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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

# Hemmung von GSK-3 und Verbesserung der Insulinsignalisierung bei prädiabetischen, insulinresistenten Ratten

**M. Moscati**[1]

1 Italy

## 1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob eine akute Blockade von GSK-3 (Glykogensynthase-Kinase-3, ein Enzym, das bestimmte Stoffwechselsignale bremsen kann) die Insulinwirkung in den Muskeln von fettleibigen, prädiabetischen Zucker-Ratten verbessert, einem Tiermodell für Insulinresistenz. In isolierten Muskeln steigerte der selektive Inhibitor CT118637 die Insulinantwort beim Glukosetransport sowie den Signalweg, an dem IRS-1, PI3K und AKT beteiligt sind. Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract, das zudem am Ende unvollständig ist; zahlreiche quantitative Details werden daher nicht aufgeführt.In der Darstellung von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Aussage bei, dass eine Überaktivität von GSK-3 vor allem die post-rezeptoralen Ereignisse des Insulinsignals im Skelettmuskel beeinträchtigt. Unabhängige Zellexperimente bestätigen, dass GSK-3 IRS-1 auf inhibitorische Weise verändern kann, während Studien an menschlichen Muskelzellen eine Verbesserung der Stoffwechselantwort nach der Hemmung des Enzyms belegen. Genetische Mausmodelle deuten jedoch darauf hin, dass eine Verhinderung der normalen insulinvermittelten Inaktivierung von GSK-3 nicht zwangsläufig zu Diabetes oder Glukoseintoleranz führt. Die Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer Natur und entspricht nicht einem klinischen Nachweis beim Menschen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24447221

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 die selektive Hemmung von GSK-3 die Fähigkeit von Insulin verbessern könnte, Glukose in insulinresistenten Skelettmuskel einzuschleusen, und vor allem, über welche Schritte der zellulären Signalübertragung dies geschieht. Die Autoren untersuchten die Hypothese, dass eine übermäßige GSK-3-Aktivität die Effizienz des Insulinwegs nach dem Rezeptor verringert, d. h. bei den Signalen, die von IRS-1 (Insulinrezeptor-Substrat, Adapterprotein), PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase, Enzym, das das Signal weiterleitet) und AKT (Protein, das metabolische Reaktionen koordiniert) übertragen werden.Der Bezug zu Abschnitt 4.13 ist spezifisch: Die in dem Artikel untersuchte Forschung belegt nicht die gesamte biologische Geschichte von GSK-3b und stellt auch keine therapeutischen Wirkungen beim Menschen fest. Sie dokumentiert stattdessen einen Teil der im Buch beschriebenen Kette: Wenn GSK-3 im insulinresistenten Muskel gehemmt wird, nehmen die von IRS-1 abhängigen Signale und die durch Insulin induzierte Glukoseantwort zu. Da es sich um isolierte Rattenmuskeln handelt, die in vitro behandelt wurden, kann die Arbeit zwar einen zellulär-muskulären Mechanismus stützen, jedoch keine klinischen Vorteile oder die Sicherheit einer GSK-3-Hemmung beim Menschen belegen.

## 3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Bei der Studie handelt es sich um eine experimentelle Untersuchung, die *in vitro* an isolierten Skelettmuskeln von weiblichen, fettleibigen Zucker-Ratten durchgeführt wurde, die von den Autoren als insulinresistent und prädiabetisch beschrieben werden. Analysiert wurden der Soleus-Muskel (Typ I), der reich an oxidativen Fasern ist, sowie der Musculus epitrochlearis (Typ IIb), der andere metabolische Eigenschaften aufweist.Die Gewebeproben wurden in Abwesenheit oder Anwesenheit von CT118637, einem kleinen, selektiven GSK-3-Inhibitor, in einer Konzentration von 1 Mikromol inkubiert. Die angegebene Selektivität für die Isoformen GSK-3a und GSK-3b war hoch, mit einer Inhibitionskonstante von unter 10 Nanomol. Anschließend wurde eine maximale Insulinstimulation von 5 mU/ml angewendet. Die Autoren maßen den Glukosetransport, die Aktivität der Glykogensynthase sowie einige Signalwege: die Tyrosin-Phosphorylierung des Insulinrezeptors und von IRS-1, die Assoziation von IRS-1 mit der p85-Untereinheit der PI3K, die Phosphorylierung von AKT sowie die Phosphorylierung von GSK-3.Die Anzahl der Tiere, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Haltungsdauer, die Details der statistischen Analysen sowie die vollständigen Signifikanzwerte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt. Ebenso wenig ist im verfügbaren Material eine direkte Messung der Translokation von GLUT4 (dem Transporter, der Glukose in die Muskelfaser befördert) zur Membran enthalten.

## 4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt: Die Blockierung von GSK-3 machte den insulinresistenten Muskel wieder empfänglicher für Insulin. Im vorliegenden Abstract steigerte die Hemmung durch CT118637 die insulininduzierte Glukoseaufnahme sowie die Aktivität der Glykogensynthase, jenes Enzyms, das dazu beiträgt, Glukose in Form von Glykogen zu speichern.Der für den Buchabschnitt relevante Effekt trat unterhalb des Insulinrezeptors auf. Der Inhibitor erhöhte die Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 – eine Modifikation, die normalerweise mit der Signalübertragung assoziiert ist – und verstärkte die Bindung zwischen IRS-1 und der p85-Untereinheit der PI3K. Zudem nahmen die Phosphorylierung von AKT sowie die insulininduzierte Phosphorylierung von GSK-3b zu. Im Gegensatz dazu weist das Abstract darauf hin, dass keine direkte Verbesserung der Phosphorylierung des Insulinrezeptors stattfand.Diese Richtung der Ergebnisse ist von Bedeutung: Der Eingriff scheint nicht durch eine Aktivierung des Rezeptors selbst gewirkt zu haben, sondern durch die Wiederherstellung eines Teils der Signalübertragung, die dem Rezeptor nachgeschaltet ist. Das vorliegende Abstract bricht nach dem Hinweis auf die anfängliche statistische Signifikanz ab; die vollständigen numerischen Unterschiede, die P-Werte für die einzelnen Vergleiche sowie der quantitative Vergleich zwischen den beiden Muskeltypen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

## 5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass GSK-3 als Bremse für die Insulinantwort im bereits insulinresistenten Muskel fungieren kann. Wenn diese Bremse gelöst wird, kann IRS-1 wieder leichter an PI3K binden; von dort aus kann das Signal AKT erreichen und die Glukoseverwertung fördern. Im untersuchten Modell steht der Anstieg des Glukosetransports im Einklang mit dieser Wiederherstellung der Signalkette.Der durch die Publikation direkt belegte Zusammenhang lautet daher: akute pharmakologische Hemmung von GSK-3 verbesserte Funktionalität von IRS-1 in Verbindung mit PI3K und stärkere Aktivierung von AKT erhöhte Insulinantwort beim Glukosetransport im Rattenmuskel. Das Fehlen eines direkten Effekts auf den Insulinrezeptor stützt die Aussage des Buches bezüglich der Vorherrschaft post-rezeptoraler Ereignisse.Diese Interpretation beweist weder, dass GSK-3 die einzige Ursache für Insulinresistenz ist, noch dass die Hemmung von GSK-3 in jedem Gewebe oder im menschlichen Organismus denselben Effekt erzielt. Zudem erfüllt GSK-3 zahlreiche zelluläre Funktionen; eine Verringerung seiner Aktivität kann Konsequenzen nach sich ziehen, die in einem akuten Experiment an isoliertem Muskelgewebe nicht beurteilt werden können.

## 6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine Bestätigung für den molekularen Signalweg stromaufwärts stammt aus einer unabhängigen Zellstudie, die IRS-1 als Zielmolekül von GSK-3 identifizierte. In Hamsterzellen, die den Insulinrezeptor exprimierten, führte der Austausch der Serinreste 332 und 336 von IRS-1 gegen Alanin – wodurch die GSK-3-vermittelte Phosphorylierung verhindert wurde – zu einer stärkeren Insulin-induzierten Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 und einer höheren AKT-Aktivierung im Vergleich zu unverändertem IRS-1. Lithium, ein nicht-selektiver GSK-3-Hemmer, reduzierte die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 332; die Überexpression von GSK-3 hingegen erhöhte sie. Die Studie stützt somit den Signalweg GSK-3-Aktivierung inhibitorische Modifikation von IRS-1 verringerte Insulin-Signalübertragung, bleibt jedoch ein Experiment an manipulierten Zellen und misst keine Insulinresistenz beim Menschen [1].Eine zweite Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen GSK-3 und dem Glukosestoffwechsel in kultivierten menschlichen Muskelzellen. Die pharmakologische Hemmung von GSK-3 steigerte rasch die Aktivität der Glykogensynthase; nach längerer Behandlung erhöhte sie sowohl den basalen als auch den Insulin-stimulierten Glukosetransport. Der Anstieg des Insulin-stimulierten Transports ging mit einer etwa 3,5-fachen Zunahme der IRS-1-Menge einher, während die maximale Insulin-induzierte AKT-Phosphorylierung unverändert blieb. Dieser Befund bestätigt, dass die Hemmung von GSK-3 bestimmte Stoffwechselergebnisse in menschlichen Muskelzellen verbessern kann, zeigt aber auch, dass nicht alle Knotenpunkte des IRS-1–AKT-Signalwegs unter denselben experimentellen Bedingungen auf die gleiche Weise reagieren [2].Insgesamt bilden die beiden unabhängigen Publikationen eine konvergente Kette mit der ursprünglichen Studie: GSK-3 kann IRS-1 in einer Weise modifizieren, die der Signalübertragung abträglich ist, und seine Hemmung kann die metabolische Reaktion des Muskels verbessern. Die Bestätigung am Menschen beschränkt sich jedoch auf kultivierte Zellen und nicht auf klinische Studien an Patienten mit Insulinresistenz.

## 7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Ein wichtiger Kontext ergibt sich aus genetisch veränderten Mäusen, bei denen GSK-3a und/oder GSK-3b nicht durch die normalerweise von AKT induzierte Phosphorylierung inaktiviert werden konnten. Im Muskel dieser Tiere konnte Insulin die mutierten Formen von GSK-3 nicht hemmen und stimulierte die Glykogensynthase nicht wie bei den Kontrolltieren. Dennoch wiesen die Einzel- und Doppel-Knock-in-Mäuse normale Glukose- und Insulinwerte im Blut auf und zeigten nach 20 Wochen keine Glukoseintoleranz [3].Dieses Ergebnis widerspricht nicht direkt der Beobachtung, dass eine akute Hemmung von GSK-3 die Insulinsignale im Rattenmuskel verbessert. Es relativiert jedoch die Vorstellung, dass allein die fehlende Inaktivierung von GSK-3 ausreicht, um im gesamten Organismus Diabetes zu verursachen. Die Autoren wiesen auf mögliche Kompensationsmechanismen während der Entwicklung, in der Leber oder in anderen Geweben

hin. Die Beziehung zwischen GSK-3 und IRS-1 bleibt daher abhängig vom Modell, der betrachteten Isoform, der Dauer der Veränderung und dem untersuchten Gewebe.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Beweisprüfung ist, und den unabhängigen Studien, die zur Bewertung desselben narrativen Abschnitts herangezogen wurden.

### Quadro comparativo

| Referenz | Studientyp | Population oder Modell | Hauptergebnis | Richtung der Evidenz | Stärke der Evidenz |
|---|---|---|---|---|---|
| Originalstudie | Tierversuch, isolierte Muskeln in vitro | Soleus- und Epitrochlearis-Muskeln von prädiabetischen, fettleibigen weiblichen Zucker-Ratten | Die akute Hemmung von GSK-3 steigerte die post-rezeptorale Insulinsignalisierung und den Glukosetransport. | direkte Bestätigung | moderat |
| [1] | Zellulär und molekular | Hamsterzellen mit experimentell exprimiertem Insulinrezeptor und IRS-1 | Die Verhinderung der GSK-3-vermittelten Phosphorylierung von IRS-1 steigerte die Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 und die Aktivierung von AKT. | direkte Bestätigung | moderat |
| [2] | Zellulär | Kultivierte menschliche Skelettmuskelzellen | Die Hemmung von GSK-3 steigerte den Glukosetransport und die Menge an IRS-1 nach längerer Exposition. | indirekte Bestätigung | moderat |
| [3] | Genetisches Tiermodell | Knock-in-Mäuse mit GSK-3, das resistent gegen insulininduzierte Inaktivierung ist | Die ausbleibende Inaktivierung von GSK-3 beeinträchtigte die muskuläre Aktivierung der Glykogensynthase, ohne eine Glukoseintoleranz zu verursachen. | widersprüchliche Evidenz | moderat |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt spezifisch die Annahme, dass GSK-3 im insulinresistenten Skelettmuskel von prädiabetischen Ratten vor allem als negativer Regulator der Insulin-Signalübertragung nach dem Rezeptor fungiert. Die akute Hemmung des Enzyms steigerte die mit IRS-1, PI3K und AKT assoziierten Signale und verbesserte den Glukosetransport.Dieser Zusammenhang wird auf mechanistischer Ebene durch Studien bestätigt, die IRS-1 als inhibitorisches Zielmolekül von GSK-3 identifizieren, sowie durch Ergebnisse an menschlichen Muskelzellen. Das Gesamtbild beweist jedoch nicht, dass GSK-3 der einzige bestimmende Faktor für Insulinresistenz ist, noch dass seine Hemmung eine nachgewiesene Behandlung beim Menschen darstellt. Angesichts der Unterschiede zwischen Geweben, Enzymisoformen und experimentellen Modellen sind klinische Validierungen erforderlich.

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] **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

[2] **Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 Improves Insulin Action and Glucose Metabolism in Human Skeletal Muscle**
Nikoulina et al., 2002
*Diabetes*
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2190

[3] **Role that phosphorylation of GSK3 plays in insulin and Wnt signalling defined by knockin analysis**
McManus et al., 2005
*The EMBO Journal*
DOI: https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600633