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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'inibizione in vitro a breve termine della glicogeno sintasi chinasi 3 potenzia la segnalazione insulinica nel muscolo scheletrico di tipo I dei ratti Zucker Diabetic Fatty - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'inibizione selettiva di GSK-3 (glicogeno sintasi chinasi 3, enzima che può ridurre alcune risposte cellulari all'insulina) migliorasse la segnalazione insulinica nel muscolo soleo isolato di ratti Zucker Diabetic Fatty, un modello animale di diabete di tipo 2. Dopo esposizione in vitro all'inibitore CT98014, la risposta all'insulina è risultata maggiore: sono aumentati il trasporto di glucosio, la fosforilazione del recettore insulinico, di IRS-1 e di AKT, mentre è diminuita una fosforilazione di IRS-1 associata a minore funzionalità.Nel paragrafo 4.13 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la ricerca contribuisce alla narrazione secondo cui un'eccessiva attività di GSK-3b può attenuare il segnale insulinico a valle del recettore. Studi indipendenti in cellule e in muscolo di ratti insulino-resistenti confermano la coerenza biologica della catena GSK-3 → IRS-1 → PI3K/AKT. Rimane tuttavia limitata la dimostrazione clinica nell'uomo e non si può dedurre che l'inibizione farmacologica di GSK-3 rappresenti un trattamento dimostrato per il diabete.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24367501

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 un'elevata attività di GSK-3 contribuisse al difetto con cui il muscolo scheletrico risponde all'insulina nel diabete sperimentale. L'ipotesi era che bloccare selettivamente questo enzima potesse rendere più efficiente la trasmissione del segnale dall'insulina verso i meccanismi che favoriscono l'ingresso del glucosio nella cellula.Il punto rilevante per il paragrafo 4.13 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è la parte post-recettoriale della cascata insulinica. Dopo che l'insulina si lega al suo recettore, IRS-1 (insulin receptor substrate 1, proteina adattatrice che trasmette il segnale) aiuta ad attivare PI3K e AKT, proteine essenziali per la risposta metabolica. GSK-3 può interferire con questa sequenza attraverso fosforilazioni su residui di serina di IRS-1, cioè modificazioni chimiche che, a seconda del sito colpito, possono ridurne l'efficienza.Essendo un esperimento su muscolo isolato di ratto, la pubblicazione può documentare un effetto biologico acuto in quel modello. Non può stabilire da sola se lo stesso intervento produca benefici clinici nelle persone con diabete di tipo 2, né dimostrare che GSK-3 sia l'unica causa dell'insulino-resistenza.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha utilizzato muscoli solei isolati, cioè muscoli a prevalenza di fibre lente e ossidative, provenienti da ratti maschi Zucker Diabetic Fatty con diabete manifesto. Come confronto fisiologico sono stati esaminati ratti Zucker magri sensibili all'insulina. Il muscolo è stato studiato *in vitro*, quindi al di fuori dell'organismo, in condizioni controllate.I preparati muscolari sono stati esposti al composto CT98014, un inibitore selettivo di GSK-3, alla concentrazione di 1 micromolo per litro. L'insulina è stata utilizzata alla concentrazione massima di 5 mU/mL. Sono stati misurati il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina e la fosforilazione di proteine appartenenti alla cascata insulinica: il recettore insulinico, IRS-1, AKT e GSK-3b. È stata inoltre valutata la fosforilazione di IRS-1 in serina 307, una modificazione associata in diversi modelli sperimentali a una minore efficienza del segnale insulinico.Le tecniche comprendevano saggi di trasporto del glucosio e analisi immunoblot delle proteine fosforilate. Il numero complessivo di animali, i criteri di inclusione ed esclusione, il periodo di allevamento e ogni eventuale randomizzazione non sono riportati nell'abstract disponibile. Anche le informazioni necessarie per valutare formalmente il rischio di distorsioni sperimentali non sono riportate nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Prima del trattamento, il muscolo dei ratti Zucker Diabetic Fatty mostrava una minore fosforilazione insulinica di GSK-3b in serina 9 rispetto al muscolo dei ratti magri: la riduzione era del 35% e risultava statisticamente significativa. Poiché questa fosforilazione contribuisce normalmente a frenare GSK-3b, il risultato è compatibile con una maggiore attività dell'enzima nel modello diabetico.In assenza di insulina, l'inibitore non ha prodotto effetti rilevabili sui parametri misurati. In presenza di insulina, invece, CT98014 ha aumentato del 28% il trasporto di glucosio nel muscolo. In termini semplici, il muscolo trattato ha risposto meglio all'ormone nel trasferire glucosio dall'ambiente esterno all'interno delle cellule.Il miglioramento funzionale è stato accompagnato da un rafforzamento della cascata di segnalazione. La fosforilazione su tirosina del recettore insulinico è aumentata del 52% e quella di IRS-1 del 50%. La fosforilazione di AKT in serina 473, segnale collegato alla sua attivazione, è aumentata del 48%. È inoltre aumentata del 36% la fosforilazione inibitoria di GSK-3b in serina 9.Contemporaneamente, la fosforilazione di IRS-1 in serina 307 si è ridotta del 26%. Questa è la direzione del risultato più pertinente al testo del libro: una modificazione di IRS-1 considerata sfavorevole alla risposta insulinica è diminuita mentre le modificazioni associate alla propagazione del segnale sono aumentate. Lo studio ha anche osservato una riduzione del 31% della fosforilazione di JNK1/2, una famiglia di chinasi che può contribuire alla fosforilazione inibitoria di IRS-1.I risultati mostrano quindi che, nel muscolo diabetico isolato, l'inibizione acuta di GSK-3 è associata a un aumento coordinato del segnale insulinico e del trasporto di glucosio. Non dimostrano però che ogni variazione osservata dipenda esclusivamente dalla fosforilazione diretta di IRS-1 da parte di GSK-3: anche JNK e altri regolatori della via possono contribuire al fenomeno.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico generale è che GSK-3 può agire come un freno della risposta all'insulina quando la sua attività rimane elevata. Nel modello studiato, rimuovere temporaneamente questo freno ha reso più efficace la sequenza che parte dal recettore insulinico, passa attraverso IRS-1 e AKT e culmina in un maggiore trasporto di glucosio nel muscolo.Il segmento della catena documentato più direttamente dalla pubblicazione è: inibizione di GSK-3 riduzione della fosforilazione di IRS-1 in serina 307 e aumento della fosforilazione di IRS-1 su tirosina maggiore attivazione di AKT aumento del trasporto di glucosio. Il dato sul recettore insulinico è compatibile con un miglioramento anche degli eventi iniziali della cascata, ma non identifica con certezza il meccanismo molecolare che collega GSK-3 alla maggiore fosforilazione del recettore.Questa interpretazione è coerente con la frase del libro relativa all'aumento della fosforilazione del recettore insulinico, di IRS-1 e di AKT e alla riduzione della fosforilazione inibitoria di IRS-1. Tuttavia, il modello è animale, il trattamento è avvenuto su tessuto isolato e l'effetto è stato osservato nel breve periodo. Non è quindi possibile trasformare il risultato in una conclusione terapeutica per le persone.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma del passaggio centrale della narrazione proviene da un esperimento cellulare indipendente. Eldar-Finkelman e Krebs hanno mostrato che GSK-3 può fosforilare IRS-1 e che questa modificazione rende IRS-1 capace di ostacolare l'attività tirosin-chinasica del recettore insulinico. Nelle cellule che esprimevano più GSK-3, la fosforilazione indotta dall'insulina di IRS-1 e del recettore insulinico risultava ridotta. Lo studio conferma quindi la direzione biologica proposta nel libro: maggiore attività di GSK-3 è collegata a una minore efficienza del nodo recettore insulinico–IRS-1 [1]. Il limite è che il modello era costituito da cellule di ovaio di criceto geneticamente modificate e non da muscolo umano o animale integro.Un secondo lavoro ha identificato con maggiore precisione un possibile punto molecolare del freno esercitato da GSK-3. In cellule che esprimevano il recettore insulinico e IRS-1, la fosforilazione di IRS-1 in serina 332 da parte di GSK-3 attenuava il segnale insulinico. Le mutazioni che impedivano questa fosforilazione hanno aumentato la fosforilazione di IRS-1 su tirosina e l'attivazione di AKT indotte dall'insulina. Inoltre, l'inibizione di GSK-3 con litio ha ridotto la fosforilazione in serina 332 [2]. Il sito studiato non coincide con la serina 307 misurata nello studio originale, ma rafforza il principio secondo cui determinate fosforilazioni di IRS-1 dipendenti da GSK-3 possono indebolire la via IRS-1–AKT.La conferma più vicina al modello muscolare deriva da ratti Zucker obesi prediabetici, nei quali un diverso inibitore selettivo di GSK-3 ha aumentato la fosforilazione di IRS-1 su tirosina, l'associazione di IRS-1 con PI3K e la fosforilazione di AKT. L'aumento del segnale è stato accompagnato da un maggiore trasporto di glucosio stimolato dall'insulina nel muscolo insulino-resistente. L'effetto non è stato osservato nel muscolo dei ratti magri sensibili all'insulina e non è stato associato a un aumento della fosforilazione del recettore insulinico [3]. Quest'ultimo dettaglio indica che il miglioramento può collocarsi soprattutto a valle del recettore e che il contributo del recettore stesso può dipendere dal modello, dallo stato metabolico e dal tipo muscolare.Nel loro insieme, queste pubblicazioni indipendenti sostengono una catena convergente. Gli studi cellulari definiscono il possibile meccanismo GSK-3–IRS-1; lo studio sui ratti insulino-resistenti conferma che inibire GSK-3 può aumentare la trasmissione del segnale da IRS-1 verso PI3K e AKT nel muscolo. La conferma resta principalmente meccanicistica e preclinica, perché mancano sperimentazioni cliniche che dimostrino lo stesso circuito come bersaglio terapeutico efficace e sicuro nell'uomo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.Esistono tuttavia limiti contestuali importanti. Nello studio indipendente sui ratti Zucker prediabetici, l'inibizione di GSK-3 ha aumentato la fosforilazione di IRS-1, PI3K e AKT senza aumentare la fosforilazione del recettore insulinico [3]. Questo non contraddice lo studio analizzato, ma mostra che il segmento della cascata più sensibile all'inibizione di GSK-3 può variare. Inoltre, GSK-3 possiede molte funzioni cellulari oltre

alla regolazione del metabolismo del glucosio; per questo gli effetti di un inibitore possono dipendere da dose, durata, tessuto e selettività del composto.La letteratura selezionata non consente quindi di sostenere che l'inibizione di GSK-3 produca sempre lo stesso profilo molecolare in tutti i tessuti o che l'aumento della segnalazione osservato nel muscolo di ratto si traduca automaticamente in un beneficio clinico nell'uomo.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per valutare la stessa narrazione biologica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, muscolo isolato in vitro	Muscolo soleo di ratti Zucker Diabetic Fatty e ratti magri	L'inibizione di GSK-3 ha aumentato il trasporto di glucosio e la segnalazione recettore insulinico–IRS-1–AKT, riducendo IRS-1 Ser307.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e molecolare	Cellule CHO con recettore insulinico e IRS-1	L'aumento di GSK-3 ha aumentato la fosforilazione di IRS-1 su serina e ridotto la fosforilazione insulinica di IRS-1 e recettore.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e molecolare	Peptidi, IRS-1 ricombinante e cellule CHO	La fosforilazione di IRS-1 in Ser332 dipendente da GSK-3 ha attenuato la segnalazione; impedirla ha aumentato IRS-1 su tirosina e AKT.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale, muscolo isolato in vitro	Muscoli di ratti Zucker obesi prediabetici e magri	L'inibizione di GSK-3 ha aumentato IRS-1, PI3K, AKT e trasporto di glucosio nei muscoli insulino-resistenti, senza aumentare il recettore.	conferma indiretta	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo diretto il passaggio del libro relativo al recupero della segnalazione insulinica dopo inibizione di GSK-3 nel muscolo diabetico di ratto. Il risultato più importante è la direzione coordinata degli effetti: diminuzione di una fosforilazione di IRS-1 associata a minore funzione e aumento dei segnali insulinici attraverso recettore, IRS-1 e AKT.Le evidenze indipendenti confermano che GSK-3 può modulare negativamente IRS-1 e che ridurre questa attività può migliorare il segnale verso PI3K e AKT in modelli sperimentali di insulino-resistenza. La narrazione è quindi ben sostenuta sul piano meccanicistico. Rimane necessaria una validazione clinica nell'uomo, soprattutto per stabilire efficacia, selettività e sicurezza di eventuali interventi farmacologici su 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. 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] **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