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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Inibizione di GSK-3 e miglioramento della segnalazione insulinica in ratti prediabetici insulino-resistenti

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24447215

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se bloccare acutamente GSK-3 (glicogeno sintasi chinasi-3, enzima che può frenare alcuni segnali metabolici) migliori l'azione dell'insulina nel muscolo di ratti Zucker obesi e prediabetici, un modello animale di insulino-resistenza. Nei muscoli isolati, l'inibitore selettivo CT118637 ha aumentato la risposta insulinica del trasporto di glucosio e della via che coinvolge IRS-1, PI3K e AKT. Il materiale disponibile è il solo abstract, peraltro incompleto nella parte finale; numerosi dettagli quantitativi non sono quindi riportati.Nella narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio secondo cui l'iperattività di GSK-3 compromette soprattutto gli eventi post-recettoriali del segnale insulinico nel muscolo scheletrico. Esperimenti cellulari indipendenti confermano che GSK-3 può modificare IRS-1 in senso inibitorio, mentre studi su cellule muscolari umane sostengono un miglioramento della risposta metabolica dopo l'inibizione dell'enzima. Tuttavia, modelli genetici murini indicano che impedire la normale inattivazione insulinica di GSK-3 non determina necessariamente diabete o intolleranza al glucosio. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e non equivale a una dimostrazione clinica nell'uomo.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se l'inibizione selettiva di GSK-3 potesse migliorare la capacità dell'insulina di far entrare glucosio nel muscolo scheletrico insulino-resistente e, soprattutto, attraverso quali passaggi della segnalazione cellulare. Gli autori hanno valutato l'ipotesi che un'eccessiva attività di GSK-3 riduca l'efficienza della via insulinica dopo il recettore, cioè nei segnali trasmessi da IRS-1 (substrato del recettore dell'insulina, proteina adattatrice), PI3K (fosfatidilinositolo-3 chinasi, enzima che propaga il segnale) e AKT (proteina che coordina risposte metaboliche).La pertinenza con il paragrafo 4.13 è specifica: la ricerca oggetto dell'articolo non dimostra l'intera storia biologica della GSK-3b, né stabilisce effetti terapeutici nell'uomo. Documenta invece un segmento della catena descritta nel libro: quando GSK-3 viene inibita nel muscolo insulino-resistente, aumentano segnali dipendenti da IRS-1 e la risposta al glucosio indotta dall'insulina. Poiché si tratta di muscoli isolati di ratto trattati in vitro, il lavoro può sostenere un meccanismo cellulare-muscolare, ma non dimostrare benefici clinici o la sicurezza di inibire GSK-3 nelle persone.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio è sperimentale, condotto *in vitro* su muscoli scheletrici isolati da ratti Zucker obesi femmina, descritti dagli autori come insulino-resistenti e prediabetici. Sono stati analizzati il muscolo soleo di tipo I, ricco di fibre ossidative, e il muscolo epitrocleare di tipo IIb, con caratteristiche metaboliche differenti.I tessuti sono stati incubati in assenza o presenza di CT118637, un piccolo inibitore selettivo di GSK-3, alla concentrazione di 1 micromolare. La selettività dichiarata era elevata per le isoforme GSK-3a e GSK-3b, con costante di inibizione inferiore a 10 nanomolari. È stata poi applicata una stimolazione insulinica massimale di 5 mU/ml. Gli autori hanno misurato il trasporto di glucosio, l'attività della glicogeno sintasi e alcuni segnali: fosforilazione su tirosina del recettore insulinico e di IRS-1, associazione di IRS-1 con la subunità p85 della PI3K, fosforilazione di AKT e fosforilazione di GSK-3.La numerosità degli animali, i criteri di inclusione ed esclusione, il periodo di allevamento, i dettagli delle analisi statistiche e i valori completi di significatività non sono riportati nel materiale disponibile. Non è riportata nel materiale disponibile neppure una misura diretta della traslocazione di GLUT4 (trasportatore che porta il glucosio all'interno della fibra muscolare) verso la membrana.

4. RISULTATI

In termini semplici, bloccare GSK-3 ha reso il muscolo insulino-resistente più capace di rispondere all'insulina. Nell'abstract disponibile, l'inibizione con CT118637 ha aumentato la stimolazione insulinica del trasporto di glucosio e dell'attività della glicogeno sintasi, l'enzima che contribuisce a immagazzinare il glucosio sotto forma di glicogeno.L'effetto rilevante per il paragrafo del libro era localizzato dopo il recettore dell'insulina. L'inibitore ha aumentato la fosforilazione di IRS-1 su tirosina, una modifica normalmente associata alla trasmissione del segnale, e ha aumentato l'associazione fra IRS-1 e p85 della PI3K. Sono inoltre aumentate la fosforilazione di AKT e quella di GSK-3b indotta dall'insulina. Al contrario, l'abstract indica che non vi era un miglioramento diretto della fosforilazione del recettore insulinico.Questa direzione dei risultati è importante: l'intervento non sembra avere agito rendendo più attivo il recettore, ma ripristinando una parte della segnalazione situata a valle del recettore. L'abstract ricevuto si interrompe dopo l'indicazione di significatività statistica iniziale; le differenze numeriche complete, i valori P per ogni confronto e il confronto quantitativo fra i due tipi muscolari non sono riportati nel materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che GSK-3 può comportarsi come un freno della risposta insulinica nel muscolo già insulino-resistente. Se questo freno viene ridotto, IRS-1 torna più facilmente a collegarsi alla PI3K; da qui il segnale può raggiungere AKT e favorire l'utilizzazione del glucosio. Nel modello studiato, l'aumento del trasporto di glucosio è coerente con questo recupero della catena di segnalazione.Il segmento direttamente documentato dalla pubblicazione è quindi: inibizione farmacologica acuta di GSK-3 maggiore funzionalità di IRS-1 associata a PI3K e maggiore attivazione di AKT

aumento della risposta insulinica del trasporto di glucosio nel muscolo di ratto. L'assenza di un effetto diretto sul recettore insulinico rende coerente l'affermazione del libro relativa alla prevalenza di eventi post-recettoriali.Questa interpretazione non dimostra che GSK-3 sia l'unica causa dell'insulino-resistenza, né che l'inibizione della GSK-3 produca lo stesso effetto in ogni tessuto o nell'organismo umano. Inoltre, GSK-3 possiede molte funzioni cellulari; ridurne l'attività può generare conseguenze che un esperimento acuto su muscolo isolato non può valutare.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma del passaggio molecolare a monte proviene da uno studio cellulare indipendente che ha identificato IRS-1 come bersaglio di GSK-3. In cellule di criceto che esprimevano il recettore dell'insulina, la sostituzione delle serine 332 e 336 di IRS-1 con alanina, che impediva la fosforilazione mediata da GSK-3, ha aumentato la fosforilazione insulinica di IRS-1 su tirosina e l'attivazione di AKT rispetto a IRS-1 non modificata. Il litio, inibitore non selettivo di GSK-3, ha ridotto la fosforilazione di IRS-1 alla serina 332; la sovraespressione di GSK-3 l'ha invece aumentata. Lo studio sostiene quindi il passaggio GSK-3 attiva modifica inibitoria di IRS-1 minore trasmissione del segnale insulinico, ma resta un esperimento su cellule ingegnerizzate e non misura l'insulino-resistenza in persone [1].Un secondo studio ha verificato il rapporto fra GSK-3 e metabolismo del glucosio in cellule muscolari umane coltivate. L'inibizione farmacologica di GSK-3 ha aumentato rapidamente l'attività della glicogeno sintasi; dopo trattamento prolungato ha aumentato sia il trasporto basale sia quello stimolato dall'insulina. L'aumento del trasporto insulinico è stato accompagnato da un incremento di circa 3,5 volte della quantità di IRS-1, mentre la massima fosforilazione di AKT indotta dall'insulina non è cambiata. Questa evidenza conferma che l'inibizione di GSK-3 può migliorare alcuni esiti metabolici in cellule muscolari umane, ma indica anche che non tutti i nodi della via IRS-1–AKT rispondono nello stesso modo e nelle stesse condizioni sperimentali [2].Nel complesso, le due pubblicazioni indipendenti costruiscono una catena convergente con lo studio originale: GSK-3 può modificare IRS-1 in senso sfavorevole alla trasmissione del segnale, e la sua inibizione può migliorare la risposta metabolica del muscolo. La conferma nell'uomo, tuttavia, è limitata a cellule coltivate e non a sperimentazioni cliniche su pazienti con insulino-resistenza.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'importante evidenza di contesto proviene da topi geneticamente modificati nei quali GSK-3a e/o GSK-3b non potevano essere inattivate dalla fosforilazione normalmente indotta da AKT. Nel muscolo di questi animali l'insulina non riusciva a inibire le forme mutate di GSK-3 e non stimolava la glicogeno sintasi come nei controlli. Nonostante ciò, i topi singoli e doppi knock-in hanno mantenuto glucosio e insulina circolanti normali e non sono risultati intolleranti al glucosio a 20 settimane [3].Questo risultato non contraddice direttamente l'osservazione che l'inibizione acuta di GSK-3 migliori segnali insulinici nel muscolo di ratto. Ridimensiona però l'idea che la sola mancata inattivazione di GSK-3 sia sufficiente a causare diabete nell'intero organismo. Gli autori hanno indicato possibili compensi dello sviluppo, del fegato o di altri tessuti. La relazione GSK-3–IRS-1 resta pertanto dipendente dal modello, dall'isoforma considerata, dalla durata dell'alterazione e dal tessuto analizzato.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti impiegate per valutare il medesimo passaggio narrativo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, muscoli isolati in vitro	Muscoli soleo ed epitrocleare di ratti Zucker obesi femmina prediabetici	L'inibizione acuta di GSK-3 ha aumentato la segnalazione insulinica post-recettoriale e il trasporto di glucosio.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e molecolare	Cellule di criceto con recettore insulinico e IRS-1 espressi sperimentalmente	Impedire la fosforilazione di IRS-1 mediata da GSK-3 ha aumentato la fosforilazione di IRS-1 su tirosina e l'attivazione di AKT.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Cellule muscolari scheletriche umane coltivate	L'inibizione di GSK-3 ha aumentato il trasporto di glucosio e la quantità di IRS-1 dopo esposizione prolungata.	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale genetico	Topi knock-in con GSK-3 resistente all'inattivazione indotta dall'insulina	La mancata inattivazione di GSK-3 ha compromesso l'attivazione muscolare della glicogeno sintasi senza causare intolleranza al glucosio.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo specifico l'idea che, nel muscolo scheletrico insulino-resistente di ratti prediabetici, GSK-3 agisca soprattutto come regolatore negativo della segnalazione insulinica dopo il recettore. L'inibizione acuta dell'enzima ha aumentato i segnali associati a IRS-1, PI3K e AKT e ha migliorato il trasporto di glucosio.La narrazione è confermata a livello meccanicistico da studi che identificano IRS-1 come bersaglio inibitorio di GSK-3 e da risultati in cellule muscolari umane. Tuttavia, il quadro non prova che GSK-3 sia l'unico determinante dell'insulino-resistenza né che la sua inibizione costituisca un trattamento dimostrato nell'uomo. Sono necessarie validazioni cliniche, considerate le differenze tra tessuti, isoforme dell'enzima e modelli sperimentali.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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