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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

La fosforilazione del substrato del recettore insulinico 1 da parte della glicogeno sintasi chinasi 3 compromette l'azione dell'insulina - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24363480

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se la glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK-3, enzima che aggiunge gruppi fosfato ad altre proteine) possa ridurre l'efficienza del segnale insulinico agendo su IRS-1, una proteina che trasmette il segnale dal recettore dell'insulina all'interno della cellula. In esperimenti in provetta e in cellule ovariche di criceto cinese modificate per produrre IRS-1 e recettore insulinico, l'aumento dell'attività di GSK-3 ha incrementato la fosforilazione su serina di IRS-1 e ha ridotto la fosforilazione indotta dall'insulina di IRS-1 e del recettore.La ricerca contribuisce alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui un'attività persistente di GSK-3 può indebolire il segnale insulinico attraverso IRS-1. Studi indipendenti nell'uomo mostrano un'associazione tra attività muscolare di GSK-3 più elevata e minore utilizzazione del glucosio; studi nei ratti insulino-resistenti indicano che l'inibizione dell'enzima migliora segnali a valle di IRS-1 e trasporto di glucosio. La dimostrazione causale completa nell'uomo resta tuttavia limitata.

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 GSK-3 potesse interferire direttamente con IRS-1, il principale adattatore iniziale del segnale dell'insulina. In condizioni normali, il recettore insulinico aggiunge gruppi fosfato su specifici residui di tirosina di IRS-1; questa modifica permette alla cellula di trasmettere il messaggio dell'insulina verso i sistemi che regolano l'uso del glucosio. Gli autori hanno ipotizzato che la fosforilazione di IRS-1 su serina o treonina da parte di GSK-3 potesse ostacolare questo processo.La pertinenza con il paragrafo 4.13 è precisa: la pubblicazione documenta il segmento GSK-3 modificazione di IRS-1 attenuazione della segnalazione dal recettore insulinico. Non valuta direttamente obesità, diabete di tipo 2 o sensibilità insulinica nell'organismo umano. Inoltre, nel materiale disponibile GSK-3 è indicata senza una dimostrazione separata dell'isoforma beta; l'attribuzione specifica a GSK-3b nel testo del libro è biologicamente coerente con la letteratura successiva, ma non è dimostrata autonomamente dall'abstract disponibile dello studio originale.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha incluso esperimenti biochimici in vitro e cellule CHO, cioè cellule ovariche di criceto cinese coltivate in laboratorio, nelle quali erano espressi IRS-1 e il recettore insulinico. Gli autori hanno valutato la capacità di GSK-3 di fosforilare IRS-1 e hanno confrontato l'espressione della forma normale dell'enzima con quella di un mutante S9A, descritto come non regolato.Le principali variabili osservate erano la fosforilazione di IRS-1 su serina, la fosforilazione di IRS-1 indotta dall'insulina su tirosina e l'attività tirosin-chinasica del recettore insulinico, cioè la capacità del recettore di avviare il segnale mediante fosforilazione. La numerosità degli esperimenti, i criteri di inclusione, il numero di repliche biologiche, le concentrazioni impiegate, le procedure analitiche dettagliate e le analisi statistiche non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato centrale è che GSK-3 ha fosforilato IRS-1 in vitro. In parole semplici, l'enzima ha modificato la proteina che normalmente aiuta il recettore insulinico a trasmettere il proprio messaggio. Dopo questa modifica, IRS-1 è diventato capace di inibire l'attività tirosin-chinasica del recettore insulinico negli esperimenti in provetta.Nelle cellule CHO che esprimevano IRS-1 e recettore insulinico, l'espressione sia della GSK-3 normale sia del mutante S9A ha aumentato la fosforilazione su serina di IRS-1. Nelle stesse condizioni, la fosforilazione su tirosina di IRS-1 e del recettore indotta dall'insulina è risultata marcatamente soppressa. L'abstract non riporta percentuali, valori P, intervalli di confidenza, numerosità o misure assolute; tali dati non possono quindi essere aggiunti.Il dato più rilevante per il libro è direzionale: maggiore attività o espressione sperimentale di GSK-3 si associa a minore attivazione del recettore insulinico e di IRS-1 dopo stimolo insulinico. Questo dimostra un possibile freno molecolare al segnale, ma non dimostra che lo stesso meccanismo sia la causa predominante dell'insulino-resistenza nell'obesità o nel diabete di tipo 2.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che IRS-1 non è soltanto un passaggio passivo della via insulinica: alcune modifiche chimiche possono trasformarlo in un ostacolo alla propagazione del segnale. La catena proposta è semplice: quando GSK-3 aggiunge gruppi fosfato in sedi regolatorie di IRS-1, IRS-1 risponde meno efficacemente al recettore e il segnale dell'insulina diminuisce.Dal punto di vista tecnico, lo studio collega la fosforilazione di IRS-1 su serina o treonina a una riduzione della fosforilazione su tirosina di IRS-1 e del recettore insulinico. La fosforilazione su tirosina è qui il segnale favorevole alla trasduzione insulinica; la sua riduzione indica un segnale iniziale meno efficiente. Gli autori hanno quindi proposto che GSK-3 possa contribuire all'insulino-resistenza.Questa interpretazione è coerente con il passaggio del libro, ma richiede prudenza. Il lavoro dimostra un meccanismo cellulare in un modello artificiale con sovraespressione di proteine. Non può stabilire quanto il meccanismo pesi

nei diversi tessuti umani, né dimostrare che l'inibizione di GSK-3 sia un trattamento efficace o sicuro per il diabete.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma del contesto fisiopatologico proviene da uno studio su biopsie di muscolo vasto laterale di persone con diabete di tipo 2, persone magre senza diabete e persone con obesità senza diabete. Nel muscolo delle persone con diabete di tipo 2, le quantità delle isoforme alfa e beta di GSK-3 erano circa il 30% più elevate e l'attività totale dell'enzima era circa doppia rispetto ai gruppi senza diabete. Inoltre, livelli più elevati di GSK-3 erano associati a una minore eliminazione del glucosio stimolata dall'insulina. Si tratta di un'associazione osservazionale: conferma che GSK-3 è collegata a una minore risposta insulinica nell'uomo, ma non dimostra che ne sia la causa [1].Una seconda linea di evidenza deriva da ratti Zucker Diabetic Fatty, un modello animale di obesità e diabete di tipo 2. L'inibizione selettiva di GSK-3 ha aumentato il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina nei muscoli soleo ed epitrocleare rispettivamente del 43% e del 26% dopo trattamento orale acuto, mentre la risposta glicemica e insulinica al test orale di tolleranza al glucosio si è ridotta del 26% e del 34%. L'effetto è stato accompagnato da un aumento di GLUT4 sulla superficie cellulare, il trasportatore che permette al glucosio di entrare nel muscolo. Questo studio conferma che ridurre l'attività di GSK-3 può migliorare l'azione dell'insulina in un organismo insulino-resistente, pur restando un modello animale [2].Un terzo studio, condotto su muscolo isolato di ratti obesi Zucker in fase prediabetica, approfondisce il tratto post-recettoriale della catena. L'inibizione acuta e selettiva di GSK-3 ha aumentato la fosforilazione di IRS-1 su tirosina, l'associazione di IRS-1 con PI3K e la fosforilazione di AKT, una proteina che partecipa alla risposta metabolica all'insulina. Non ha invece aumentato la fosforilazione del recettore insulinico. Questo risultato è particolarmente coerente con l'idea che GSK-3 condizioni soprattutto l'efficienza di IRS-1 e dei segnali successivi, non necessariamente l'attivazione iniziale del recettore [3].Nel loro insieme, gli studi indipendenti costruiscono una catena convergente: maggiore GSK-3 nel muscolo umano è associata a minore risposta insulinica; nei roditori insulino-resistenti, l'inibizione di GSK-3 migliora i segnali dipendenti da IRS-1 e l'ingresso del glucosio nel muscolo. La conferma più diretta della specifica fosforilazione di IRS-1 da parte di GSK-3 rimane però principalmente sperimentale e cellulare.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.Esistono comunque limiti che riducono la generalizzabilità della narrazione. Gli studi di inibizione disponibili riguardano soprattutto muscolo scheletrico di roditori e composti sperimentali; gli effetti possono variare secondo tessuto, isoforma dell'enzima, durata dell'esposizione e stato metabolico. Inoltre, nello studio umano osservazionale la maggiore attività di GSK-3 potrebbe essere una conseguenza dell'insulino-resistenza, anziché il suo fattore causale iniziale. Questi elementi richiedono di non trasferire automaticamente al paziente umano i risultati ottenuti in cellule o animali.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il meccanismo dimostrato nello studio originale dalle evidenze indipendenti disponibili nei modelli umani e animali.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e biochimico	Esperimenti in vitro e cellule CHO con IRS-1 e recettore insulinico	GSK-3 ha aumentato la fosforilazione su serina di IRS-1 e ridotto la fosforilazione indotta dall'insulina di IRS-1 e del recettore.	conferma diretta	preliminare
[1]	Osservazionale su tessuto umano	Biopsie di muscolo vasto laterale in persone con diabete di tipo 2 e controlli	GSK-3 era più abbondante e più attiva nel diabete di tipo 2; livelli maggiori erano associati a minore eliminazione del glucosio stimolata dall'insulina.	conferma indiretta	moderata
[2]	Animale sperimentale	Ratti Zucker Diabetic Fatty con insulino-resistenza	L'inibizione selettiva di GSK-3 ha aumentato il trasporto muscolare di glucosio stimolato dall'insulina e ridotto le risposte glicemica e insulinica al carico orale.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[3]	Animale sperimentale ex vivo	Muscolo isolato di ratti obesi Zucker prediabetici	L'inibizione di GSK-3 ha aumentato fosforilazione di IRS-1, associazione IRS-1/PI3K e fosforilazione di AKT senza aumentare la fosforilazione del recettore.	conferma indiretta	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto un meccanismo cellulare: GSK-3 può fosforilare IRS-1 e ridurre l'efficienza del segnale insulinico. Le evidenze indipendenti rendono questa narrazione abbastanza ben sostenuta nei modelli animali e biologicamente coerente con osservazioni nel muscolo umano. Rimane però necessaria una validazione nell'uomo che chiarisca causalità, rilevanza delle diverse isoforme e possibili effetti nei vari tessuti.

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] **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

[2] **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

[3] **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