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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Rôle de la glycogène synthase kinase-3 dans l'insulinorésistance et le diabète de type 2 - Revue des preuves

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24497998

1. ABSTRACT

La publication analysée est une revue narrative qui a examiné le rôle possible de la glycogène synthase kinase-3, ou GSK-3 (une enzyme qui modifie d'autres protéines), dans l'insulinorésistance du muscle squelettique et le diabète de type 2. Sur la base du seul résumé disponible, les auteurs ont synthétisé des études menées sur des modèles animaux, des cellules musculaires et des personnes atteintes de diabète de type 2. La revue indique qu'une activité accrue de la GSK-3 est associée à une moindre capacité de l'insuline à favoriser l'entrée du glucose dans les cellules musculaires et son stockage sous forme de glycogène.Dans le paragraphe 4.13, « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, cette publication est utilisée pour soutenir que l'inhibition de la GSK-3 peut améliorer la signalisation insulinique après le récepteur, augmenter la disponibilité du GLUT4 sur la membrane cellulaire, favoriser l'utilisation périphérique du glucose et réduire la production hépatique de glucose. Les preuves indépendantes confirment de manière convergente le rôle biologique négatif de la GSK-3 sur la voie insulinique, surtout chez les cellules et les rongeurs, et montrent également une association dans le muscle humain. Cependant, un modèle expérimental d'insulinorésistance induite par les glucocorticoïdes n'a pas montré de récupération de l'absorption musculaire de glucose après une inhibition aiguë de la GSK-3. La conclusion la plus prudente est donc mécaniste : la GSK-3 contribue à la régulation de la sensibilité à l'insuline, mais il n'est pas démontré que son inhibition représente un traitement efficace chez l'homme.

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 abordée par la publication était de savoir si GSK-3 contribue au défaut de réponse du muscle squelettique à l'insuline dans l'obésité et le diabète de type 2. Dans des conditions normales, l'insuline favorise l'entrée du glucose dans la cellule musculaire et encourage son accumulation sous forme de glycogène, une réserve énergétique. GSK-3 est une enzyme qui, lorsqu'elle reste trop active, peut entraver certaines étapes de cette réponse.L'hypothèse synthétisée par les auteurs est que l'augmentation de l'expression ou de l'activité de GSK-3 dans le muscle est liée à une moindre activation du transport du glucose par l'insuline et à une activité réduite de la glycogène synthase, l'enzyme qui synthétise le glycogène. La pertinence 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 concerne surtout le segment post-récepteur de la voie insulinique : après que l'insuline a interagi avec son récepteur, GSK-3 peut influencer les protéines qui transmettent le signal vers AKT et GLUT4.S'agissant d'une revue et le matériel disponible se limitant au seul résumé, la publication ne permet pas d'attribuer un effet causal unique à une expérience isolée. Elle résume plutôt des résultats antérieurs et propose GSK-3 comme cible biologique potentielle. Elle ne démontre pas que l'inhibition de GSK-3 prévient ou guérit le diabète chez l'être humain.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

La publication faisant l'objet de l'examen des preuves est une revue narrative de la littérature scientifique, et non une étude clinique ou expérimentale avec sa propre cohorte de participants. Le résumé disponible indique que les auteurs ont pris en compte des résultats obtenus sur des modèles animaux obèses et insulinorésistants, sur le muscle de personnes obèses atteintes de diabète de type 2, ainsi que lors d'expériences utilisant des inhibiteurs sélectifs de GSK-3.Les thèmes abordés incluent le transport du glucose dans le muscle, l'activité de la glycogène synthase, la translocation de GLUT4 (déplacement du transporteur de glucose vers la membrane cellulaire), la signalisation insulinique en aval du récepteur et la production de glucose par le foie. Le nombre d'études incluses, les critères de sélection des publications, la stratégie de recherche, les caractéristiques des participants, les dosages des inhibiteurs, les analyses statistiques et une évaluation formelle du risque de biais ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.Par conséquent, cette publication peut être lue comme une synthèse interprétative de l'état des connaissances en 2006. Elle ne permet pas d'estimer avec précision l'ampleur moyenne de l'effet de l'inhibition de GSK-3, ni d'établir quels résultats sont généralisables à l'homme.

4. RÉSULTATS

Le résumé indique que, dans les modèles animaux obèses et chez les personnes obèses atteintes de diabète de type 2, l'augmentation de l'expression et de l'activité de GSK-3 dans le muscle squelettique était associée à une moindre capacité de l'insuline à favoriser l'élimination du glucose sanguin et à activer la glycogène synthase. Concrètement, le muscle s'avérait moins efficace tant pour absorber le glucose que pour le transformer en réserve énergétique.La revue rapporte également que l'inhibition sélective de GSK-3 dans le muscle insulinorésistant améliorait le transport du glucose stimulé par l'insuline. Les auteurs interprètent ce résultat comme étant probablement lié à une amélioration de la signalisation en aval du récepteur de l'insuline et à une translocation accrue de GLUT4. Le résumé ne mentionne pas de valeurs absolues, d'effectifs, d'intervalles de confiance ou de valeurs de significativité des études incluses ; ces informations ne figurent pas dans le matériel disponible.Un autre résultat synthétisé concerne le foie : les inhibiteurs de GSK-3 étaient associés à une réduction de la production hépatique de glucose, vraisemblablement par une diminution de l'expression des gènes impliqués dans la gluconéogenèse, c'est-à-dire la production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques. L'utilisation du terme « vraisemblablement » indique que, dans le résumé, ce mécanisme est présenté comme une interprétation et non comme une démonstration complète de la chaîne causale.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique centrale est que la GSK-3 peut agir comme un frein à la réponse insulinique. Lorsque l'insuline fonctionne correctement, la voie

IRS-1–PI3K–AKT (séquence de protéines qui transmet le signal insulinique) réduit l'activité de la GSK-3. Si ce frein n'est pas appliqué efficacement, la GSK-3 peut contribuer à maintenir le muscle dans un état moins sensible à l'insuline.La phase du récit documentée par la publication analysée est la suivante : hyperactivité de la GSK-3 dans le muscle insulinorésistant réduction de l'efficacité de la signalisation après le récepteur de l'insuline moindre translocation du GLUT4 et moindre transport du glucose. La référence ne démontre pas à elle seule chaque étape décrite dans le paragraphe du livre, en particulier la phosphorylation directe de l'IRS-1 ou les effets sur des complications organiques spécifiques. Elle soutient toutefois la synthèse selon laquelle la GSK-3 est un régulateur négatif de la réponse insulinique dans le muscle et que son inhibition peut améliorer certains résultats métaboliques dans des modèles expérimentaux.Le point le plus important pour le lecteur est de distinguer le mécanisme de la thérapie. Une enzyme peut participer à la maladie sans être automatiquement une cible pharmacologique utile et sûre. Les effets des inhibiteurs de la GSK-3 dépendent en effet du tissu, du modèle d'insulinorésistance et de la sélectivité de la molécule utilisée.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

La base moléculaire de l'étape dédiée à IRS-1 a été documentée de manière indépendante par Eldar-Finkelman et Krebs. Dans des expériences biochimiques et sur des cellules d'ovaire de hamster exprimant le récepteur de l'insuline et IRS-1, GSK-3 a phosphorylé IRS-1 sur des résidus de sérine ; cette modification a réduit la phosphorylation ultérieure d'IRS-1 par le récepteur de l'insuline et a atténué le signal. Les auteurs ont également observé qu'IRS-1 ainsi modifiée pouvait inhiber l'activité tyrosine kinase du récepteur in vitro. Cela confirme directement l'étape moléculaire GSK-3 IRS-1 signalisation insulinique réduite, mais le modèle cellulaire ne démontre pas à lui seul que ce même mécanisme explique l'insulinorésistance humaine [1].Une confirmation chez l'homme provient de biopsies du muscle vaste latéral prélevées chez des personnes atteintes de diabète de type 2 et chez des témoins non diabétiques. Dans le muscle des personnes diabétiques, les protéines GSK-3a et GSK-3b étaient augmentées d'environ 30 % par rapport aux témoins minces et aux témoins obèses non diabétiques, tandis que l'activité totale de GSK-3 était environ deux fois plus élevée. Une quantité plus importante de GSK-3 était associée à une moindre élimination du glucose stimulée par l'insuline et à une activité réduite de la glycogène synthase. Il s'agit d'une association observationnelle ; elle n'établit donc pas que GSK-3 est la cause unique du défaut métabolique, mais elle confirme la direction de la relation décrite dans le livre au sein du tissu humain [2].Chez les rats Zucker Diabetic Fatty, un modèle d'obésité avec diabète de type 2, Henriksen et ses collègues ont testé des inhibiteurs sélectifs de GSK-3 sur du muscle isolé et après administration orale. Dans le muscle, l'inhibiteur CT-98014 a augmenté l'activité de la glycogène synthase de 49 % dans le muscle épitrocléaire et de 50 % dans le soléaire. Il a également augmenté le transport du glucose stimulé par l'insuline, tant à des concentrations submaximales que maximales, avec des augmentations allant de 24 % à 43 % selon le type musculaire et la concentration d'insuline ; cet effet était accompagné d'une présence accrue de GLUT4 à la surface cellulaire. Après un traitement oral, lors du test de charge orale en glucose, les réponses du glucose et de l'insuline étaient réduites respectivement de 26 % et 34 %. Ces données expérimentales confirment la partie de la chaîne GSK-3 GLUT4 entrée accrue de glucose, mais il s'agit de données obtenues chez le rat et non d'une preuve thérapeutique chez l'homme [3].Dans leur ensemble, ces recherches forment une chaîne cohérente : une modification moléculaire d'IRS-1 peut atténuer le signal insulinique ; dans le muscle humain diabétique, GSK-3 est plus abondante et plus active ; chez les rats insulinorésistants, son inhibition augmente le transport du glucose et la disponibilité de GLUT4. La convergence est biologiquement solide, mais les preuves causales les plus complètes sont expérimentales et non cliniques.

7. PREUVES DISCORDANTES

Un résultat pertinent mais non superposable provient de rats Wistar traités pendant 12 jours avec de la dexaméthasone, un glucocorticoïde qui induit une insulinorésistance. Dans ce modèle, l'inhibiteur sélectif de GSK-3, le CHIR-637, a augmenté l'activité fractionnaire de la glycogène synthase dans les

muscles soléaires, mais n'a pas rétabli l'absorption de glucose stimulée par l'insuline. Ce résultat indique que le blocage de GSK-3 peut améliorer une branche de la réponse insulinique, la synthèse du glycogène, sans nécessairement corriger le transport du glucose [4].Cette preuve ne contredit pas l'existence du mécanisme GSK-3–IRS-1, mais elle réduit la possibilité de généraliser automatiquement les effets observés chez les rats Zucker Diabetic Fatty à toutes les formes d'insulinorésistance. La différence peut dépendre de la cause de l'insulinorésistance, du type de muscle, du composé utilisé, de la durée du traitement ou d'altérations supplémentaires induites par les glucocorticoïdes. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente concernant la relation moléculaire entre GSK-3 et IRS-1 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 revue des preuves des recherches indépendantes utilisées pour vérifier les différentes étapes du récit.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Revue narrative	Études antérieures sur le muscle humain, modèles animaux et cellules	Synthétise que l'hyperactivité de GSK-3 est associée à l'insulinorésistance musculaire et que son inhibition peut améliorer le transport du glucose et l'activité de la glycogène synthase.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[1]	Cellulaire et biochimique	Protéines recombinantes et cellules CHO avec récepteur à l'insuline et IRS-1	La phosphorylation d'IRS-1 par GSK-3 réduit la phosphorylation insulinique d'IRS-1 et atténue le signal.	confirmation directe	modérée
[2]	Observationnelle avec biopsies musculaires	Personnes atteintes de diabète de type 2 et témoins non diabétiques	Dans le diabète de type 2, la GSK-3 musculaire est augmentée et inversement associée à l'élimination du glucose stimulée par l'insuline.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Animal expérimental	Rats Zucker Diabetic Fatty et muscles isolés	L'inhibition de GSK-3 augmente GLUT4 sur la membrane, le transport du glucose stimulé par l'insuline et l'activité de la glycogène synthase.	confirmation directe	modérée

[4]	Animal expérimental	Muscles de rats Wistar avec insulinorésistance induite par la dexaméthasone	L'inhibition de GSK-3 augmente l'activité de la glycogène synthase mais ne rétablit pas l'absorption du glucose stimulée par l'insuline.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée soutient de manière cohérente le rôle de GSK-3 en tant que régulateur négatif de la sensibilité à l'insuline, en particulier dans le muscle squelettique. Les preuves indépendantes confirment que GSK-3 peut modifier IRS-1, qu'une activité accrue de cette enzyme est associée à une réponse insulinique moindre dans le muscle humain atteint de diabète de type 2 et que son inhibition améliore le transport du glucose dans des modèles animaux spécifiques.Le récit est bien étayé sur le plan mécanistique. Il reste toutefois nécessaire de distinguer la restauration de certains signaux cellulaires d'un bénéfice thérapeutique démontré : un modèle animal d'insulinorésistance induite par les glucocorticoïdes n'a pas montré de rétablissement de l'absorption du glucose. Des validations cliniques contrôlées, utilisant des molécules sélectives et sûres, sont donc nécessaires avant de considérer l'inhibition de GSK-3 comme une stratégie thérapeutique établie.

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] **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