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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Inhibición de GSK-3 y mejora de la señalización insulínica en ratas prediabéticas insulinorresistentes

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si el bloqueo agudo de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3, una enzima que puede frenar ciertas señales metabólicas) mejora la acción de la insulina en el músculo de ratas Zucker obesas y prediabéticas, un modelo animal de insulinorresistencia. En músculos aislados, el inhibidor selectivo CT118637 aumentó la respuesta insulínica del transporte de glucosa y de la vía que involucra a IRS-1, PI3K y AKT. El material disponible es solo el resumen, el cual además está incompleto en su parte final; por lo tanto, no se incluyen numerosos detalles cuantitativos.En la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye al pasaje según el cual la hiperactividad de GSK-3 compromete sobre todo los eventos posreceptor de la señal insulínica en el músculo esquelético. Experimentos celulares independientes confirman que GSK-3 puede modificar IRS-1 en sentido inhibitorio, mientras que estudios en células musculares humanas respaldan una mejora de la respuesta metabólica tras la inhibición de la enzima. Sin embargo, los modelos genéticos murinos indican que impedir la normal inactivación insulínica de GSK-3 no determina necesariamente diabetes o intolerancia a la glucosa. La confirmación es, por tanto, principalmente mecanística y no equivale a una demostración clínica en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24447217

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la inhibición selectiva de GSK-3 podría mejorar la capacidad de la insulina para introducir glucosa en el músculo esquelético insulinorresistente y, sobre todo, a través de qué pasos de la señalización celular. Los autores evaluaron la hipótesis de que una actividad excesiva de GSK-3 reduce la eficiencia de la vía insulínica después del receptor, es decir, en las señales transmitidas por IRS-1 (sustrato del receptor de insulina, proteína adaptadora), PI3K (fosfatidilinositol-3-quinasa, enzima que propaga la señal) y AKT (proteína que coordina las respuestas metabólicas).La pertinencia con el apartado 4.13 es específica: la investigación objeto del artículo no demuestra toda la historia biológica de la GSK-3b, ni establece efectos terapéuticos en humanos. Documenta, en cambio, un segmento de la cadena descrita en el libro: cuando se inhibe GSK-3 en el músculo insulinorresistente, aumentan las señales dependientes de IRS-1 y la respuesta a la glucosa inducida por la insulina. Dado que se trata de músculos aislados de rata tratados in vitro, el trabajo puede respaldar un mecanismo celular-muscular, pero no demostrar beneficios clínicos ni la seguridad de inhibir GSK-3 en las personas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio es experimental y se llevó a cabo *in vitro* en músculos esqueléticos aislados de ratas Zucker hembras obesas, descritas por los autores como insulino-resistentes y prediabéticas. Se analizaron el músculo sóleo de tipo I, rico en fibras oxidativas, y el músculo epitroclear de tipo IIb, con características metabólicas diferentes.Los tejidos se incubaron en ausencia o presencia de CT118637, un pequeño inhibidor selectivo de GSK-3, a una concentración de 1 micromolar. La selectividad declarada era elevada para las isoformas GSK-3a y GSK-3b, con una constante de inhibición inferior a 10 nanomolares. Posteriormente, se aplicó una estimulación insulínica máxima de 5 mU/ml. Los autores midieron el transporte de glucosa, la actividad de la glucógeno sintasa y algunas señales: fosforilación en tirosina del receptor de insulina y de IRS-1, asociación de IRS-1 con la subunidad p85 de la PI3K, fosforilación de AKT y fosforilación de GSK-3.El número de animales, los criterios de inclusión y exclusión, el periodo de cría, los detalles de los análisis estadísticos y los valores completos de significación no se detallan en el material disponible. Tampoco se incluye en el material disponible una medición directa de la translocación de GLUT4 (transportador que introduce la glucosa en el interior de la fibra muscular) hacia la membrana.

4. RESULTADOS

En términos sencillos, bloquear la GSK-3 hizo que el músculo resistente a la insulina fuera más capaz de responder a la insulina. En el resumen disponible, la inhibición con CT118637 aumentó la estimulación insulínica del transporte de glucosa y de la actividad de la glucógeno sintasa, la enzima que contribuye a almacenar la glucosa en forma de glucógeno.El efecto relevante para el párrafo del libro se localizaba después del receptor de insulina. El inhibidor aumentó la fosforilación de IRS-1 en tirosina, una modificación normalmente asociada a la transmisión de la señal, y aumentó la asociación entre IRS-1 y la subunidad p85 de la PI3K. Asimismo, aumentaron la fosforilación de AKT y la de GSK-3b inducida por la insulina. Por el contrario, el resumen indica que no hubo una mejora directa de la fosforilación del receptor de insulina.Esta dirección de los resultados es importante: la intervención no parece haber actuado haciendo que el receptor fuera más activo, sino restableciendo una parte de la señalización situada corriente abajo del receptor. El resumen recibido se interrumpe tras la indicación de significación estadística inicial; las diferencias numéricas completas, los valores P para cada comparación y la comparación cuantitativa entre los dos tipos musculares no se detallan en el material disponible.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que la GSK-3 puede comportarse como un freno de la respuesta insulínica en el músculo que ya presenta resistencia a la insulina. Si este freno se reduce, la IRS-1 vuelve a conectarse más fácilmente a la PI3K; a partir de ahí, la señal puede llegar a la AKT y favorecer la utilización de la glucosa. En el modelo estudiado, el aumento del transporte de glucosa es coherente con esta recuperación de la cadena de señalización.El

segmento documentado directamente por la publicación es, por tanto: inhibición farmacológica aguda de la GSK-3 mayor funcionalidad de la IRS-1 asociada a la PI3K y mayor activación de la AKT aumento de la respuesta insulínica del transporte de glucosa en el músculo de rata. La ausencia de un efecto directo sobre el receptor de insulina hace coherente la afirmación del libro relativa a la prevalencia de eventos posreceptor.Esta interpretación no demuestra que la GSK-3 sea la única causa de la resistencia a la insulina, ni que la inhibición de la GSK-3 produzca el mismo efecto en todos los tejidos o en el organismo humano. Además, la GSK-3 posee muchas funciones celulares; reducir su actividad puede generar consecuencias que un experimento agudo en músculo aislado no puede evaluar.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación del paso molecular inicial proviene de un estudio celular independiente que identificó a IRS-1 como diana de GSK-3. En células de hámster que expresaban el receptor de insulina, la sustitución de las serinas 332 y 336 de IRS-1 por alanina, que impedía la fosforilación mediada por GSK-3, aumentó la fosforilación insulínica de IRS-1 en tirosina y la activación de AKT en comparación con IRS-1 no modificada. El litio, un inhibidor no selectivo de GSK-3, redujo la fosforilación de IRS-1 en la serina 332; por el contrario, la sobreexpresión de GSK-3 la aumentó. Por tanto, el estudio respalda la secuencia GSK-3 activa modificación inhibitoria de IRS-1 menor transmisión de la señal insulínica, pero sigue siendo un experimento en células modificadas genéticamente y no mide la resistencia a la insulina en personas [1].Un segundo estudio verificó la relación entre GSK-3 y el metabolismo de la glucosa en células musculares humanas cultivadas. La inhibición farmacológica de GSK-3 aumentó rápidamente la actividad de la glucógeno sintasa; tras un tratamiento prolongado, aumentó tanto el transporte basal como el estimulado por insulina. El aumento del transporte insulínico fue acompañado por un incremento de aproximadamente 3,5 veces en la cantidad de IRS-1, mientras que la fosforilación máxima de AKT inducida por la insulina no cambió. Esta evidencia confirma que la inhibición de GSK-3 puede mejorar algunos resultados metabólicos en células musculares humanas, pero también indica que no todos los nodos de la vía IRS-1–AKT responden de la misma manera y en las mismas condiciones experimentales [2].En conjunto, las dos publicaciones independientes construyen una cadena convergente con el estudio original: GSK-3 puede modificar IRS-1 de forma desfavorable para la transmisión de la señal, y su inhibición puede mejorar la respuesta metabólica del músculo. La confirmación en humanos, sin embargo, se limita a células cultivadas y no a ensayos clínicos en pacientes con resistencia a la insulina.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una evidencia de contexto importante proviene de ratones genéticamente modificados en los que GSK-3a y/o GSK-3b no podían ser inactivadas por la fosforilación normalmente inducida por AKT. En el músculo de estos animales, la insulina no lograba inhibir las formas mutadas de GSK-3 y no estimulaba la glucógeno sintasa como en los controles. A pesar de ello, los ratones con knock-in simple y doble mantuvieron niveles normales de glucosa e insulina circulantes y no presentaron intolerancia a la glucosa a las 20 semanas [3].Este resultado no contradice directamente la observación de que la inhibición aguda de GSK-3 mejora las señales insulínicas en el músculo de rata. Sin embargo, reduce la importancia de la idea de que la sola falta de inactivación de GSK-3 sea suficiente para causar diabetes en todo el organismo. Los autores señalaron posibles mecanismos de compensación del desarrollo, del hígado o de otros tejidos. Por lo tanto, la relación GSK-3–IRS-1 sigue dependiendo del modelo, de la isoforma considerada, de la duración de la alteración y del tejido analizado.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la Revisión de las pruebas de las investigaciones independientes utilizadas para evaluar el mismo pasaje narrativo.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, músculos aislados in vitro	Músculos sóleo y epitroclear de ratas Zucker obesas hembra prediabéticas	La inhibición aguda de GSK-3 aumentó la señalización insulínica posreceptor y el transporte de glucosa.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y molecular	Células de hámster con receptor insulínico e IRS-1 expresados experimentalmente	Impedir la fosforilación de IRS-1 mediada por GSK-3 aumentó la fosforilación de IRS-1 en tirosina y la activación de AKT.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular	Células musculares esqueléticas humanas cultivadas	La inhibición de GSK-3 aumentó el transporte de glucosa y la cantidad de IRS-1 tras una exposición prolongada.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Animal genético	Ratones knock-in con GSK-3 resistente a la inactivación inducida por insulina	La falta de inactivación de GSK-3 comprometió la activación muscular de la glucógeno sintasa sin causar intolerancia a la glucosa.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda específicamente la idea de que, en el músculo esquelético insulinorresistente de ratas prediabéticas, la GSK-3 actúa principalmente como un regulador negativo de la señalización de la insulina después del receptor. La inhibición aguda de la enzima aumentó las señales asociadas a IRS-1, PI3K y AKT, y mejoró el transporte de glucosa.La narrativa se confirma a nivel mecanístico mediante estudios que identifican a IRS-1 como un objetivo inhibitorio de la GSK-3 y por resultados en células musculares humanas. Sin embargo, el panorama no demuestra que la GSK-3 sea el único determinante de la insulinorresistencia ni que su inhibición constituya un tratamiento probado en humanos. Son necesarias validaciones clínicas, dadas las diferencias entre tejidos, isoformas de la enzima y modelos experimentales.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

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