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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Modulación de la resistencia a la insulina muscular mediante la inhibición selectiva de GSK-3 en ratas Zucker diabéticas obesas: revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la inhibición farmacológica selectiva de GSK-3, una enzima que puede frenar ciertas señales de la insulina, mejoraba la utilización de glucosa en el músculo de ratas Zucker Diabetic Fatty, un modelo animal de diabetes tipo 2. En músculos aislados, los inhibidores aumentaron el transporte de glucosa estimulado por la insulina; tras un tratamiento oral agudo, redujeron las respuestas de glucosa e insulina en la prueba de tolerancia oral a la glucosa.En el apartado 4.13 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye a la narrativa de que la hiperactividad de GSK-3 puede participar en el defecto de la señalización insulínica post-receptor. El material disponible documenta directamente la mejora funcional del transporte de glucosa y el aumento de GLUT4 en la membrana, pero no reporta mediciones de IRS-1, PI3K o AKT. Estudios independientes sostienen que GSK-3 puede fosforilar IRS-1 y que su inhibición mejora las señales dependientes de IRS-1 en el músculo de roedores insulinorresistentes. Los resultados no uniformes en otros experimentos animales imponen prudencia: la confirmación es principalmente mecanística y preclínica, no clínica en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366879

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 bloquear selectivamente la GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa 3, enzima que puede limitar la síntesis de glucógeno y modular la señal insulínica) podría mejorar la acción de la insulina en el músculo esquelético insulinorresistente. La hipótesis era que una actividad excesiva de la GSK-3 contribuía a la reducida capacidad del músculo para captar glucosa cuando llega la señal insulínica.La investigación es pertinente al apartado 4.13 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi porque verifica, en un modelo animal de diabetes, si la inhibición de la GSK-3 mejora una consecuencia funcional de la señalización insulínica posreceptor: la entrada de glucosa en el músculo. Sin embargo, el estudio no puede demostrar que la GSK-3 actúe necesariamente a través de IRS1 (sustrato del receptor de insulina-1, proteína adaptadora que transmite la señal desde el receptor de la insulina), ya que, en el único resumen disponible, no se incluyen mediciones de la fosforilación de IRS1, PI3K o AKT.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Se utilizó un modelo experimental animal: ratas Zucker Diabetic Fatty, descritas en el resumen como insulino-resistentes. Se estudiaron dos músculos esqueléticos aislados: el epitroclear, predominantemente de tipo IIb, y el sóleo, predominantemente de tipo I. El número de animales, el sexo, la edad, los criterios de inclusión y el periodo experimental no se mencionan en el material disponible.En las preparaciones musculares aisladas, los autores incubaron los tejidos con CT-98014, un inhibidor selectivo de GSK-3, y compararon la actividad de la glucógeno sintasa y la captación de 2-desoxiglucosa, una molécula utilizada para estimar el transporte de glucosa en las células. También evaluaron la cantidad de GLUT4 presente en la superficie celular; GLUT4 es el transportador que permite que la glucosa entre en las fibras musculares en respuesta a la insulina. También se examinó el litio, que puede inhibir GSK-3 pero tiene otros efectos biológicos adicionales.En un segundo experimento, las ratas recibieron por vía oral CT-98023, otro inhibidor selectivo de GSK-3, a una dosis de 30 mg/kg dos veces. Posteriormente, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa, es decir, una prueba que observa cómo cambian la glucemia y la insulinemia tras la ingesta de glucosa. Los detalles de los análisis estadísticos, la aleatorización y el posible cegamiento de los evaluadores no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En los músculos de las ratas Zucker Diabetic Fatty, el CT-98014 aumentó la actividad de la glucógeno sintasa en un 49% en el músculo epitroclear y en un 50% en el sóleo, con $P < 0,05$. En términos sencillos, el tratamiento hizo más activa la enzima que favorece el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno. El inhibidor no modificó la captación basal de glucosa, es decir, la entrada de glucosa cuando no se añadía insulina.El dato más relevante para la narrativa del libro es que el CT-98014 aumentó el transporte de glucosa estimulado por la insulina. En el músculo epitroclear, el aumento fue del 37% con insulina submaximal y del 24% con insulina maximal; en el sóleo, fue del 43% y el 26%, respectivamente. Estos incrementos estaban asociados a una mayor presencia de GLUT4 en la superficie celular. Por tanto, el resultado indica que, en el músculo aislado de estas ratas, la inhibición de GSK-3 aumentó la respuesta a la señal de insulina y la disponibilidad del transportador necesario para la entrada de glucosa.Tras dos dosis orales de CT-98023, las respuestas de glucosa e insulina durante la prueba de tolerancia oral disminuyeron un 26% y un 34%, respectivamente, en comparación con los animales no tratados. Treinta minutos después de la última dosis, el transporte de glucosa estimulado por la insulina había aumentado un 57% en el músculo epitroclear y un 43% en el sóleo. Dos horas después de la última dosis, el aumento seguía siendo significativo solo en el sóleo, con un 26%.El resumen no presenta valores absolutos, tamaños muestrales, intervalos de confianza ni resultados relativos a la fosforilación de IRS-1, la activación de PI3K o la fosforilación de AKT. Por lo tanto, estos pasos moleculares específicos no pueden atribuirse directamente al estudio analizado basándose en el material disponible.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico principal es que la GSK-3 no parece estar vinculada únicamente a la producción de glucógeno: en el modelo estudiado, su inhibición aumentó la respuesta del músculo a la insulina y favoreció la aparición de GLUT4 en la membrana celular. En la práctica, cuando la insulina estaba presente, el músculo tratado permitía la entrada de más glucosa en comparación con el músculo no tratado.El segmento de la cadena documentado por la publicación es, por tanto: inhibición de GSK-3 mayor acción de la insulina en el transporte muscular de glucosa mayor GLUT4 en la superficie celular. Esto es coherente con la idea de que una elevada actividad de GSK-3 contribuye a un defecto post-receptor, es decir, situado después del receptor de la insulina.La interpretación de que la mejora dependa específicamente de la recuperación de la fosforilación de IRS-1 y de la posterior reactivación de PI3K-AKT es plausible en el marco general de la literatura, pero no es una medición reportada en el resumen del estudio original. Además, los resultados provienen de ratas y de músculos aislados: no demuestran que un inhibidor de GSK-3 sea eficaz o seguro para prevenir o tratar la resistencia a la insulina en personas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación del mecanismo molecular a nivel superior proviene de experimentos bioquímicos y celulares de Eldar-Finkelman y Krebs. Los autores demostraron que la GSK-3 puede fosforilar la IRS-1 en residuos de serina y treonina. Esta modificación redujo la posterior fosforilación de la IRS-1 por parte del receptor de insulina; en las células con mayor expresión de GSK-3, también resultó reducida la fosforilación del receptor inducida por la insulina. El estudio respalda, por tanto, la secuencia: GSK-3 activa menor eficiencia de la IRS-1 atenuación de la señal insulínica [1]. No obstante, se trata de una demostración fundamentalmente celular y no de una prueba en humanos.Una validación funcional en un modelo animal distinto se obtuvo en ratas Zucker obesas prediabéticas tratadas durante diez días con CT118637, un inhibidor selectivo de la GSK-3. En comparación con los controles tratados con vehículo, los animales mostraron una reducción del 18 % en la respuesta glucémica a la prueba oral, un aumento del 28 % en la sensibilidad insulínica de todo el organismo y una mayor respuesta del transporte muscular de glucosa a la insulina, situada entre el 32 % y el 60 %. En el músculo plantar, la fosforilación tirosínica de la IRS-1, en relación con la insulina plasmática en ayunas, aumentó un 50 % y la actividad de la PI3K asociada a la IRS-1 un 79 % [2]. Este estudio confirma de forma más directa que la publicación analizada el vínculo entre la inhibición de la GSK-3, la mejora de la función de la IRS-1 y una mayor acción insulínica en el músculo. Sin embargo, sigue siendo un estudio en roedores, con un compuesto farmacológico específico y un modelo genético de obesidad, no un ensayo clínico.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un resultado parcialmente discordante surgió de un estudio realizado también en ratas Zucker Diabetic Fatty. Tras el tratamiento con inhibidores de GSK-3, la prueba oral de glucosa mejoró y la glucemia en ayunas se redujo, pero durante el clamp euglucémico-hiperinsulinémico, un procedimiento experimental que mide la gestión de la glucosa en condiciones estandarizadas de insulina, no se observó un aumento significativo de la captación muscular de glucosa ni de la síntesis de glucógeno muscular. La mejora general se atribuyó sobre todo a un aumento de la síntesis de glucógeno en el hígado [3].Esta diferencia no anula los resultados del estudio analizado, pero indica que los efectos de la inhibición de GSK-3 pueden depender del compuesto utilizado, de la duración del tratamiento, del músculo considerado, de la gravedad de la diabetes y del método con el que se evalúa el metabolismo de la glucosa. Además, la ausencia de un aumento de la captación muscular en el clamp no excluye que puedan producirse mejoras locales de la señalización insulínica en preparaciones musculares específicas. No se han identificado otras evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar la narración del párrafo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, músculos aislados y tratamiento oral agudo	Ratas Zucker Diabetic Fatty; músculos sóleo y epitroclear	La inhibición de GSK-3 aumentó el transporte de glucosa estimulado por insulina y GLUT4 de membrana.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y bioquímico	IRS-1 purificado y células CHO con receptor de insulina e IRS-1	GSK-3 fosforiló IRS-1 y redujo la fosforilación insulínica de IRS-1 y del receptor.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal, tratamiento farmacológico crónico	Ratas Zucker obesas prediabéticas	La inhibición de GSK-3 aumentó la señalización IRS-1/PI3K, la sensibilidad insulínica y el transporte muscular de glucosa.	confirmación directa	moderada
[3]	Animal, tratamiento farmacológico y clamp metabólico	Ratas Zucker Diabetic Fatty	El tratamiento mejoró la tolerancia oral a la glucosa sin aumentar significativamente la captación muscular en el clamp.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado muestra que la inhibición selectiva de GSK-3 puede aumentar la respuesta insulínica del músculo y el transporte de glucosa en ratas Zucker Diabetic Fatty. Este dato respalda el papel de GSK-3 como regulador negativo de la acción insulínica posreceptor.Las evidencias independientes hacen plausible y moderadamente bien fundamentada la cadena que vincula la actividad de GSK-3 con la reducción de la función de IRS-1 y, en consecuencia, con una menor utilización muscular de la glucosa. La confirmación sigue siendo principalmente mecanicista y en modelos animales. Las diferencias entre estudios indican que los efectos metabólicos pueden variar entre el hígado y el músculo, según el modelo experimental y el tratamiento. Por lo tanto, no es posible trasladar estos resultados a una terapia en humanos sin realizar más estudios clínicos.

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] **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