von IRS-1 durch GSK-3 bleibt jedoch primär experimenteller und zellulärer Natur.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege von ausreichender Relevanz identifiziert; dies bedeutet jedoch nicht, dass keine gegenteiligen Ergebnisse existieren.Dennoch gibt es Einschränkungen, die die Verallgemeinerbarkeit der Darstellung mindern. Die verfügbaren Hemmungsstudien beziehen sich vorwiegend auf die Skelettmuskulatur von Nagetieren und experimentelle Verbindungen; die Wirkungen können je nach Gewebe, Enzymisoform, Expositionsdauer und Stoffwechsellage variieren. Zudem könnte die erhöhte GSK-3-Aktivität in der beobachtenden Humanstudie eher eine Folge der Insulinresistenz als deren ursächlicher Auslöser sein. Diese Faktoren erfordern, dass die an Zellen oder Tieren gewonnenen Ergebnisse nicht automatisch auf den menschlichen Patienten übertragen werden.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen dem in der Originalstudie nachgewiesenen Mechanismus und den unabhängigen Belegen, die in Human- und Tiermodellen verfügbar sind.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und biochemisch	In-vitro-Experimente und CHO-Zellen mit IRS-1 und Insulinrezeptor	GSK-3 erhöhte die Serin-Phosphorylierung von IRS-1 und reduzierte die insulininduzierte Phosphorylierung von IRS-1 und dem Rezeptor.	direkte Bestätigung	vorläufig
[1]	Beobachtungsstudie an menschlichem Gewebe	Biopsien des Musculus vastus lateralis bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Kontrollgruppe	GSK-3 war bei Typ-2-Diabetes häufiger vorhanden und aktiver; höhere Spiegel waren mit einer geringeren insulininduzierten Glukoseaufnahme assoziiert.	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Experimentelles Tiermodell	Zucker Diabetic Fatty-Ratten mit Insulinresistenz	Die selektive Hemmung von GSK-3 steigerte den insulininduzierten Glukosetransport im Muskel und reduzierte die glykämische und insulinämische Reaktion auf eine orale Glukosebelastung.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[3]	Experimentelles Tiermodell ex vivo	Isolierter Muskel von prädiabetischen, adipösen Zucker-Ratten	Die Hemmung von GSK-3 erhöhte die Phosphorylierung von IRS-1, die IRS-1/PI3K-Assoziation und die Phosphorylierung von AKT, ohne die Phosphorylierung des Rezeptors zu erhöhen.	indirekte Bestätigung	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt direkt einen zellulären Mechanismus: GSK-3 kann IRS-1 phosphorylieren und die Effizienz des Insulinsignals verringern. Unabhängige Belege machen diese Darstellung in Tiermodellen recht gut fundiert und biologisch konsistent mit Beobachtungen am menschlichen Muskel. Dennoch ist eine Validierung am Menschen erforderlich, um Kausalität, die Relevanz der verschiedenen Isoformen und mögliche Auswirkungen in verschiedenen Geweben zu klären.

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] **Modulation of muscle insulin resistance by selective inhibition of GSK-3 in Zucker diabetic fatty rats**
Henriksen et al., 2003
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00346.2002

[2] **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

[3] **Potential role of glycogen synthase kinase-3 in skeletal muscle insulin resistance of type 2 diabetes.**
Nikoulina et al., 2000
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.49.2.263