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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 por parte de la glucógeno sintasa quinasa 3 compromete la acción de la insulina: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3, enzima que añade grupos fosfato a otras proteínas) puede reducir la eficiencia de la señal de insulina al actuar sobre IRS-1, una proteína que transmite la señal desde el receptor de insulina al interior de la célula. En experimentos de laboratorio y en células ováricas de hámster chino modificadas para producir IRS-1 y el receptor de insulina, el aumento de la actividad de GSK-3 incrementó la fosforilación en serina de IRS-1 y redujo la fosforilación inducida por la insulina de IRS-1 y del receptor.La investigación contribuye a la narrativa de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según la cual una actividad persistente de GSK-3 puede debilitar la señal de insulina a través de IRS-1. Estudios independientes en humanos muestran una asociación entre una mayor actividad muscular de GSK-3 y una menor utilización de glucosa; los estudios en ratas con resistencia a la insulina indican que la inhibición de la enzima mejora las señales posteriores a IRS-1 y el transporte de glucosa. Sin embargo, la demostración causal completa en humanos sigue siendo limitada.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24363482

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 GSK-3 podía interferir directamente con IRS-1, el principal adaptador inicial de la señal de la insulina. En condiciones normales, el receptor de insulina añade grupos fosfato a residuos específicos de tirosina de IRS-1; esta modificación permite a la célula transmitir el mensaje de la insulina hacia los sistemas que regulan el uso de la glucosa. Los autores plantearon la hipótesis de que la fosforilación de IRS-1 en serina o treonina por parte de la GSK-3 podría obstaculizar este proceso.La pertinencia con el párrafo 4.13 es precisa: la publicación documenta el segmento GSK-3 modificación de IRS-1 atenuación de la señalización del receptor de insulina. No evalúa directamente la obesidad, la diabetes tipo 2 o la sensibilidad a la insulina en el organismo humano. Además, en el material disponible, la GSK-3 se indica sin una demostración separada de la isoforma beta; la atribución específica a GSK-3b en el texto del libro es biológicamente coherente con la literatura posterior, pero no está demostrada de forma autónoma por el resumen disponible del estudio original.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio incluyó experimentos bioquímicos in vitro y células CHO, es decir, células de ovario de hámster chino cultivadas en laboratorio, en las cuales se expresaban IRS-1 y el receptor de insulina. Los autores evaluaron la capacidad de la GSK-3 para fosforilar IRS-1 y compararon la expresión de la forma normal de la enzima con la de un mutante S9A, descrito como no regulado.Las principales variables observadas fueron la fosforilación de IRS-1 en serina, la fosforilación de IRS-1 inducida por insulina en tirosina y la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina, es decir, la capacidad del receptor para iniciar la señal mediante fosforilación. La cantidad de experimentos, los criterios de inclusión, el número de réplicas biológicas, las concentraciones empleadas, los procedimientos analíticos detallados y los análisis estadísticos no se incluyen en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado central es que la GSK-3 fosforiló la IRS-1 in vitro. En términos sencillos, la enzima modificó la proteína que normalmente ayuda al receptor de insulina a transmitir su mensaje. Tras esta modificación, la IRS-1 se volvió capaz de inhibir la actividad tirosina-quinasa del receptor de insulina en los experimentos de laboratorio.En las células CHO que expresaban IRS-1 y el receptor de insulina, la expresión tanto de la GSK-3 normal como del mutante S9A aumentó la fosforilación en serina de la IRS-1. En las mismas condiciones, la fosforilación en tirosina de la IRS-1 y del receptor inducida por la insulina resultó marcadamente suprimida. El resumen no aporta porcentajes, valores P, intervalos de confianza, tamaños de muestra o medidas absolutas; por lo tanto, dichos datos no pueden añadirse.El dato más relevante para el libro es de carácter direccional: una mayor actividad o expresión experimental de GSK-3 se asocia a una menor activación del receptor de insulina y de la IRS-1 tras el estímulo insulínico. Esto demuestra un posible freno molecular a la señal, pero no prueba que el mismo mecanismo sea la causa predominante de la resistencia a la insulina en la obesidad o en la diabetes tipo 2.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que IRS-1 no es solo un paso pasivo de la vía insulínica: ciertas modificaciones químicas pueden transformarlo en un obstáculo para la propagación de la señal. La cadena propuesta es sencilla: cuando GSK-3 añade grupos fosfato en sitios reguladores de IRS-1, IRS-1 responde con menor eficacia al receptor y la señal de la insulina disminuye.Desde el punto de vista técnico, el estudio vincula la fosforilación de IRS-1 en serina o treonina con una reducción de la fosforilación en tirosina de IRS-1 y del receptor insulínico. La fosforilación en tirosina es, en este caso, la señal favorable para la transducción insulínica; su reducción indica una señal inicial menos eficiente. Por lo tanto, los autores propusieron que GSK-3 puede contribuir a la resistencia a la insulina.Esta interpretación es coherente con el pasaje del libro, pero requiere prudencia. El trabajo demuestra un mecanismo celular en un modelo artificial con sobreexpresión de proteínas. No puede establecer cuánto peso tiene este

mecanismo en los diferentes tejidos humanos, ni demostrar que la inhibición de GSK-3 sea un tratamiento eficaz o seguro para la diabetes.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación del contexto fisiopatológico proviene de un estudio en biopsias del músculo vasto lateral de personas con diabetes tipo 2, personas delgadas sin diabetes y personas con obesidad sin diabetes. En el músculo de las personas con diabetes tipo 2, las cantidades de las isoformas alfa y beta de GSK-3 eran aproximadamente un 30% más elevadas y la actividad total de la enzima era cerca del doble en comparación con los grupos sin diabetes. Además, niveles más elevados de GSK-3 se asociaron con una menor eliminación de glucosa estimulada por insulina. Se trata de una asociación observacional: confirma que la GSK-3 está vinculada a una menor respuesta insulínica en humanos, pero no demuestra que sea la causa [1].Una segunda línea de evidencia deriva de las ratas Zucker Diabetic Fatty, un modelo animal de obesidad y diabetes tipo 2. La inhibición selectiva de GSK-3 aumentó el transporte de glucosa estimulado por insulina en los músculos sóleo y epitroclear en un 43% y un 26% respectivamente tras un tratamiento oral agudo, mientras que la respuesta glucémica e insulínica en la prueba oral de tolerancia a la glucosa se redujo en un 26% y un 34%. El efecto estuvo acompañado por un aumento de GLUT4 en la superficie celular, el transportador que permite que la glucosa entre en el músculo. Este estudio confirma que reducir la actividad de GSK-3 puede mejorar la acción de la insulina en un organismo insulinorresistente, aunque sigue siendo un modelo animal [2].Un tercer estudio, realizado en músculo aislado de ratas Zucker obesas en fase prediabética, profundiza en el tramo posreceptor de la cadena. La inhibición aguda y selectiva de GSK-3 aumentó la fosforilación de IRS-1 en tirosina, la asociación de IRS-1 con PI3K y la fosforilación de AKT, una proteína que participa en la respuesta metabólica a la insulina. Sin embargo, no aumentó la fosforilación del receptor de insulina. Este resultado es particularmente coherente con la idea de que GSK-3 condiciona sobre todo la eficiencia de IRS-1 y de las señales posteriores, no necesariamente la activación inicial del receptor [3].En conjunto, los estudios independientes construyen una cadena convergente: una mayor cantidad de GSK-3 en el músculo humano se asocia a una menor respuesta insulínica; en los roedores insulinorresistentes, la inhibición de GSK-3 mejora las señales dependientes de IRS-1 y la entrada de glucosa en el músculo. No obstante, la confirmación más directa de la fosforilación específica de IRS-1 por parte de GSK-3 sigue siendo principalmente experimental y celular.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.No obstante, existen limitaciones que reducen la generalización de la narrativa. Los estudios de inhibición disponibles se refieren principalmente al músculo esquelético de roedores y a compuestos experimentales; los efectos pueden variar según el tejido, la isoforma de la enzima, la duración de la exposición y el estado metabólico. Además, en el estudio observacional en humanos, la mayor actividad de GSK-3 podría ser una consecuencia de la resistencia a la insulina, en lugar de su factor causal inicial. Estos elementos exigen no trasladar automáticamente al paciente humano los resultados obtenidos en células o animales.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el mecanismo demostrado en el estudio original de las evidencias independientes disponibles en modelos humanos y animales.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y bioquímico	Experimentos in vitro y células CHO con IRS-1 y receptor de insulina	GSK-3 aumentó la fosforilación en serina de IRS-1 y redujo la fosforilación inducida por la insulina de IRS-1 y del receptor.	confirmación directa	preliminar
[1]	Observacional en tejido humano	Biopsias de músculo vasto lateral en personas con diabetes tipo 2 y controles	GSK-3 era más abundante y más activa en la diabetes tipo 2; niveles mayores se asociaron con una menor eliminación de glucosa estimulada por la insulina.	confirmación indirecta	moderada
[2]	Animal experimental	Ratas Zucker Diabetic Fatty con resistencia a la insulina	La inhibición selectiva de GSK-3 aumentó el transporte muscular de glucosa estimulado por la insulina y redujo las respuestas glucémica e insulínica a la carga oral.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[3]	Animal experimental ex vivo	Músculo aislado de ratas obesas Zucker prediabéticas	La inhibición de GSK-3 aumentó la fosforilación de IRS-1, la asociación IRS-1/PI3K y la fosforilación de AKT sin aumentar la fosforilación del receptor.	confirmación indirecta	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda de forma directa un mecanismo celular: la GSK-3 puede fosforilar la IRS-1 y reducir la eficiencia de la señal de insulina. Las evidencias independientes hacen que esta narrativa esté bastante bien respaldada en modelos animales y sea biológicamente coherente con las observaciones en el músculo humano. Sin embargo, sigue siendo necesaria una validación en humanos que aclare la causalidad, la relevancia de las distintas isoformas y los posibles efectos en los diversos tejidos.

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] **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