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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'inhibition in vitro à court terme de la glycogène synthase kinase 3 renforce la signalisation insulinique dans le muscle squelettique de type I des rats Zucker Diabetic Fatty - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si l'inhibition sélective de la GSK-3 (glycogène synthase kinase 3, une enzyme capable de réduire certaines réponses cellulaires à l'insuline) améliorait la signalisation insulinique dans le muscle soléaire isolé de rats Zucker Diabetic Fatty, un modèle animal de diabète de type 2. Après une exposition in vitro à l'inhibiteur CT98014, la réponse à l'insuline s'est révélée accrue : le transport du glucose, la phosphorylation du récepteur de l'insuline, d'IRS-1 et d'AKT ont augmenté, tandis qu'une phosphorylation d'IRS-1 associée à une moindre fonctionnalité a diminué.Dans le paragraphe 4.13 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la recherche contribue au récit selon lequel une activité excessive de GSK-3b peut atténuer le signal insulinique en aval du récepteur. Des études indépendantes sur des cellules et sur le muscle de rats insulinorésistants confirment la cohérence biologique de la chaîne GSK-3 → IRS-1 → PI3K/AKT. Toutefois, la démonstration clinique chez l'homme reste limitée et l'on ne peut déduire que l'inhibition pharmacologique de la GSK-3 représente un traitement éprouvé pour le diabète.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24367509

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 une activité élevée de GSK-3 contribuait au défaut de réponse du muscle squelettique à l'insuline dans le diabète expérimental. L'hypothèse était que le blocage sélectif de cette enzyme pourrait rendre plus efficace la transmission du signal de l'insuline vers les mécanismes favorisant l'entrée du glucose dans la cellule.Le point pertinent pour le paragraphe 4.13 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est la partie post-récepteur de la cascade insulinique. Après que l'insuline se lie à son récepteur, IRS1 (insulin receptor substrate 1, protéine adaptatrice qui transmet le signal) aide à activer PI3K et AKT, des protéines essentielles à la réponse métabolique. GSK-3 peut interférer avec cette séquence par le biais de phosphorylations sur des résidus sérine de IRS1, c'est-à-dire des modifications chimiques qui, selon le site touché, peuvent en réduire l'efficacité.S'agissant d'une expérience sur du muscle isolé de rat, la publication peut documenter un effet biologique aigu dans ce modèle. Elle ne peut pas établir à elle seule si la même intervention produit des bénéfices cliniques chez les personnes atteintes de diabète de type 2, ni démontrer que GSK-3 est l'unique cause de l'insulinorésistance.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude a utilisé des muscles soléaires isolés, c'est-à-dire des muscles à prédominance de fibres lentes et oxydatives, provenant de rats mâles Zucker Diabetic Fatty présentant un diabète manifeste. À titre de comparaison physiologique, des rats Zucker maigres sensibles à l'insuline ont été examinés. Le muscle a été étudié *in vitro*, donc en dehors de l'organisme, dans des conditions contrôlées.Les préparations musculaires ont été exposées au composé CT98014, un inhibiteur sélectif de GSK-3, à une concentration de 1 micromole par litre. L'insuline a été utilisée à la concentration maximale de 5 mU/mL. Le transport du glucose stimulé par l'insuline et la phosphorylation des protéines appartenant à la cascade insulinique ont été mesurés : le récepteur de l'insuline, IRS-1, AKT et GSK-3b. La phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307 a également été évaluée, une modification associée dans plusieurs modèles expérimentaux à une moindre efficacité du signal insulinique.Les techniques comprenaient des tests de transport du glucose et des analyses par immunoblot des protéines phosphorylées. Le nombre total d'animaux, les critères d'inclusion et d'exclusion, la période d'élevage et toute randomisation éventuelle ne sont pas mentionnés dans le résumé disponible. Les informations nécessaires pour évaluer formellement le risque de biais expérimentaux ne sont pas non plus rapportées dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Avant le traitement, le muscle des rats Zucker Diabetic Fatty présentait une phosphorylation insulinique de GSK-3b sur la sérine 9 inférieure à celle du muscle des rats maigres : la réduction était de 35 % et s'est révélée statistiquement significative. Étant donné que cette phosphorylation contribue normalement à freiner GSK-3b, ce résultat est compatible avec une activité accrue de l'enzyme dans le modèle diabétique.En l'absence d'insuline, l'inhibiteur n'a produit aucun effet décelable sur les paramètres mesurés. En présence d'insuline, en revanche, le CT98014 a augmenté de 28 % le transport du glucose dans le muscle. En termes simples, le muscle traité a mieux répondu à l'hormone pour transférer le glucose de l'environnement extérieur vers l'intérieur des cellules.L'amélioration fonctionnelle a été accompagnée d'un renforcement de la cascade de signalisation. La phosphorylation sur tyrosine du récepteur de l'insuline a augmenté de 52 % et celle d'IRS-1 de 50 %. La phosphorylation d'AKT sur la sérine 473, signal lié à son activation, a augmenté de 48 %. La phosphorylation inhibitrice de GSK-3b sur la sérine 9 a également augmenté de 36 %.Parallèlement, la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307 a diminué de 26 %. C'est la direction du résultat la plus pertinente par rapport au texte du livre : une modification d'IRS-1 considérée comme défavorable à la réponse insulinique a diminué, tandis que les modifications associées à la propagation du signal ont augmenté. L'étude a également observé une réduction de 31 % de la phosphorylation de JNK1/2, une famille de kinases qui peut contribuer à la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1.Les résultats montrent donc que, dans le muscle diabétique isolé, l'inhibition aiguë de GSK-3 est associée à une augmentation coordonnée du signal insulinique et du transport du glucose. Ils ne

démontrent cependant pas que chaque variation observée dépend exclusivement de la phosphorylation directe d'IRS-1 par GSK-3 : JNK et d'autres régulateurs de la voie peuvent également contribuer au phénomène.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique générale est que GSK-3 peut agir comme un frein à la réponse à l'insuline lorsque son activité reste élevée. Dans le modèle étudié, la suppression temporaire de ce frein a rendu plus efficace la séquence qui part du récepteur de l'insuline, passe par IRS-1 et AKT, et aboutit à un transport accru de glucose dans le muscle.Le segment de la chaîne documenté le plus directement par la publication est : inhibition de GSK-3 réduction de la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307 et augmentation de la phosphorylation d'IRS-1 sur la tyrosine activation accrue d'AKT augmentation du transport de glucose. La donnée concernant le récepteur de l'insuline est compatible avec une amélioration également des événements initiaux de la cascade, mais elle n'identifie pas avec certitude le mécanisme moléculaire reliant GSK-3 à la phosphorylation accrue du récepteur.Cette interprétation est cohérente avec la phrase du livre relative à l'augmentation de la phosphorylation du récepteur de l'insuline, d'IRS-1 et d'AKT, ainsi qu'à la réduction de la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1. Toutefois, le modèle est animal, le traitement a été effectué sur un tissu isolé et l'effet a été observé à court terme. Il n'est donc pas possible de transformer ce résultat en une conclusion thérapeutique pour les personnes.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation de l'étape centrale du récit provient d'une expérience cellulaire indépendante. Eldar-Finkelman et Krebs ont montré que GSK-3 peut phosphoryler IRS-1 et que cette modification rend IRS-1 capable d'entraver l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. Dans les cellules exprimant davantage de GSK-3, la phosphorylation d'IRS-1 et du récepteur de l'insuline induite par l'insuline était réduite. L'étude confirme donc la direction biologique proposée dans le livre : une activité accrue de GSK-3 est liée à une moindre efficacité du nœud récepteur de l'insuline–IRS-1 [1]. La limite réside dans le fait que le modèle était constitué de cellules d'ovaire de hamster génétiquement modifiées et non de muscle humain ou animal intact.Un second travail a identifié avec plus de précision un point moléculaire possible du frein exercé par GSK-3. Dans des cellules exprimant le récepteur de l'insuline et IRS-1, la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 332 par GSK-3 atténuait le signal insulinique. Les mutations empêchant cette phosphorylation ont augmenté la phosphorylation d'IRS-1 sur la tyrosine et l'activation d'AKT induites par l'insuline. De plus, l'inhibition de GSK-3 par le lithium a réduit la phosphorylation sur la sérine 332 [2]. Le site étudié ne coïncide pas avec la sérine 307 mesurée dans l'étude originale, mais il renforce le principe selon lequel certaines phosphorylations d'IRS-1 dépendantes de GSK-3 peuvent affaiblir la voie IRS-1–AKT.La confirmation la plus proche du modèle musculaire provient de rats Zucker obèses prédiabétiques, chez lesquels un inhibiteur sélectif différent de GSK-3 a augmenté la phosphorylation d'IRS-1 sur la tyrosine, l'association d'IRS-1 avec PI3K et la phosphorylation d'AKT. L'augmentation du signal a été accompagnée d'un transport de glucose stimulé par l'insuline plus important dans le muscle insulinorésistant. L'effet n'a pas été observé dans le muscle des rats maigres sensibles à l'insuline et n'a pas été associé à une augmentation de la phosphorylation du récepteur de l'insuline [3]. Ce dernier détail indique que l'amélioration peut se situer principalement en aval du récepteur et que la contribution du récepteur lui-même peut dépendre du modèle, de l'état métabolique et du type musculaire.Dans leur ensemble, ces publications indépendantes soutiennent une chaîne convergente. Les études cellulaires définissent le mécanisme possible GSK-3–IRS-1 ; l'étude sur les rats insulinorésistants confirme que l'inhibition de GSK-3 peut augmenter la transmission du signal d'IRS-1 vers PI3K et AKT dans le muscle. La confirmation reste principalement mécaniste et préclinique, car il manque des essais cliniques démontrant que ce même circuit constitue une cible thérapeutique efficace et sûre chez l'homme.

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas pour autant l'absence de résultats contraires.Il existe

toutefois des limites contextuelles importantes. Dans l'étude indépendante sur les rats Zucker prédiabétiques, l'inhibition de GSK-3 a augmenté la phosphorylation d'IRS-1, PI3K et AKT sans augmenter la phosphorylation du récepteur à l'insuline [3]. Cela ne contredit pas l'étude analysée, mais montre que le segment de la cascade le plus sensible à l'inhibition de GSK-3 peut varier. De plus, GSK-3 possède de nombreuses fonctions cellulaires au-delà de la régulation du métabolisme du glucose ; c'est pourquoi les effets d'un inhibiteur peuvent dépendre de la dose, de la durée, du tissu et de la sélectivité du composé.La littérature sélectionnée ne permet donc pas d'affirmer que l'inhibition de GSK-3 produit toujours le même profil moléculaire dans tous les tissus ou que l'augmentation de la signalisation observée dans le muscle de rat se traduise automatiquement par un bénéfice clinique chez l'homme.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la Revue des preuves des recherches indépendantes utilisées pour évaluer la même narration biologique.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animal, muscle isolé in vitro	Muscle soléaire de rats Zucker Diabetic Fatty et de rats maigres	L'inhibition de GSK-3 a augmenté le transport du glucose et la signalisation récepteur de l'insuline–IRS-1–AKT, en réduisant IRS-1 Ser307.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et moléculaire	Cellules CHO avec récepteur de l'insuline et IRS-1	L'augmentation de GSK-3 a accru la phosphorylation d'IRS-1 sur sérine et réduit la phosphorylation insulinique d'IRS-1 et du récepteur.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire et moléculaire	Peptides, IRS-1 recombinant et cellules CHO	La phosphorylation d'IRS-1 en Ser332 dépendante de GSK-3 a atténué la signalisation ; l'empêcher a augmenté IRS-1 sur tyrosine et AKT.	confirmation directe	modérée

[3]	Animal, muscle isolé in vitro	Muscles de rats Zucker obèses prédiabétiques et maigres	L'inhibition de GSK-3 a augmenté IRS-1, PI3K, AKT et le transport du glucose dans les muscles insulino-résistants, sans augmenter le récepteur.	confirmation indirecte	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée soutient directement le passage du livre relatif au rétablissement de la signalisation insulinique après l'inhibition de GSK-3 dans le muscle diabétique de rat. Le résultat le plus important est la direction coordonnée des effets : diminution d'une phosphorylation d'IRS-1 associée à une fonction réduite et augmentation des signaux insuliniques via le récepteur, IRS-1 et AKT.Les preuves indépendantes confirment que GSK-3 peut moduler négativement IRS-1 et que réduire cette activité peut améliorer le signal vers PI3K et AKT dans des modèles expérimentaux d'insulinorésistance. Le récit est donc bien étayé sur le plan mécanistique. Une validation clinique chez l'homme reste nécessaire, notamment pour établir l'efficacité, la sélectivité et la sécurité d'éventuelles interventions pharmacologiques sur 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. 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] **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