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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La inhibición in vitro a corto plazo de la glucógeno sintasa quinasa 3 potencia la señalización insulínica en el músculo esquelético de tipo I de ratas Zucker Diabetic Fatty: revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la inhibición selectiva de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa 3, enzima que puede reducir algunas respuestas celulares a la insulina) mejoraba la señalización insulínica en el músculo sóleo aislado de ratas Zucker Diabetic Fatty, un modelo animal de diabetes tipo 2. Tras la exposición in vitro al inhibidor CT98014, la respuesta a la insulina resultó mayor: aumentaron el transporte de glucosa, la fosforilación del receptor de insulina, de IRS-1 y de AKT, mientras que disminuyó una fosforilación de IRS-1 asociada a una menor funcionalidad.En el apartado 4.13 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la investigación contribuye a la narrativa según la cual una actividad excesiva de GSK-3b puede atenuar la señal insulínica aguas abajo del receptor. Estudios independientes en células y en músculo de ratas insulinorresistentes confirman la coherencia biológica de la cadena GSK-3 → IRS-1 → PI3K/AKT. Sin embargo, la demostración clínica en humanos sigue siendo limitada y no se puede deducir que la inhibición farmacológica de GSK-3 represente un tratamiento demostrado para la diabetes.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24367505

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 una elevada actividad de GSK-3 contribuía al defecto con el que el músculo esquelético responde a la insulina en la diabetes experimental. La hipótesis era que bloquear selectivamente esta enzima podría hacer más eficiente la transmisión de la señal de la insulina hacia los mecanismos que favorecen la entrada de glucosa en la célula.El punto relevante para el apartado 4.13 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es la parte posreceptor de la cascada insulínica. Después de que la insulina se une a su receptor, IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1, proteína adaptadora que transmite la señal) ayuda a activar PI3K y AKT, proteínas esenciales para la respuesta metabólica. GSK-3 puede interferir con esta secuencia a través de fosforilaciones en residuos de serina de IRS-1, es decir, modificaciones químicas que, dependiendo del sitio afectado, pueden reducir su eficiencia.Al ser un experimento en músculo aislado de rata, la publicación puede documentar un efecto biológico agudo en ese modelo. No puede establecer por sí sola si la misma intervención produce beneficios clínicos en personas con diabetes de tipo 2, ni demostrar que GSK-3 sea la única causa de la resistencia a la insulina.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio utilizó músculos sóleos aislados, es decir, músculos con predominio de fibras lentas y oxidativas, provenientes de ratas macho Zucker Diabetic Fatty con diabetes manifiesta. Como comparación fisiológica, se examinaron ratas Zucker magras sensibles a la insulina. El músculo se estudió *in vitro*, es decir, fuera del organismo, en condiciones controladas.Las preparaciones musculares se expusieron al compuesto CT98014, un inhibidor selectivo de GSK-3, a una concentración de 1 micromol por litro. La insulina se utilizó a la concentración máxima de 5 mU/mL. Se midieron el transporte de glucosa estimulado por la insulina y la fosforilación de proteínas pertenecientes a la cascada insulínica: el receptor de insulina, IRS-1, AKT y GSK-3b. Asimismo, se evaluó la fosforilación de IRS-1 en la serina 307, una modificación asociada en diversos modelos experimentales a una menor eficiencia de la señal insulínica.Las técnicas incluyeron ensayos de transporte de glucosa y análisis de inmunotransferencia (immunoblot) de las proteínas fosforiladas. El número total de animales, los criterios de inclusión y exclusión, el periodo de cría y cualquier posible aleatorización no se mencionan en el resumen disponible. Tampoco se incluye en el material disponible la información necesaria para evaluar formalmente el riesgo de sesgos experimentales.

4. RESULTADOS

Antes del tratamiento, el músculo de las ratas Zucker Diabetic Fatty mostraba una menor fosforilación insulínica de GSK-3b en serina 9 en comparación con el músculo de las ratas delgadas: la reducción fue del 35% y resultó estadísticamente significativa. Dado que esta fosforilación contribuye normalmente a frenar a GSK-3b, el resultado es compatible con una mayor actividad de la enzima en el modelo diabético.En ausencia de insulina, el inhibidor no produjo efectos detectables en los parámetros medidos. En presencia de insulina, en cambio, CT98014 aumentó un 28% el transporte de glucosa en el músculo. En términos sencillos, el músculo tratado respondió mejor a la hormona al transferir glucosa desde el entorno externo al interior de las células.La mejora funcional fue acompañada por un fortalecimiento de la cascada de señalización. La fosforilación en tirosina del receptor insulínico aumentó un 52% y la de IRS-1 un 50%. La fosforilación de AKT en serina 473, señal vinculada a su activación, aumentó un 48%. Asimismo, aumentó un 36% la fosforilación inhibitoria de GSK-3b en serina 9.Simultáneamente, la fosforilación de IRS-1 en serina 307 se redujo un 26%. Esta es la dirección del resultado más pertinente para el texto del libro: una modificación de IRS-1 considerada desfavorable para la respuesta insulínica disminuyó, mientras que las modificaciones asociadas a la propagación de la señal aumentaron. El estudio también observó una reducción del 31% de la fosforilación de JNK1/2, una familia de quinasas que puede contribuir a la fosforilación inhibitoria de IRS-1.Los resultados muestran, por tanto, que en el músculo diabético aislado, la inhibición aguda de GSK-3 está asociada a un aumento coordinado de la señal insulínica y del transporte de glucosa. Sin embargo, no demuestran que cada variación observada dependa exclusivamente de la fosforilación directa de IRS-1 por

parte de GSK-3: JNK y otros reguladores de la vía también pueden contribuir al fenómeno.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico general es que la GSK-3 puede actuar como un freno de la respuesta a la insulina cuando su actividad permanece elevada. En el modelo estudiado, eliminar temporalmente este freno hizo más eficaz la secuencia que parte del receptor de insulina, pasa a través de IRS-1 y AKT, y culmina en un mayor transporte de glucosa en el músculo.El segmento de la cadena documentado más directamente por la publicación es: inhibición de GSK-3 reducción de la fosforilación de IRS-1 en serina 307 y aumento de la fosforilación de IRS-1 en tirosina mayor activación de AKT aumento del transporte de glucosa. El dato sobre el receptor de insulina es compatible con una mejora también de los eventos iniciales de la cascada, pero no identifica con certeza el mecanismo molecular que conecta a la GSK-3 con la mayor fosforilación del receptor.Esta interpretación es coherente con la frase del libro relativa al aumento de la fosforilación del receptor de insulina, de IRS-1 y de AKT, y a la reducción de la fosforilación inhibitoria de IRS-1. Sin embargo, el modelo es animal, el tratamiento se realizó en tejido aislado y el efecto se observó a corto plazo. Por lo tanto, no es posible transformar el resultado en una conclusión terapéutica para las personas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación del paso central de la narración proviene de un experimento celular independiente. Eldar-Finkelman y Krebs demostraron que la GSK-3 puede fosforilar la IRS-1 y que esta modificación hace que la IRS-1 sea capaz de obstaculizar la actividad tirosina-quinasa del receptor de insulina. En las células que expresaban más GSK-3, la fosforilación de la IRS-1 y del receptor de insulina inducida por la insulina resultaba reducida. El estudio confirma, por tanto, la dirección biológica propuesta en el libro: una mayor actividad de la GSK-3 está vinculada a una menor eficiencia del nodo receptor de insulina–IRS-1 [1]. La limitación es que el modelo estaba constituido por células de ovario de hámster genéticamente modificadas y no por músculo humano o animal íntegro.Un segundo trabajo identificó con mayor precisión un posible punto molecular del freno ejercido por la GSK-3. En células que expresaban el receptor de insulina y la IRS-1, la fosforilación de la IRS-1 en la serina 332 por parte de la GSK-3 atenuaba la señal insulínica. Las mutaciones que impedían esta fosforilación aumentaron la fosforilación de la IRS-1 en tirosina y la activación de AKT inducidas por la insulina. Además, la inhibición de la GSK-3 con litio redujo la fosforilación en la serina 332 [2]. El sitio estudiado no coincide con la serina 307 medida en el estudio original, pero refuerza el principio según el cual determinadas fosforilaciones de la IRS-1 dependientes de la GSK-3 pueden debilitar la vía IRS-1–AKT.La confirmación más cercana al modelo muscular deriva de ratas Zucker obesas prediabéticas, en las cuales un inhibidor selectivo diferente de la GSK-3 aumentó la fosforilación de la IRS-1 en tirosina, la asociación de la IRS-1 con PI3K y la fosforilación de AKT. El aumento de la señal fue acompañado por un mayor transporte de glucosa estimulado por la insulina en el músculo insulino-resistente. El efecto no se observó en el músculo de las ratas delgadas sensibles a la insulina y no estuvo asociado a un aumento de la fosforilación del receptor de insulina [3]. Este último detalle indica que la mejora puede situarse sobre todo aguas abajo del receptor y que la contribución del receptor mismo puede depender del modelo, del estado metabólico y del tipo muscular.En su conjunto, estas publicaciones independientes sostienen una cadena convergente. Los estudios celulares definen el posible mecanismo GSK-3–IRS-1; el estudio en ratas insulino-resistentes confirma que inhibir la GSK-3 puede aumentar la transmisión de la señal desde la IRS-1 hacia PI3K y AKT en el músculo. La confirmación sigue siendo principalmente mecanística y preclínica, porque faltan ensayos clínicos que demuestren el mismo circuito como una diana terapéutica eficaz y segura en humanos.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.Sin embargo, existen limitaciones contextuales importantes. En el estudio independiente sobre ratas Zucker prediabéticas, la inhibición de GSK-3 aumentó la fosforilación de IRS-1, PI3K y AKT sin aumentar la fosforilación del receptor de insulina [3]. Esto no

contradice el estudio analizado, pero muestra que el segmento de la cascada más sensible a la inhibición de GSK-3 puede variar. Además, GSK-3 posee muchas funciones celulares más allá de la regulación del metabolismo de la glucosa; por ello, los efectos de un inhibidor pueden depender de la dosis, la duración, el tejido y la selectividad del compuesto.Por lo tanto, la literatura seleccionada no permite sostener que la inhibición de GSK-3 produzca siempre el mismo perfil molecular en todos los tejidos o que el aumento de la señalización observado en el músculo de rata se traduzca automáticamente en un beneficio clínico en humanos.

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 la misma narrativa biológica.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, músculo aislado in vitro	Músculo sóleo de ratas Zucker Diabetic Fatty y ratas delgadas	La inhibición de GSK-3 aumentó el transporte de glucosa y la señalización del receptor de insulina–IRS-1–AKT, reduciendo IRS-1 Ser307.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y molecular	Células CHO con receptor de insulina e IRS-1	El aumento de GSK-3 incrementó la fosforilación de IRS-1 en serina y redujo la fosforilación insulínica de IRS-1 y del receptor.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y molecular	Péptidos, IRS-1 recombinante y células CHO	La fosforilación de IRS-1 en Ser332 dependiente de GSK-3 atenuó la señalización; impedirla aumentó IRS-1 en tirosina y AKT.	confirmación directa	moderada
[3]	Animal, músculo aislado in vitro	Músculos de ratas Zucker obesas prediabéticas y delgadas	La inhibición de GSK-3 aumentó IRS-1, PI3K, AKT y el transporte de glucosa en los músculos insulino-resistentes, sin aumentar el receptor.	confirmación indirecta	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada respalda directamente el pasaje del libro relativo a la recuperación de la señalización insulínica tras la inhibición de GSK-3 en el músculo diabético de rata. El resultado más importante es la dirección coordinada de los efectos: disminución de una fosforilación de IRS-1 asociada a una menor función y aumento de las señales insulínicas a través del receptor, IRS-1 y AKT.Las evidencias independientes confirman que GSK-3 puede modular negativamente IRS-1 y que reducir esta actividad puede mejorar la señal hacia PI3K y AKT en modelos experimentales de resistencia a la insulina. Por lo tanto, la narrativa está bien respaldada a nivel mecanístico. Sigue siendo necesaria una validación clínica en humanos, sobre todo para establecer la eficacia, selectividad y seguridad de posibles intervenciones farmacológicas sobre GSK-3.

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] **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] **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

[3] **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