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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Modulation der muskulären Insulinresistenz durch selektive GSK-3-Hemmung bei adipösen diabetischen Zucker-Ratten – Überprüfung der Nachweise

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob die selektive pharmakologische Hemmung von GSK-3, einem Enzym, das bestimmte Insulinsignale hemmen kann, die Glukoseverwertung im Muskel von Zucker Diabetic Fatty-Ratten, einem Tiermodell für Typ-2-Diabetes, verbessert. In isolierten Muskeln erhöhten die Inhibitoren den insulininduzierten Glukosetransport; nach einer akuten oralen Behandlung reduzierten sie die Glukose- und Insulinreaktionen bei einem oralen Glukosetoleranztest.Im Abschnitt 4.13 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Studie zu der Darstellung bei, dass eine Überaktivität von GSK-3 an der Störung der Insulinsignalkette nach dem Rezeptor beteiligt sein kann. Das verfügbare Material dokumentiert direkt die funktionelle Verbesserung des Glukosetransports und den Anstieg von GLUT4 in der Membran, berichtet jedoch nicht über Messungen von IRS-1, PI3K oder AKT. Unabhängige Studien stützen die Annahme, dass GSK-3 IRS-1 phosphorylieren kann und dass seine Hemmung IRS-1-abhängige Signale im Muskel insulinresistenter Nagetiere verbessert. Uneinheitliche Ergebnisse in anderen Tierexperimenten mahnen zur Vorsicht: Die Bestätigung ist vor allem mechanistischer und präklinischer Natur, nicht klinisch am Menschen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366883

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 selektive Blockade von GSK-3 (Glykogensynthase-Kinase 3, ein Enzym, das die Glykogensynthese begrenzen und das Insulinsignal modulieren kann) die Insulinwirkung im insulinresistenten Skelettmuskel verbessern könnte. Die Hypothese war, dass eine übermäßige GSK-3-Aktivität zur verringerten Fähigkeit des Muskels beiträgt, Glukose aufzunehmen, wenn das Insulinsignal eintrifft.Die Untersuchung ist für Abschnitt 4.13 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie an einem Tiermodell für Diabetes überprüft, ob die Hemmung von GSK-3 eine funktionelle Konsequenz der post-rezeptoriellen Insulinsignalkette verbessert: die Glukoseaufnahme in den Muskel. Die Studie kann jedoch nicht belegen, dass GSK-3 notwendigerweise über IRS-1 (Insulinrezeptor-Substrat-1, ein Adapterprotein, das das Signal vom Insulinrezeptor weiterleitet) wirkt, da im verfügbaren Abstract keine Messungen zur Phosphorylierung von IRS-1, PI3K oder AKT aufgeführt sind.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Es wurde ein experimentelles Tiermodell verwendet: Zucker-Diabetic-Fatty-Ratten, die im Abstract als insulinresistent beschrieben werden. Es wurden zwei isolierte Skelettmuskeln untersucht: der Musculus epitrochlearis, der überwiegend aus Typ-IIb-Fasern besteht, und der Musculus soleus, der überwiegend aus Typ-I-Fasern besteht. Die Anzahl der Tiere, das Geschlecht, das Alter, die Einschlusskriterien und der Versuchszeitraum sind im verfügbaren Material nicht angegeben.In den isolierten Muskelpräparaten inkubierten die Autoren das Gewebe mit CT-98014, einem selektiven GSK-3-Inhibitor, und verglichen die Aktivität der Glykogensynthase sowie die Aufnahme von 2-Desoxyglukose, einem Molekül, das zur Abschätzung des Glukosetransports in Zellen verwendet wird. Zudem bewerteten sie die Menge an GLUT4 auf der Zelloberfläche; GLUT4 ist der Transporter, der es der Glukose ermöglicht, als Reaktion auf Insulin in die Muskelfasern einzudringen. Auch Lithium, das GSK-3 hemmen kann, aber weitere biologische Wirkungen aufweist, wurde untersucht.In einem zweiten Experiment erhielten die Ratten oral CT-98023, einen weiteren selektiven GSK-3-Inhibitor, in einer Dosis von 30 mg/kg zweimal täglich. Anschließend wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt, bei dem beobachtet wird, wie sich der Blutzuckerspiegel und der Insulinspiegel nach der Glukoseaufnahme verändern. Einzelheiten zu den statistischen Analysen, der Randomisierung und einer möglichen Verblindung der Untersucher sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

In den Muskeln von Zucker Diabetic Fatty-Ratten steigerte CT-98014 die Aktivität der Glykogensynthase im Musculus epitrochlearis um 49 % und im Musculus soleus um 50 %, bei einem $P < 0,05$. Einfach ausgedrückt: Die Behandlung aktivierte das Enzym, das die Speicherung von Glukose in Form von Glykogen fördert. Der Inhibitor veränderte nicht die basale Glukoseaufnahme, also den Glukoseeinstrom ohne Zugabe von Insulin.Das für die Darstellung im Buch relevanteste Ergebnis ist, dass CT-98014 den insulininduzierten Glukosetransport steigerte. Im Musculus epitrochlearis betrug der Anstieg 37 % bei submaximaler Insulinkonzentration und 24 % bei maximaler Insulinkonzentration; im Musculus soleus lag er bei 43 % bzw. 26 %. Diese Zunahmen waren mit einer stärkeren Präsenz von GLUT4 an der Zelloberfläche verbunden. Das Ergebnis zeigt somit, dass die Hemmung von GSK-3 im isolierten Muskel dieser Ratten die Reaktion auf das Insulinsignal sowie die Verfügbarkeit des für den Glukoseeintritt notwendigen Transporters verbesserte.Nach zwei oralen Dosen von CT-98023 sanken die Glukose- und Insulinwerte während des oralen Glukosetoleranztests um 26 % bzw. 34 % im Vergleich zu den unbehandelten Tieren. Dreißig Minuten nach der letzten Dosis war der insulininduzierte Glukosetransport im Musculus epitrochlearis um 57 % und im Musculus soleus um 43 % erhöht. Zwei Stunden nach der letzten Dosis war der Anstieg nur noch im Musculus soleus signifikant und betrug 26 %.Das Abstract enthält keine absoluten Werte, Fallzahlen, Konfidenzintervalle oder Ergebnisse zur Phosphorylierung von IRS-1, zur Aktivierung von PI3K oder zur Phosphorylierung von AKT. Daher können diese spezifischen molekularen Schritte auf Basis des

verfügbaren Materials nicht direkt der analysierten Studie zugeschrieben werden.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass GSK-3 nicht nur mit der Glykogenproduktion in Verbindung zu stehen scheint: Im untersuchten Modell steigerte die Hemmung von GSK-3 das Ansprechen des Muskels auf Insulin und förderte das Auftreten von GLUT4 an der Zellmembran. In der Praxis nahm der behandelte Muskel bei Anwesenheit von Insulin mehr Glukose auf als der unbehandelte Muskel.Der in der Publikation dokumentierte Teil der Signalkette lautet daher: Hemmung von GSK-3 verstärkte Insulinwirkung auf den muskulären Glukosetransport mehr GLUT4 an der Zelloberfläche. Dies steht im Einklang mit der Annahme, dass eine erhöhte GSK-3-Aktivität zu einem post-rezeptoriellen Defekt beiträgt, also einem Defekt, der nach dem Insulinrezeptor angesiedelt ist.Die Interpretation, dass die Verbesserung spezifisch von der Wiederherstellung der Phosphorylierung von IRS-1 und der anschließenden Reaktivierung von PI3K-AKT abhängt, ist im Kontext der gesamten Literatur plausibel, wird jedoch im Abstract der Originalstudie nicht als Messergebnis aufgeführt. Zudem stammen die Ergebnisse von Ratten und isolierten Muskeln: Sie belegen nicht, dass ein GSK-3-Hemmer wirksam oder sicher ist, um Insulinresistenz bei Menschen vorzubeugen oder zu behandeln.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine Bestätigung für den molekularen Signalweg stromaufwärts stammt aus biochemischen und zellulären Experimenten von Eldar-Finkelman und Krebs. Die Autoren zeigten, dass GSK-3 IRS-1 an Serin- und Threoninresten phosphorylieren kann. Diese Modifikation verringerte die nachfolgende Phosphorylierung von IRS-1 durch den Insulinrezeptor; in Zellen mit erhöhter GSK-3-Expression war auch die durch Insulin induzierte Phosphorylierung des Rezeptors reduziert. Die Studie stützt daher den Signalweg: GSK-3-Aktivierung geringere Effizienz von IRS-1 Abschwächung des Insulinsignals [1]. Es handelt sich hierbei jedoch primär um einen zellulären Nachweis und nicht um einen Beweis am Menschen.Eine funktionelle Validierung in einem anderen Tiermodell wurde an prädiabetischen, fettleibigen Zucker-Ratten erzielt, die zehn Tage lang mit CT118637, einem selektiven GSK-3-Inhibitor, behandelt wurden. Im Vergleich zu den mit einem Vehikel behandelten Kontrolltieren zeigten die Tiere eine um 18 % reduzierte glykämische Reaktion beim oralen Test, eine um 28 % erhöhte Insulinsensitivität des gesamten Organismus sowie eine stärkere Reaktion des muskulären Glukosetransports auf Insulin, die zwischen 32 % und 60 % lag. Im Musculus plantaris stieg die Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1, bezogen auf das Nüchtern-Plasmainsulin, um 50 % und die mit IRS-1 assoziierte PI3K-Aktivität um 79 % [2]. Diese Studie bestätigt direkter als die zuvor analysierte Publikation den Zusammenhang zwischen der Hemmung von GSK-3, der Verbesserung der IRS-1-Funktion und einer stärkeren Insulinwirkung im Muskel. Es bleibt jedoch eine Studie an Nagetieren mit einer spezifischen pharmakologischen Verbindung und einem genetischen Adipositas-Modell, keine klinische Studie.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Ein teilweise widersprüchliches Ergebnis ergab sich aus einer Studie, die ebenfalls an Zucker-Diabetic-Fatty-Ratten durchgeführt wurde. Nach der Behandlung mit GSK-3-Inhibitoren verbesserte sich der orale Glukosetoleranztest und der Nüchternblutzuckerspiegel sank. Während des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamps – einem experimentellen Verfahren zur Messung des Glukosestoffwechsels unter standardisierten Insulinbedingungen – wurde jedoch kein signifikanter Anstieg der muskulären Glukoseaufnahme oder der Glykogensynthese im Muskel beobachtet. Die allgemeine Verbesserung wurde vor allem auf eine gesteigerte Glykogensynthese in der Leber zurückgeführt [3].Dieser Unterschied entkräftet die Ergebnisse der analysierten Studie nicht, weist jedoch darauf hin, dass die Auswirkungen der GSK-3-Hemmung von der verwendeten Verbindung, der Dauer der Behandlung, dem untersuchten Muskel, dem Schweregrad des Diabetes und der Methode zur Bewertung des Glukosestoffwechsels abhängen können. Zudem schließt das Ausbleiben eines Anstiegs der muskulären Aufnahme im Clamp-Verfahren nicht aus, dass es in spezifischen

Muskelpräparaten zu lokalen Verbesserungen der Insulinsignalkette kommen kann. Es wurden keine weiteren direkt widersprüchlichen Erkenntnisse von ausreichender Relevanz identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Überprüfung ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bestätigung oder Abgrenzung der Darstellung im Buchkapitel herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Tierstudie, isolierte Muskeln und akute orale Behandlung	Zucker Diabetic Fatty-Ratten; Soleus- und Epitrochlearis-Muskeln	Die Hemmung von GSK-3 steigerte den insulininduzierten Glukosetransport und GLUT4 in der Membran.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und biochemisch	Gereinigtes IRS-1 und CHO-Zellen mit Insulinrezeptor und IRS-1	GSK-3 phosphorylierte IRS-1 und reduzierte die Insulin-Phosphorylierung von IRS-1 und dem Rezeptor.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tierstudie, chronische pharmakologische Behandlung	Prädiabetische fettleibige Zucker-Ratten	Die Hemmung von GSK-3 verbesserte die IRS-1/PI3K-Signalübertragung, die Insulinsensitivität und den muskulären	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Tierstudie, pharmakologische Behandlung und metabolischer Clamp	Zucker Diabetic Fatty-Ratten	Die Behandlung verbesserte die orale Glukosetoleranz, ohne die muskuläre Aufnahme im Clamp signifikant zu erhöhen.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie zeigt, dass die selektive Hemmung von GSK-3 die Insulinantwort des Muskels sowie den Glukosetransport bei Zucker-Diabetic-Fatty-Ratten steigern kann. Diese Daten stützen die Rolle von GSK-3 als negativer Regulator der post-rezeptoriellen Insulinwirkung.Unabhängige Belege machen die Kette, die die GSK-3-Aktivität mit einer verringerten IRS-1-Funktion und in der Folge mit einer geringeren muskulären Glukoseverwertung verbindet, plausibel und moderat gut gestützt. Die Bestätigung bleibt jedoch vorwiegend mechanistischer Natur und auf Tiermodelle beschränkt. Unterschiede zwischen den Studien deuten darauf hin, dass die metabolischen Effekte je nach experimentellem Modell und Behandlung zwischen Leber und Muskel variieren können. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf eine Therapie beim Menschen ist daher ohne weitere klinische Studien nicht möglich.

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] **Chronic selective glycogen synthase kinase-3 inhibition enhances glucose disposal and muscle insulin action in prediabetic obese Zucker rats**
Dokken et al., 2006
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00628.2005

[3] **Effects of a Novel Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitor on Insulin-Stimulated Glucose Metabolism in Zucker Diabetic Fatty (fa/fa) Rats**
Cline et al., 2002
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.2903