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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Inhibition de GSK-3 et amélioration de la signalisation insulinique chez des rats prédiabétiques insulinorésistants

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné si le blocage aigu de GSK-3 (glycogène synthase kinase-3, une enzyme capable de freiner certains signaux métaboliques) améliore l'action de l'insuline dans le muscle de rats Zucker obèses et prédiabétiques, un modèle animal d'insulinorésistance. Dans les muscles isolés, l'inhibiteur sélectif CT118637 a augmenté la réponse insulinique du transport du glucose et de la voie impliquant IRS-1, PI3K et AKT. Le matériel disponible se limite au seul résumé, par ailleurs incomplet dans sa partie finale ; de nombreux détails quantitatifs ne sont donc pas rapportés.Dans le récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue au passage selon lequel l'hyperactivité de GSK-3 compromet surtout les événements post-récepteurs du signal insulinique dans le muscle squelettique. Des expériences cellulaires indépendantes confirment que GSK-3 peut modifier IRS-1 dans un sens inhibiteur, tandis que des études sur des cellules musculaires humaines soutiennent une amélioration de la réponse métabolique après l'inhibition de l'enzyme. Toutefois, des modèles génétiques murins indiquent qu'empêcher l'inactivation insulinique normale de GSK-3 ne détermine pas nécessairement un diabète ou une intolérance au glucose. La confirmation est donc avant tout mécanistique et ne vaut pas démonstration clinique chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24447219

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si l'inhibition sélective de GSK-3 pouvait améliorer la capacité de l'insuline à faire pénétrer le glucose dans le muscle squelettique insulinorésistant et, surtout, par quels mécanismes de signalisation cellulaire. Les auteurs ont évalué l'hypothèse selon laquelle une activité excessive de GSK-3 réduit l'efficacité de la voie de l'insuline en aval du récepteur, c'est-à-dire dans les signaux transmis par IRS-1 (substrat du récepteur de l'insuline, protéine adaptatrice), PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase, enzyme qui propage le signal) et AKT (protéine qui coordonne les réponses métaboliques).La pertinence par rapport au paragraphe 4.13 est spécifique : la recherche faisant l'objet de l'article ne démontre pas l'intégralité de l'histoire biologique de GSK-3b, ni n'établit d'effets thérapeutiques chez l'homme. Elle documente en revanche un segment de la chaîne décrite dans le livre : lorsque GSK-3 est inhibée dans le muscle insulinorésistant, les signaux dépendants d'IRS-1 et la réponse au glucose induite par l'insuline augmentent. Comme il s'agit de muscles de rat isolés traités in vitro, ces travaux peuvent étayer un mécanisme cellulaire musculaire, mais ne démontrent pas de bénéfices cliniques ni la sécurité de l'inhibition de GSK-3 chez l'être humain.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude est expérimentale, menée *in vitro* sur des muscles squelettiques isolés de rates Zucker obèses, décrites par les auteurs comme étant insulinorésistantes et prédiabétiques. Le muscle soléaire de type I, riche en fibres oxydatives, et le muscle épitrochléaire de type IIb, présentant des caractéristiques métaboliques différentes, ont été analysés.Les tissus ont été incubés en l'absence ou en présence de CT118637, un petit inhibiteur sélectif de GSK-3, à une concentration de 1 micromolaire. La sélectivité déclarée était élevée pour les isoformes GSK-3a et GSK-3b, avec une constante d'inhibition inférieure à 10 nanomolaires. Une stimulation insulinique maximale de 5 mU/ml a ensuite été appliquée. Les auteurs ont mesuré le transport du glucose, l'activité de la glycogène synthase et certains signaux : phosphorylation sur tyrosine du récepteur de l'insuline et d'IRS-1, association d'IRS-1 avec la sous-unité p85 de la PI3K, phosphorylation d'AKT et phosphorylation de GSK-3.Le nombre d'animaux, les critères d'inclusion et d'exclusion, la période d'élevage, les détails des analyses statistiques et les valeurs complètes de significativité ne sont pas rapportés dans le matériel disponible. Aucune mesure directe de la translocation de GLUT4 (transporteur qui achemine le glucose à l'intérieur de la fibre musculaire) vers la membrane n'est non plus mentionnée dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

En termes simples, bloquer GSK-3 a rendu le muscle insulinorésistant plus capable de répondre à l'insuline. Dans le résumé disponible, l'inhibition par le CT118637 a augmenté la stimulation insulinique du transport du glucose et de l'activité de la glycogène synthase, l'enzyme qui contribue au stockage du glucose sous forme de glycogène.L'effet pertinent pour le paragraphe du livre était localisé après le récepteur de l'insuline. L'inhibiteur a augmenté la phosphorylation d'IRS-1 sur la tyrosine, une modification normalement associée à la transmission du signal, et a augmenté l'association entre IRS-1 et la sous-unité p85 de la PI3K. La phosphorylation d'AKT ainsi que celle de GSK-3b induite par l'insuline ont également augmenté. À l'inverse, le résumé indique qu'il n'y avait pas d'amélioration directe de la phosphorylation du récepteur de l'insuline.Cette orientation des résultats est importante : l'intervention ne semble pas avoir agi en rendant le récepteur plus actif, mais en rétablissant une partie de la signalisation située en aval du récepteur. Le résumé reçu s'interrompt après l'indication de la significativité statistique initiale ; les différences numériques complètes, les valeurs P pour chaque comparaison et la comparaison quantitative entre les deux types musculaires ne sont pas rapportées dans le matériel disponible.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique est que la GSK-3 peut agir comme un frein à la réponse insulinique dans un muscle déjà insulinorésistant. Si ce frein est réduit, l'IRS-1 se lie à nouveau plus facilement à la PI3K ; à partir de là, le signal peut atteindre l'AKT et favoriser l'utilisation du glucose. Dans le modèle étudié, l'augmentation du transport du glucose est cohérente

avec ce rétablissement de la chaîne de signalisation.Le segment directement documenté par la publication est donc le suivant : inhibition pharmacologique aiguë de la GSK-3 meilleure fonctionnalité de l'IRS-1 associée à la PI3K et activation accrue de l'AKT augmentation de la réponse insulinique du transport du glucose dans le muscle de rat. L'absence d'effet direct sur le récepteur de l'insuline rend cohérente l'affirmation du livre concernant la prévalence des événements post-récepteurs.Cette interprétation ne démontre pas que la GSK-3 soit la seule cause de l'insulinorésistance, ni que l'inhibition de la GSK-3 produise le même effet dans tous les tissus ou chez l'être humain. De plus, la GSK-3 possède de nombreuses fonctions cellulaires ; réduire son activité peut entraîner des conséquences qu'une expérience aiguë sur un muscle isolé ne peut pas évaluer.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation du mécanisme moléculaire en amont provient d'une étude cellulaire indépendante qui a identifié IRS-1 comme cible de GSK-3. Dans des cellules de hamster exprimant le récepteur de l'insuline, le remplacement des sérines 332 et 336 d'IRS-1 par de l'alanine, qui empêchait la phosphorylation médiée par GSK-3, a augmenté la phosphorylation insulinique d'IRS-1 sur la tyrosine et l'activation d'AKT par rapport à IRS-1 non modifiée. Le lithium, inhibiteur non sélectif de GSK-3, a réduit la phosphorylation d'IRS-1 à la sérine 332 ; la surexpression de GSK-3 l'a en revanche augmentée. L'étude soutient donc le mécanisme GSK-3 active modification inhibitrice d'IRS-1 moindre transmission du signal insulinique, mais il s'agit d'une expérience sur des cellules modifiées qui ne mesure pas l'insulinorésistance chez l'homme [1].Une seconde étude a vérifié le rapport entre GSK-3 et le métabolisme du glucose dans des cellules musculaires humaines cultivées. L'inhibition pharmacologique de GSK-3 a rapidement augmenté l'activité de la glycogène synthase ; après un traitement prolongé, elle a augmenté à la fois le transport basal et celui stimulé par l'insuline. L'augmentation du transport insulinique a été accompagnée d'une hausse d'environ 3,5 fois de la quantité d'IRS-1, tandis que la phosphorylation maximale d'AKT induite par l'insuline n'a pas changé. Cette preuve confirme que l'inhibition de GSK-3 peut améliorer certains résultats métaboliques dans les cellules musculaires humaines, mais indique également que tous les nœuds de la voie IRS-1–AKT ne répondent pas de la même manière et dans les mêmes conditions expérimentales [2].Dans l'ensemble, les deux publications indépendantes forment une chaîne convergente avec l'étude originale : GSK-3 peut modifier IRS-1 dans un sens défavorable à la transmission du signal, et son inhibition peut améliorer la réponse métabolique du muscle. La confirmation chez l'homme, cependant, est limitée à des cellules cultivées et non à des essais cliniques sur des patients souffrant d'insulinorésistance.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une preuve contextuelle importante provient de souris génétiquement modifiées chez lesquelles GSK-3a et/ou GSK-3b ne pouvaient pas être inactivées par la phosphorylation normalement induite par AKT. Dans le muscle de ces animaux, l'insuline ne parvenait pas à inhiber les formes mutées de GSK-3 et ne stimulait pas la glycogène synthase comme chez les témoins. Malgré cela, les souris knock-in simples et doubles ont maintenu des taux de glucose et d'insuline circulants normaux et ne présentaient pas d'intolérance au glucose à 20 semaines [3].Ce résultat ne contredit pas directement l'observation selon laquelle l'inhibition aiguë de GSK-3 améliore les signaux insuliniques dans le muscle de rat. Il nuance cependant l'idée que la seule absence d'inactivation de GSK-3 soit suffisante pour provoquer un diabète dans l'organisme entier. Les auteurs ont indiqué des mécanismes de compensation possibles au niveau du développement, du foie ou d'autres tissus. La relation GSK-3–IRS-1 reste donc dépendante du modèle, de l'isoforme considérée, de la durée de l'altération et du tissu analysé.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la Révision des preuves des recherches indépendantes utilisées pour évaluer le même passage narratif.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animal, muscles isolés in vitro	Muscles soléaire et épitrochléaire de rats Zucker obèses femelles prédiabétiques	L'inhibition aiguë de GSK-3 a augmenté la signalisation insulinique post-récepteur et le transport du glucose.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et moléculaire	Cellules de hamster avec récepteur à l'insuline et IRS-1 exprimés expérimentalement	Empêcher la phosphorylation de IRS-1 médiée par GSK-3 a augmenté la phosphorylation de IRS-1 sur tyrosine et l'activation de AKT.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire	Cellules musculaires squelettiques humaines cultivées	L'inhibition de GSK-3 a augmenté le transport du glucose et la quantité de IRS-1 après une exposition prolongée.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Animal génétique	Souris knock-in avec GSK-3 résistant à l'inactivation induite par l'insuline	L'absence d'inactivation de GSK-3 a compromis l'activation musculaire de la glycogène synthase sans causer d'intolérance au glucose.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient spécifiquement l'idée que, dans le muscle squelettique insulinorésistant de rats prédiabétiques, GSK-3 agit principalement comme un régulateur négatif de la signalisation insulinique en aval du récepteur. L'inhibition aiguë de l'enzyme a augmenté les signaux associés à IRS-1, PI3K et AKT et a amélioré le transport du glucose.Ce récit est confirmé sur le plan mécanistique par des études identifiant IRS-1 comme une cible inhibitrice de GSK-3 et par des résultats obtenus sur des cellules musculaires humaines. Toutefois, ce tableau ne prouve pas que GSK-3 soit le seul déterminant de l'insulinorésistance, ni que son inhibition constitue un traitement éprouvé chez l'homme. Des validations cliniques sont nécessaires, compte tenu des différences entre les tissus, les isoformes de l'enzyme et les modèles expérimentaux.

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. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

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