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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Modulation de l'insulinorésistance musculaire par inhibition sélective de GSK-3 chez les rats Zucker diabétiques obèses - Revue des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si l'inhibition pharmacologique sélective de GSK-3, une enzyme capable de freiner certains signaux de l'insuline, améliorait l'utilisation du glucose dans le muscle de rats Zucker Diabetic Fatty, un modèle animal de diabète de type 2. Sur des muscles isolés, les inhibiteurs ont augmenté le transport du glucose stimulé par l'insuline ; après un traitement oral aigu, ils ont réduit les réponses du glucose et de l'insuline lors du test de charge orale.Dans le paragraphe 4.13 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue à la thèse selon laquelle l'hyperactivité de GSK-3 peut participer au défaut de signalisation insulinique en aval du récepteur. Le matériel disponible documente directement l'amélioration fonctionnelle du transport du glucose et l'augmentation de GLUT4 dans la membrane, mais ne rapporte pas de mesures d'IRS-1, PI3K ou AKT. Des études indépendantes soutiennent que GSK-3 peut phosphoryler IRS-1 et que son inhibition améliore les signaux dépendants d'IRS-1 dans le muscle de rongeurs insulinorésistants. Des résultats disparates dans d'autres expériences animales imposent la prudence : la confirmation est avant tout mécanistique et préclinique, et non clinique chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366881

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 le blocage sélectif de GSK-3 (glycogène synthase kinase 3, une enzyme pouvant limiter la synthèse du glycogène et moduler le signal insulinique) pouvait améliorer l'action de l'insuline dans le muscle squelettique insulinorésistant. L'hypothèse était qu'une activité excessive de GSK-3 contribuerait à la capacité réduite du muscle à capter le glucose lorsque le signal insulinique est reçu.Cette recherche est pertinente par rapport au paragraphe 4.13 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car elle vérifie, dans un modèle animal de diabète, si l'inhibition de GSK-3 améliore une conséquence fonctionnelle de la signalisation insulinique post-récepteur : l'entrée du glucose dans le muscle. L'étude ne peut cependant pas démontrer que GSK-3 agit nécessairement par l'intermédiaire d'IRS-1 (insulin receptor substrate-1, protéine adaptatrice qui transmet le signal du récepteur de l'insuline) car, dans le seul résumé disponible, aucune mesure de la phosphorylation d'IRS-1, de PI3K ou d'AKT n'est rapportée.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Un modèle animal expérimental a été utilisé : des rats Zucker Diabetic Fatty, décrits dans le résumé comme étant insulinorésistants. Deux muscles squelettiques isolés ont été étudiés : l'épitrochlée, principalement de type IIb, et le soléaire, principalement de type I. Le nombre d'animaux, le sexe, l'âge, les critères d'inclusion et la période expérimentale ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.Dans les préparations musculaires isolées, les auteurs ont incubé les tissus avec le CT-98014, un inhibiteur sélectif de GSK-3, et ont comparé l'activité de la glycogène synthase et la captation de 2-désoxyglucose, une molécule utilisée pour estimer le transport du glucose dans les cellules. Ils ont également évalué la quantité de GLUT4 présente à la surface cellulaire ; GLUT4 est le transporteur qui permet au glucose de pénétrer dans les fibres musculaires en réponse à l'insuline. Le lithium, qui peut inhiber GSK-3 mais possède d'autres effets biologiques, a également été examiné.Dans une seconde expérience, les rats ont reçu par voie orale du CT-98023, un autre inhibiteur sélectif de GSK-3, à la dose de 30 mg/kg à deux reprises. Par la suite, un test de tolérance orale au glucose a été réalisé, c'est-à-dire un examen observant l'évolution de la glycémie et de l'insulinémie après l'ingestion de glucose. Les détails des analyses statistiques, de la randomisation et de l'éventuel aveugle des évaluateurs ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Dans les muscles des rats Zucker Diabetic Fatty, le CT-98014 a augmenté l'activité de la glycogène synthase de 49 % dans l'épitrochlée et de 50 % dans le soléaire, avec $P < 0,05$. En termes simples, le traitement a rendu plus actif l'enzyme qui favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène. L'inhibiteur n'a pas modifié la captation basale du glucose, c'est-à-dire l'entrée de glucose en l'absence d'insuline.La donnée la plus pertinente pour le récit du livre est que le CT-98014 a augmenté le transport du glucose stimulé par l'insuline. Dans l'épitrochlée, l'augmentation a été de 37 % avec une dose d'insuline submaximale et de 24 % avec une dose maximale ; dans le soléaire, elle a été respectivement de 43 % et 26 %. Ces augmentations étaient associées à une présence accrue de GLUT4 à la surface cellulaire. Le résultat indique donc que, dans le muscle isolé de ces rats, l'inhibition de GSK-3 a augmenté la réponse au signal insulinique et la disponibilité du transporteur nécessaire à l'entrée du glucose.Après deux doses orales de CT-98023, les réponses du glucose et de l'insuline lors du test de tolérance orale ont diminué respectivement de 26 % et 34 % par rapport aux animaux non traités. Trente minutes après la dernière dose, le transport du glucose stimulé par l'insuline avait augmenté de 57 % dans l'épitrochlée et de 43 % dans le soléaire. Deux heures après la dernière dose, l'augmentation n'était encore significative que dans le soléaire, s'élevant à 26 %.Le résumé ne rapporte pas de valeurs absolues, d'effectifs, d'intervalles de confiance ni de résultats relatifs à la phosphorylation de IRS-1, à l'activation de PI3K ou à la phosphorylation de AKT. Par conséquent, ces étapes moléculaires spécifiques ne peuvent pas être attribuées directement à l'étude analysée sur la base du matériel disponible.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique principale est que la GSK-3 ne semble pas uniquement liée à la production de glycogène : dans le modèle étudié, son inhibition a augmenté la réponse du muscle à l'insuline et a favorisé l'apparition de GLUT4 sur la membrane cellulaire. En pratique, en présence d'insuline, le muscle traité laissait entrer plus de glucose que le muscle non traité.Le segment de la chaîne documenté par la publication est donc : inhibition de la GSK-3 action accrue de l'insuline sur le transport musculaire du glucose davantage de GLUT4 à la surface cellulaire. Cela concorde avec l'idée qu'une activité élevée de la GSK-3 contribue à un défaut post-récepteur, c'est-à-dire situé après le récepteur de l'insuline.L'interprétation selon laquelle l'amélioration dépend spécifiquement du rétablissement de la phosphorylation de l'IRS-1 et de la réactivation ultérieure de PI3K-AKT est plausible dans le cadre global de la littérature, mais il ne s'agit pas d'une mesure rapportée dans le résumé de l'étude originale. De plus, les résultats proviennent de rats et de muscles isolés : ils ne démontrent pas qu'un inhibiteur de la GSK-3 soit efficace ou sûr pour prévenir ou traiter l'insulinorésistance chez l'être humain.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation du mécanisme moléculaire en amont provient d'expériences biochimiques et cellulaires menées par Eldar-Finkelman et Krebs. Les auteurs ont démontré que la GSK-3 peut phosphoryler l'IRS-1 sur des résidus sérine et thréonine. Cette modification a réduit la phosphorylation ultérieure de l'IRS-1 par le récepteur de l'insuline ; dans les cellules présentant une expression accrue de GSK-3, la phosphorylation du récepteur induite par l'insuline était également réduite. L'étude soutient donc le mécanisme suivant : activation de la GSK-3 efficacité réduite de l'IRS-1 atténuation du signal insulinique [1]. Il s'agit toutefois d'une démonstration essentiellement cellulaire et non d'une preuve chez l'homme.Une validation fonctionnelle dans un modèle animal distinct a été obtenue chez des rats Zucker obèses prédiabétiques traités pendant dix jours avec le CT118637, un inhibiteur sélectif de la GSK-3. Par rapport aux témoins traités avec le véhicule, les animaux ont montré une réduction de 18 % de la réponse glycémique lors du test oral, une augmentation de 28 % de la sensibilité à l'insuline de l'organisme entier et une réponse accrue du transport musculaire du glucose à l'insuline, comprise entre 32 % et 60 %. Dans le muscle plantaire, la phosphorylation tyrosine de l'IRS-1, rapportée à l'insuline plasmatique à jeun, a augmenté de 50 % et l'activité de la PI3K associée à l'IRS-1 de 79 % [2]. Cette étude confirme de manière plus directe que la publication analysée le lien entre l'inhibition de la GSK-3, l'amélioration de la fonction de l'IRS-1 et une action insulinique accrue dans le muscle. Il demeure toutefois une étude chez les rongeurs, utilisant un composé pharmacologique spécifique et un modèle génétique d'obésité, et non un essai clinique.

7. PREUVES DISCORDANTES

Un résultat partiellement discordant a émergé d'une étude menée également sur des rats Zucker Diabetic Fatty. Après un traitement avec des inhibiteurs de GSK-3, le test oral de tolérance au glucose s'est amélioré et la glycémie à jeun a diminué, mais lors du clamp euglycémique-hyperinsulinémique, une procédure expérimentale qui mesure la gestion du glucose dans des conditions insuliniques standardisées, aucune augmentation significative de la captation musculaire du glucose ni de la synthèse du glycogène musculaire n'a été observée. L'amélioration globale a été attribuée principalement à une augmentation de la synthèse du glycogène dans le foie [3].Cette différence n'annule pas les résultats de l'étude analysée, mais indique que les effets de l'inhibition de GSK-3 peuvent dépendre du composé utilisé, de la durée du traitement, du muscle considéré, de la gravité du diabète et de la méthode utilisée pour évaluer le métabolisme du glucose. De plus, l'absence d'augmentation de la captation musculaire lors du clamp n'exclut pas la possibilité que des améliorations locales de la signalisation insulinique puissent se produire dans des préparations musculaires spécifiques. Aucune autre preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la révision des recherches indépendantes utilisées pour confirmer ou délimiter la narration du paragraphe du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animal, muscles isolés et traitement oral aigu	Rats Zucker Diabetic Fatty ; muscles soléaire et épitrochléaire	L'inhibition de GSK-3 a augmenté le transport du glucose stimulé par l'insuline et le GLUT4 membranaire.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et biochimique	IRS-1 purifié et cellules CHO avec récepteur à l'insuline et IRS-1	GSK-3 a phosphorylé IRS-1 et a réduit la phosphorylation insulinique de IRS-1 et du récepteur.	confirmation directe	modérée
[2]	Animal, traitement pharmacologique chronique	Rats Zucker obèses prédiabétiques	L'inhibition de GSK-3 a augmenté la signalisation IRS-1/PI3K, la sensibilité à l'insuline et le transport musculaire du glucose.	confirmation directe	modérée
[3]	Animal, traitement pharmacologique et clamp métabolique	Rats Zucker Diabetic Fatty	Le traitement a amélioré la tolérance orale au glucose sans augmenter significativement la captation musculaire lors du clamp.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée montre que l'inhibition sélective de GSK-3 peut augmenter la réponse insulinique du muscle et le transport du glucose chez les rats Zucker Diabetic Fatty. Cette donnée soutient le rôle de GSK-3 en tant que régulateur négatif de l'action insulinique post-récepteur.Les preuves indépendantes rendent plausible et modérément bien étayée la chaîne reliant l'activité de GSK-3 à une fonction réduite d'IRS-1 et, par conséquent, à une moindre utilisation musculaire du glucose. La confirmation demeure principalement mécaniste et animale. Les différences entre les études indiquent que les effets métaboliques peuvent varier entre le foie et le muscle, selon le modèle expérimental et le traitement. Il n'est donc pas possible de transposer ces résultats à une thérapie chez l'homme sans études cliniques supplémentaires.

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] **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