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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Papel de la glucógeno sintasa quinasa-3 en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2: revisión de la evidencia

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

La publicación analizada es una revisión narrativa que examinó el posible papel de la glucógeno sintasa quinasa-3, o GSK-3 (enzima que modifica otras proteínas), en la resistencia a la insulina del músculo esquelético y en la diabetes tipo 2. Basándose únicamente en el resumen disponible, los autores sintetizaron estudios realizados en modelos animales, células musculares y personas con diabetes tipo 2. La revisión indica que una mayor actividad de GSK-3 se asocia con una menor capacidad de la insulina para favorecer la entrada de glucosa en las células musculares y su almacenamiento en forma de glucógeno.En el apartado 4.13, “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, se utiliza esta publicación para sostener que la inhibición de GSK-3 puede mejorar la señalización de la insulina después del receptor, aumentar la disponibilidad de GLUT4 en la membrana celular, favorecer la utilización periférica de la glucosa y reducir la producción hepática de glucosa. Las evidencias independientes confirman de manera convergente el papel biológico negativo de GSK-3 en la vía de la insulina, sobre todo en células y roedores, y muestran una asociación también en el músculo humano. Sin embargo, un modelo experimental de resistencia a la insulina inducida por glucocorticoides no mostró la recuperación de la absorción muscular de glucosa tras la inhibición aguda de GSK-3. La conclusión más prudente es, por tanto, mecanicista: GSK-3 contribuye a la regulación de la sensibilidad a la insulina, pero no está demostrado que su inhibición represente un tratamiento eficaz en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 24, 2026
Updated: November 24, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24497996

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 que aborda la publicación es si la GSK-3 contribuye al defecto con el que el músculo esquelético responde a la insulina en la obesidad y en la diabetes de tipo 2. En condiciones normales, la insulina favorece la entrada de glucosa en la célula muscular y promueve su acumulación como glucógeno, una reserva energética. La GSK-3 es una enzima que, cuando permanece demasiado activa, puede obstaculizar algunos pasos de esta respuesta.La hipótesis sintetizada por los autores es que el aumento de la expresión o de la actividad de la GSK-3 en el músculo está relacionado con una menor activación del transporte de glucosa por parte de la insulina y con una menor actividad de la glucógeno sintasa, la enzima que construye el glucógeno. La pertinencia con el apartado 4.13 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere sobre todo al segmento posreceptor de la vía insulínica: después de que la insulina ha interactuado con su receptor, la GSK-3 puede influir en proteínas que transmiten la señal hacia AKT y GLUT4.Dado que se trata de una revisión y el material disponible es solo el resumen (abstract), la publicación no permite atribuir un efecto causal único a un experimento concreto. En cambio, resume resultados anteriores y propone la GSK-3 como posible diana biológica. No demuestra que la inhibición de la GSK-3 prevenga o cure la diabetes en las personas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

La publicación objeto de la Revisión de las pruebas es una revisión narrativa de la literatura científica, no un estudio clínico o experimental con su propia cohorte de participantes. El resumen disponible indica que los autores consideraron resultados obtenidos en modelos animales obesos e insulino-resistentes, en músculo de personas obesas con diabetes tipo 2 y en experimentos con inhibidores selectivos de GSK-3.Los temas descritos incluyen el transporte de glucosa en el músculo, la actividad de la glucógeno sintasa, la translocación de GLUT4 (desplazamiento del transportador de glucosa hacia la membrana celular), la señalización insulínica después del receptor y la producción de glucosa por parte del hígado. El número de estudios incluidos, los criterios de selección de las publicaciones, la estrategia de búsqueda, las características de los participantes, las dosis de los inhibidores, los análisis estadísticos y una evaluación formal del riesgo de sesgo no se detallan en el material disponible.En consecuencia, esta publicación puede leerse como una síntesis interpretativa del estado de los conocimientos en 2006. No permite estimar con precisión la magnitud media del efecto de la inhibición de GSK-3 ni establecer qué resultados son generalizables al ser humano.

4. RESULTADOS

El resumen indica que, en modelos animales obesos y en personas obesas con diabetes tipo 2, una mayor expresión y actividad de GSK-3 en el músculo esquelético se asociaban con una menor capacidad de la insulina para favorecer la eliminación de glucosa de la sangre y activar la glucógeno sintasa. En términos prácticos, el músculo resultaba menos eficiente tanto para absorber glucosa como para transformarla en reserva energética.La revisión informa además que la inhibición selectiva de GSK-3 en el músculo insulinorresistente mejoraba el transporte de glucosa estimulado por la insulina. Los autores interpretan este resultado como probablemente vinculado a una mejora en la señalización posterior al receptor de insulina y a una mayor translocación de GLUT4. El resumen no reporta valores absolutos, tamaño de la muestra, intervalos de confianza o valores de significación de los estudios incluidos; dicha información no figura en el material disponible.Un resultado adicional sintetizado se refiere al hígado: los inhibidores de GSK-3 se asociaban con una reducción de la producción hepática de glucosa, probablemente a través de una menor expresión de genes implicados en la gluconeogénesis, es decir, en la producción de glucosa a partir de precursores no glucídicos. El uso de "probablemente" señala que, en el resumen, este mecanismo se presenta como una interpretación y no como una demostración completa de la cadena causal.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico central es que la GSK-3 puede actuar como un freno de la respuesta insulínica. Cuando la insulina funciona correctamente, la vía IRS-1–PI3K–AKT (secuencia de proteínas que transmite la señal insulínica) reduce la actividad de la

GSK-3. Si este freno no se aplica de manera eficaz, la GSK-3 puede contribuir a mantener el músculo en una condición menos sensible a la insulina.La fase de la narración documentada por la publicación analizada es: hiperactividad de la GSK-3 en el músculo insulinorresistente reducción de la eficiencia de la señalización después del receptor de insulina menor translocación de GLUT4 y menor transporte de glucosa. La referencia no demuestra por sí sola cada paso descrito en el párrafo del libro, en particular la fosforilación directa de IRS-1 o los efectos en complicaciones orgánicas específicas. Sin embargo, respalda la síntesis según la cual la GSK-3 es un regulador negativo de la respuesta insulínica en el músculo y que su inhibición puede mejorar algunos resultados metabólicos en modelos experimentales.El punto más importante para el lector es distinguir el mecanismo de la terapia. Una enzima puede participar en la enfermedad sin ser automáticamente una diana farmacológica útil y segura. Los efectos de los inhibidores de la GSK-3 dependen, de hecho, del tejido, del modelo de insulinorresistencia y de la selectividad de la molécula empleada.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La base molecular del paso dedicado a IRS-1 fue documentada de forma independiente por Eldar-Finkelman y Krebs. En experimentos bioquímicos y en células de ovario de hámster que expresaban el receptor de insulina e IRS-1, la GSK-3 fosforiló la IRS-1 en residuos de serina; esta modificación redujo la posterior fosforilación de IRS-1 por parte del receptor de insulina y atenuó la señal. Los autores también observaron que la IRS-1 así modificada podía inhibir la actividad tirosina-quinasa del receptor in vitro. Esto confirma directamente el paso molecular GSK-3 IRS-1 menor señalización insulínica, pero el modelo celular por sí solo no demuestra que el mismo mecanismo explique la resistencia a la insulina humana [1].Una confirmación en humanos proviene de biopsias del músculo vasto lateral recolectadas en personas con diabetes tipo 2 y en controles no diabéticos. En el músculo de las personas con diabetes, las proteínas GSK-3a y GSK-3b estaban aumentadas en aproximadamente un 30% en comparación con los controles delgados y los controles obesos no diabéticos, mientras que la actividad total de GSK-3 era aproximadamente el doble. Una mayor cantidad de GSK-3 se asoció con una menor eliminación de glucosa estimulada por insulina y una menor actividad de la glucógeno sintasa. Se trata de una asociación observacional, por lo que no establece que la GSK-3 sea la única causa del defecto metabólico, pero confirma la dirección de la relación descrita en el libro en el tejido humano [2].En las ratas Zucker Diabetic Fatty, un modelo de obesidad con diabetes tipo 2, Henriksen y sus colegas probaron inhibidores selectivos de GSK-3 en músculo aislado y tras administración oral. En el músculo, el inhibidor CT-98014 aumentó la actividad de la glucógeno sintasa en un 49% en el músculo epitroclear y en un 50% en el sóleo. Además, aumentó el transporte de glucosa estimulado por insulina tanto en concentraciones submaximales como maximales, con incrementos del 24% al 43% dependiendo del tipo muscular y de la concentración de insulina; el efecto estuvo acompañado por una mayor presencia de GLUT4 en la superficie celular. Tras el tratamiento oral, durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, las respuestas de glucosa e insulina se redujeron en un 26% y un 34%, respectivamente. Estos datos experimentales confirman la parte de la cadena GSK-3 GLUT4 mayor entrada de glucosa, pero siguen siendo datos en ratas y no una prueba terapéutica en humanos [3].En conjunto, estas investigaciones forman una cadena coherente: una modificación molecular de IRS-1 puede atenuar la señal insulínica; en el músculo humano con diabetes, la GSK-3 es más abundante y más activa; en las ratas resistentes a la insulina, su inhibición aumenta el transporte de glucosa y la disponibilidad de GLUT4. La convergencia es biológicamente sólida, pero las pruebas causales más completas son experimentales y no clínicas.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un resultado pertinente pero no superponible proviene de ratas Wistar tratadas durante 12 días con dexametasona, un glucocorticoide que induce resistencia a la insulina. En este modelo, el inhibidor selectivo de GSK-3 CHIR-637 aumentó la actividad fraccional de la glucógeno sintasa en los músculos sóleo, pero no restableció la absorción de glucosa estimulada por la insulina. El resultado indica que bloquear GSK-3 puede mejorar una rama de la

respuesta insulínica, la síntesis de glucógeno, sin corregir necesariamente el transporte de glucosa [4].Esta evidencia no contradice la existencia del mecanismo GSK-3–IRS-1, pero reduce la posibilidad de generalizar automáticamente los efectos observados en las ratas Zucker Diabetic Fatty a todas las formas de resistencia a la insulina. La diferencia puede depender de la causa de la resistencia a la insulina, del tipo muscular, del compuesto utilizado, de la duración del tratamiento o de alteraciones adicionales inducidas por los glucocorticoides. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre la relación molecular entre GSK-3 e IRS-1; 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 pruebas de las investigaciones independientes utilizadas para verificar los pasos individuales de la narración.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Revisión narrativa	Estudios previos en músculo humano, modelos animales y células	Sintetiza que la hiperactividad de GSK-3 está asociada a la resistencia a la insulina muscular y que su inhibición puede mejorar el transporte de glucosa y la actividad de la glucógeno sintasa.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[1]	Celular y bioquímico	Proteínas recombinantes y células CHO con receptor de insulina e IRS-1	La fosforilación de IRS-1 por parte de GSK-3 reduce la fosforilación insulínica de IRS-1 y atenúa la señal.	confirmación directa	moderada
[2]	Observacional con biopsias musculares	Personas con diabetes tipo 2 y controles no diabéticos	En la diabetes tipo 2, la GSK-3 muscular está aumentada e inversamente asociada a la eliminación de glucosa estimulada por la insulina.	confirmación indirecta	moderada

[3]	Animal experimental	Ratas Zucker Diabetic Fatty y músculos aislados	La inhibición de GSK-3 aumenta GLUT4 en la membrana, el transporte de glucosa estimulado por la insulina y la actividad de la glucógeno sintasa.	confirmación directa	moderada
[4]	Animal experimental	Músculos de ratas Wistar con resistencia a la insulina inducida por dexametasona	La inhibición de GSK-3 aumenta la actividad de la glucógeno sintasa, pero no restablece la absorción de glucosa estimulada por la insulina.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada respalda de manera coherente el papel de GSK-3 como regulador negativo de la sensibilidad a la insulina, especialmente en el músculo esquelético. Las evidencias independientes confirman que GSK-3 puede modificar IRS-1, que una mayor actividad de esta se asocia a una menor respuesta insulínica en el músculo humano con diabetes tipo 2 y que su inhibición mejora el transporte de glucosa en modelos animales específicos.La narrativa está bien fundamentada a nivel mecanístico. Sin embargo, sigue siendo necesario distinguir entre la recuperación de ciertas señales celulares y un beneficio terapéutico demostrado: un modelo animal de resistencia a la insulina por glucocorticoides no mostró el restablecimiento de la absorción de glucosa. Por lo tanto, son necesarias validaciones clínicas controladas, con moléculas selectivas y seguras, antes de considerar la inhibición de GSK-3 como una estrategia terapéutica consolidada.

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] **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

[3] **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

[4] **Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor**
Ruzzin et al., 2005
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-005-1886-0