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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die Rolle der Glykogensynthase-Kinase-3 bei Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes – Eine Überprüfung der Nachweise

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 24, 2026
Updated: November 24, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24498000

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation ist ein narrativer Review, der die mögliche Rolle der Glykogensynthase-Kinase-3, kurz GSK-3 (ein Enzym, das andere Proteine modifiziert), bei der Insulinresistenz der Skelettmuskulatur und bei Typ-2-Diabetes untersucht hat. Basierend auf dem verfügbaren Abstract haben die Autoren Studien zusammengefasst, die an Tiermodellen, Muskelzellen und Menschen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt wurden. Der Review weist darauf hin, dass eine erhöhte GSK-3-Aktivität mit einer verringerten Fähigkeit des Insulins assoziiert ist, die Aufnahme von Glukose in die Muskelzellen und deren Speicherung in Form von Glykogen zu fördern.Im Abschnitt 4.13 „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi wird diese Publikation herangezogen, um zu argumentieren, dass die Hemmung von GSK-3 die Insulinsignalkette nach dem Rezeptor verbessern, die Verfügbarkeit von GLUT4 an der Zellmembran erhöhen, die periphere Glukoseverwertung fördern und die hepatische Glukoseproduktion reduzieren kann. Unabhängige Belege bestätigen übereinstimmend die negative biologische Rolle von GSK-3 im Insulin-Signalweg, insbesondere in Zellen und Nagetieren, und zeigen auch einen Zusammenhang im menschlichen Muskel. Ein experimentelles Modell der durch Glukokortikoide induzierten Insulinresistenz zeigte jedoch keine Wiederherstellung der muskulären Glukoseaufnahme nach akuter Hemmung von GSK-3. Die vorsichtigere Schlussfolgerung ist daher mechanistischer Natur: GSK-3 trägt zur Regulierung der Insulinsensitivität bei, es ist jedoch nicht erwiesen, dass seine Hemmung eine wirksame Behandlung beim Menschen darstellt.

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 in der Publikation behandelte Frage war, ob GSK-3 zu dem Defekt beiträgt, mit dem die Skelettmuskulatur bei Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes auf Insulin reagiert. Unter normalen Bedingungen fördert Insulin die Aufnahme von Glukose in die Muskelzelle und deren Speicherung als Glykogen, einer Energiereserve. GSK-3 ist ein Enzym, das, wenn es übermäßig aktiv bleibt, einige Schritte dieser Reaktion behindern kann.Die von den Autoren zusammengefasste Hypothese lautet, dass eine erhöhte Expression oder Aktivität von GSK-3 im Muskel mit einer geringeren Aktivierung des Glukosetransports durch Insulin sowie einer geringeren Aktivität der Glykogensynthase, dem Enzym, das Glykogen aufbaut, verbunden ist. Der Bezug zu Abschnitt 4.13 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft vor allem das post-rezeptorale Segment des Insulinwegs: Nachdem das Insulin mit seinem Rezeptor interagiert hat, kann GSK-3 Proteine beeinflussen, die das Signal an AKT und GLUT4 weiterleiten.Da es sich um eine Übersichtsarbeit handelt und nur das Abstract als Material zur Verfügung steht, erlaubt die Publikation nicht, einen einzelnen kausalen Effekt einem einzelnen Experiment zuzuordnen. Stattdessen fasst sie frühere Ergebnisse zusammen und schlägt GSK-3 als mögliches biologisches Zielmolekül vor. Sie beweist nicht, dass die Hemmung von GSK-3 Diabetes bei Menschen verhindert oder heilt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, stellt eine narrative Übersicht der wissenschaftlichen Literatur dar und ist keine klinische oder experimentelle Studie mit einer eigenen Teilnehmerkohorte. Das verfügbare Abstract berichtet, dass die Autoren Ergebnisse aus Modellen mit adipösen und insulinresistenten Tieren, aus Muskelgewebe von adipösen Menschen mit Typ-2-Diabetes sowie aus Experimenten mit selektiven GSK-3-Inhibitoren berücksichtigt haben.Die beschriebenen Themen umfassen den Glukosetransport im Muskel, die Aktivität der Glykogensynthase, die Translokation von GLUT4 (Verlagerung des Glukosetransporters zur Zellmembran), die Insulinsignalkette nach dem Rezeptor sowie die Glukoseproduktion durch die Leber. Die Anzahl der einbezogenen Studien, die Auswahlkriterien für die Publikationen, die Suchstrategie, die Merkmale der Teilnehmer, die Dosierungen der Inhibitoren, die statistischen Analysen sowie eine formale Bewertung des Bias-Risikos sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.Folglich kann diese Publikation als interpretative Zusammenfassung des Wissensstandes von 2006 gelesen werden. Sie erlaubt es weder, das durchschnittliche Ausmaß der Wirkung einer GSK-3-Hemmung präzise abzuschätzen, noch festzustellen, welche Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind.

4. ERGEBNISSE

Das Abstract berichtet, dass bei fettleibigen Tiermodellen und adipösen Menschen mit Typ-2-Diabetes eine erhöhte Expression und Aktivität von GSK-3 im Skelettmuskel mit einer verringerten Fähigkeit des Insulins verbunden war, die Glukoseaufnahme aus dem Blut zu fördern und die Glykogensynthase zu aktivieren. Praktisch ausgedrückt war der Muskel weniger effizient darin, Glukose aufzunehmen und sie in Energiereserven umzuwandeln.Der Review berichtet zudem, dass die selektive Hemmung von GSK-3 im insulinresistenten Muskel den insulininduzierten Glukosetransport verbesserte. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als wahrscheinlich mit einer Verbesserung der Signalübertragung nach dem Insulinrezeptor und einer verstärkten Translokation von GLUT4 verbunden. Das Abstract enthält keine absoluten Werte, Fallzahlen, Konfidenzintervalle oder Signifikanzniveaus der einbezogenen Studien; diese Informationen sind im verfügbaren Material nicht enthalten.Ein weiteres zusammengefasstes Ergebnis betrifft die Leber: GSK-3-Inhibitoren waren mit einer Verringerung der hepatischen Glukoseproduktion assoziiert, wahrscheinlich durch eine geringere Expression von Genen, die an der Glukoneogenese beteiligt sind, also der Produktion von Glukose aus nicht-kohlenhydratartigen Vorstufen. Die Verwendung von „wahrscheinlich“ weist darauf hin, dass dieser Mechanismus im Abstract als Interpretation und nicht als vollständiger Nachweis

der Kausalkette dargestellt wird.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass GSK-3 als Bremse der Insulinantwort fungieren kann. Wenn Insulin ordnungsgemäß funktioniert, reduziert der IRS-1–PI3K–AKT-Signalweg (eine Abfolge von Proteinen, die das Insulinsignal überträgt) die Aktivität von GSK-3. Wenn diese Bremse nicht effektiv betätigt wird, kann GSK-3 dazu beitragen, den Muskel in einem Zustand zu halten, der weniger empfindlich auf Insulin reagiert.Die in der analysierten Publikation dokumentierte Phase der Darstellung lautet: GSK-3-Hyperaktivität im insulinresistenten Muskel verringerte Effizienz der Signalübertragung nach dem Insulinrezeptor verminderte GLUT4-Translokation und geringerer Glukosetransport. Die Referenz allein belegt zwar nicht jeden im Buchabschnitt beschriebenen Schritt, insbesondere nicht die direkte Phosphorylierung von IRS-1 oder die Auswirkungen auf spezifische Organkomplikationen. Sie stützt jedoch die Synthese, dass GSK-3 ein negativer Regulator der Insulinantwort im Muskel ist und dass seine Hemmung in experimentellen Modellen bestimmte Stoffwechselergebnisse verbessern kann.Der wichtigste Punkt für den Leser ist die Unterscheidung zwischen dem Mechanismus und der Therapie. Ein Enzym kann an einer Krankheit beteiligt sein, ohne automatisch ein nützliches und sicheres pharmakologisches Ziel zu sein. Die Wirkungen von GSK-3-Inhibitoren hängen nämlich vom Gewebe, dem Modell der Insulinresistenz und der Selektivität des verwendeten Moleküls ab.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Die molekulare Grundlage für den IRS-1-Signalweg wurde unabhängig von Eldar-Finkelman und Krebs dokumentiert. In biochemischen Experimenten sowie in Ovarialzellen von Hamstern, die den Insulinrezeptor und IRS-1 exprimierten, phosphorylierte GSK-3 das IRS-1 an Serinresten; diese Modifikation verringerte die nachfolgende Phosphorylierung von IRS-1 durch den Insulinrezeptor und schwächte das Signal ab. Die Autoren beobachteten zudem, dass das auf diese Weise modifizierte IRS-1 die Tyrosinkinase-Aktivität des Rezeptors in vitro hemmen konnte. Dies bestätigt direkt den molekularen Signalweg GSK-3 IRS-1 verringerte Insulinsignalisierung, doch das Zellmodell allein beweist nicht, dass derselbe Mechanismus die menschliche Insulinresistenz erklärt [1].Eine Bestätigung beim Menschen stammt aus Biopsien des Musculus vastus lateralis, die bei Personen mit Typ-2-Diabetes sowie bei nicht-diabetischen Kontrollpersonen entnommen wurden. Im Muskel von Menschen mit Diabetes waren die Proteine GSK-3a und GSK-3b um etwa 30 % höher als bei schlanken und nicht-diabetischen adipösen Kontrollpersonen, während die gesamte GSK-3-Aktivität etwa doppelt so hoch war. Eine größere Menge an GSK-3 war mit einer geringeren insulin-stimulierten Glukoseaufnahme und einer geringeren Aktivität der Glykogensynthase assoziiert. Es handelt sich hierbei um eine beobachtende Assoziation; sie belegt daher nicht, dass GSK-3 die alleinige Ursache für den Stoffwechseldefekt ist, bestätigt jedoch die im Buch beschriebene Richtung der Beziehung im menschlichen Gewebe [2].Bei Zucker Diabetic Fatty-Ratten, einem Modell für Adipositas mit Typ-2-Diabetes, testeten Henriksen und Kollegen selektive GSK-3-Inhibitoren im isolierten Muskel sowie nach oraler Verabreichung. Im Muskel steigerte der Inhibitor CT-98014 die Aktivität der Glykogensynthase im Musculus epitrochlearis um 49 % und im Musculus soleus um 50 %. Zudem erhöhte er den insulin-stimulierten Glukosetransport sowohl bei submaximalen als auch bei maximalen Konzentrationen, mit Zuwächsen von 24 % bis 43 %, je nach Muskeltyp und Insulinkonzentration; der Effekt ging mit einer stärkeren Präsenz von GLUT4 auf der Zelloberfläche einher. Nach oraler Behandlung waren während des oralen Glukosetoleranztests die Glukose- und Insulinantworten um 26 % bzw. 34 % reduziert. Diese experimentellen Daten bestätigen den Teil der Kette GSK-3 GLUT4 erhöhte Glukoseaufnahme, bleiben jedoch Daten aus dem Rattenmodell und stellen keinen therapeutischen Beweis beim Menschen dar [3].Zusammengenommen bilden diese Forschungsergebnisse eine kohärente Kette: Eine molekulare Modifikation von IRS-1 kann das Insulinsignal abschwächen; im menschlichen Muskel bei Diabetes ist GSK-3 reichlicher vorhanden und aktiver; bei insulinresistenten Ratten steigert dessen

Hemmung den Glukosetransport und die Verfügbarkeit von GLUT4. Die Konvergenz ist biologisch fundiert, aber die umfassendsten kausalen Beweise sind experimenteller und nicht klinischer Natur.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein relevantes, aber nicht direkt übertragbares Ergebnis stammt von Wistar-Ratten, die 12 Tage lang mit Dexamethason behandelt wurden, einem Glukokortikoid, das eine Insulinresistenz induziert. In diesem Modell erhöhte der selektive GSK-3-Inhibitor CHIR-637 die fraktionelle Aktivität der Glykogensynthase im Musculus soleus, stellte jedoch die insulininduzierte Glukoseaufnahme nicht wieder her. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass die Blockade von GSK-3 einen Zweig der Insulinantwort, nämlich die Glykogensynthese, verbessern kann, ohne notwendigerweise den Glukosetransport zu korrigieren [4].Dieser Befund widerspricht nicht der Existenz des GSK-3–IRS-1-Mechanismus, schränkt jedoch die Möglichkeit ein, die bei Zucker-Diabetic-Fatty-Ratten beobachteten Effekte automatisch auf alle Formen der Insulinresistenz zu verallgemeinern. Der Unterschied könnte von der Ursache der Insulinresistenz, dem Muskeltyp, der verwendeten Verbindung, der Dauer der Behandlung oder zusätzlichen durch Glukokortikoide induzierten Veränderungen abhängen. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für die molekulare Beziehung zwischen GSK-3 und IRS-1 hinreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Überprüfung der einzelnen Schritte der Darstellung herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Narrative Übersichtsarbeit	Frühere Studien an menschlichen Muskeln, Tiermodellen und Zellen	Fasst zusammen, dass eine Hyperaktivität von GSK-3 mit muskulärer Insulinresistenz assoziiert ist und dass deren Hemmung den Glukosetransport sowie die Aktivität der Glykogensynthase verbessern kann.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[1]	Zellulär und biochemisch	Rekombinante Proteine und CHO-Zellen mit Insulinrezeptor und IRS-1	Die Phosphorylierung von IRS-1 durch GSK-3 reduziert die insulininduzierte Phosphorylierung von IRS-1 und schwächt das Signal ab.	direkte Bestätigung	moderat

[2]	Beobachtungsstudie mit Muskelbiopsien	Personen mit Typ-2-Diabetes und nicht-diabetische Kontrollgruppe	Bei Typ-2-Diabetes ist die muskuläre GSK-3 erhöht und steht in umgekehrter Korrelation zur insulininduzierten Glukoseaufnahme.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Experimentelle Tierstudie	Zucker Diabetic Fatty-Ratten und isolierte Muskeln	Die Hemmung von GSK-3 erhöht GLUT4 an der Membran, den insulininduzierten Glukosetransport und die Aktivität der Glykogensynthase.	direkte Bestätigung	moderat
[4]	Experimentelle Tierstudie	Muskeln von Wistar-Ratten mit Dexamethason-induzierter Insulinresistenz	Die Hemmung von GSK-3 erhöht die Aktivität der Glykogensynthase, stellt jedoch die insulininduzierte Glukoseaufnahme nicht wieder her.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation stützt konsistent die Rolle von GSK-3 als negativer Regulator der Insulinsensitivität, insbesondere im Skelettmuskel. Unabhängige Nachweise bestätigen, dass GSK-3 IRS-1 modifizieren kann, dass eine erhöhte Aktivität von GSK-3 mit einer geringeren Insulinantwort im menschlichen Muskel bei Typ-2-Diabetes assoziiert ist und dass die Hemmung von GSK-3 den Glukosetransport in bestimmten Tiermodellen verbessert.Die Argumentation ist auf mechanistischer Ebene gut belegt. Es bleibt jedoch notwendig, zwischen der Wiederherstellung bestimmter zellulärer Signale und einem nachgewiesenen therapeutischen Nutzen zu unterscheiden: Ein Tiermodell für Glukokortikoid-induzierte Insulinresistenz zeigte keine Wiederherstellung der Glukoseaufnahme. Daher sind kontrollierte klinische Validierungen mit selektiven und sicheren Molekülen erforderlich, bevor die Hemmung von GSK-3 als etablierte therapeutische Strategie betrachtet werden kann.

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] **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

[3] **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

[4] **Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor**
Ruzzin et al., 2005
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-005-1886-0