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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Modulazione dell'insulino-resistenza muscolare mediante inibizione selettiva di GSK-3 nei ratti Zucker diabetici obesi - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'inibizione farmacologica selettiva di GSK-3, un enzima che può frenare alcuni segnali dell'insulina, migliorasse l'utilizzo del glucosio nel muscolo di ratti Zucker Diabetic Fatty, un modello animale di diabete di tipo 2. In muscoli isolati, gli inibitori hanno aumentato il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina; dopo trattamento orale acuto, hanno ridotto le risposte di glucosio e insulina al test da carico orale.Nel paragrafo 4.13 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui l'iperattività di GSK-3 può partecipare al difetto di segnalazione insulinica dopo il recettore. Il materiale disponibile documenta direttamente il miglioramento funzionale del trasporto di glucosio e l'aumento di GLUT4 in membrana, ma non riporta misure di IRS-1, PI3K o AKT. Studi indipendenti sostengono che GSK-3 possa fosforilare IRS-1 e che la sua inibizione migliori segnali dipendenti da IRS-1 nel muscolo di roditori insulino-resistenti. Risultati non uniformi in altri esperimenti animali impongono prudenza: la conferma è soprattutto meccanicistica e preclinica, non clinica nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366877

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 bloccare selettivamente GSK-3 (glicogeno sintasi chinasi 3, enzima che può limitare la sintesi di glicogeno e modulare il segnale insulinico) potesse migliorare l'azione dell'insulina nel muscolo scheletrico insulino-resistente. L'ipotesi era che un'eccessiva attività di GSK-3 contribuisse alla ridotta capacità del muscolo di captare glucosio quando arriva il segnale insulinico.La ricerca è pertinente al paragrafo 4.13 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché verifica, in un modello animale di diabete, se l'inibizione di GSK-3 migliori una conseguenza funzionale della segnalazione insulinica post-recettoriale: l'ingresso di glucosio nel muscolo. Lo studio non può però dimostrare che GSK-3 agisca necessariamente attraverso IRS-1 (insulin receptor substrate-1, proteina adattatrice che trasmette il segnale dal recettore dell'insulina) poiché, nel solo abstract disponibile, non sono riportate misure di fosforilazione di IRS-1, PI3K o AKT.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

È stato utilizzato un modello sperimentale animale: ratti Zucker Diabetic Fatty, descritti nell'abstract come insulino-resistenti. Sono stati studiati due muscoli scheletrici isolati: epitrocleare, prevalentemente di tipo IIb, e soleo, prevalentemente di tipo I. La numerosità degli animali, il sesso, l'età, i criteri di inclusione e il periodo sperimentale non sono riportati nel materiale disponibile.Nei preparati muscolari isolati, gli autori hanno incubato i tessuti con CT-98014, un inibitore selettivo di GSK-3, e hanno confrontato attività della glicogeno sintasi e captazione di 2-deossiglucosio, una molecola usata per stimare il trasporto di glucosio nelle cellule. Hanno inoltre valutato la quantità di GLUT4 presente sulla superficie cellulare; GLUT4 è il trasportatore che permette al glucosio di entrare nelle fibre muscolari in risposta all'insulina. È stato esaminato anche il litio, che può inibire GSK-3 ma ha ulteriori effetti biologici.In un secondo esperimento, i ratti hanno ricevuto per via orale CT-98023, altro inibitore selettivo di GSK-3, alla dose di 30 mg/kg due volte. In seguito è stato eseguito un test di tolleranza orale al glucosio, cioè una prova che osserva come cambiano glicemia e insulinemia dopo l'assunzione di glucosio. I dettagli delle analisi statistiche, della randomizzazione e dell'eventuale cecità dei valutatori non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei muscoli dei ratti Zucker Diabetic Fatty, CT-98014 ha aumentato l'attività della glicogeno sintasi del 49% nell'epitrocleare e del 50% nel soleo, con $P < 0,05$. In termini semplici, il trattamento ha reso più attivo l'enzima che favorisce l'immagazzinamento del glucosio sotto forma di glicogeno. L'inibitore non ha modificato la captazione basale di glucosio, cioè l'ingresso di glucosio quando non veniva aggiunta insulina.Il dato più pertinente alla narrazione del libro è che CT-98014 ha aumentato il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina. Nell'epitrocleare l'aumento è stato del 37% con insulina submassimale e del 24% con insulina massimale; nel soleo è stato rispettivamente del 43% e del 26%. Questi incrementi erano associati a una maggiore presenza di GLUT4 sulla superficie cellulare. Il risultato indica quindi che, nel muscolo isolato di questi ratti, l'inibizione di GSK-3 ha aumentato la risposta al segnale insulinico e la disponibilità del trasportatore necessario all'ingresso del glucosio.Dopo due dosi orali di CT-98023, le risposte di glucosio e insulina durante il test di tolleranza orale sono diminuite rispettivamente del 26% e del 34% rispetto agli animali non trattati. Trenta minuti dopo l'ultima dose, il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina era aumentato del 57% nell'epitrocleare e del 43% nel soleo. Due ore dopo l'ultima dose, l'aumento era ancora significativo soltanto nel soleo, pari al 26%.L'abstract non riporta valori assoluti, numerosità, intervalli di confidenza né risultati relativi alla fosforilazione di IRS-1, all'attivazione di PI3K o alla fosforilazione di AKT. Pertanto, questi specifici passaggi molecolari non possono essere attribuiti direttamente allo studio analizzato sulla base del materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che GSK-3 non appare soltanto collegata alla produzione di glicogeno: nel modello studiato, la sua inibizione ha aumentato la risposta del muscolo all'insulina e ha favorito la comparsa di GLUT4 sulla membrana cellulare. In pratica, quando l'insulina era presente, il muscolo

trattato lasciava entrare più glucosio rispetto al muscolo non trattato.Il segmento della catena documentato dalla pubblicazione è quindi: inibizione di GSK-3 maggiore azione dell'insulina sul trasporto muscolare di glucosio maggiore GLUT4 sulla superficie cellulare. Questo è coerente con l'idea che un'elevata attività di GSK-3 contribuisca a un difetto post-recettoriale, cioè situato dopo il recettore dell'insulina.L'interpretazione secondo cui il miglioramento dipenda specificamente dal recupero della fosforilazione di IRS-1 e dalla successiva riattivazione di PI3K-AKT è plausibile nel quadro complessivo della letteratura, ma non è una misurazione riportata nell'abstract dello studio originale. Inoltre, i risultati provengono da ratti e da muscoli isolati: non dimostrano che un inibitore di GSK-3 sia efficace o sicuro per prevenire o trattare l'insulino-resistenza nelle persone.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma del passaggio molecolare a monte proviene da esperimenti biochimici e cellulari di Eldar-Finkelman e Krebs. Gli autori hanno mostrato che GSK-3 può fosforilare IRS-1 su residui di serina e treonina. Questa modifica ha ridotto la successiva fosforilazione di IRS-1 da parte del recettore insulinico; nelle cellule con maggiore espressione di GSK-3 risultava ridotta anche la fosforilazione del recettore indotta dall'insulina. Lo studio sostiene quindi il passaggio GSK-3 attiva minore efficienza di IRS-1 attenuazione del segnale insulinico [1]. Si tratta però di una dimostrazione prevalentemente cellulare e non di una prova nell'uomo.Una validazione funzionale in un modello animale distinto è stata ottenuta in ratti Zucker obesi prediabetici trattati per dieci giorni con CT118637, un inibitore selettivo di GSK-3. Rispetto ai controlli trattati con veicolo, gli animali hanno mostrato una riduzione del 18% della risposta glicemica al test orale, un aumento del 28% della sensibilità insulinica dell'intero organismo e una maggiore risposta del trasporto muscolare di glucosio all'insulina, compresa tra il 32% e il 60%. Nel muscolo plantare, la fosforilazione tirosinica di IRS-1, rapportata all'insulina plasmatica a digiuno, è aumentata del 50% e l'attività di PI3K associata a IRS-1 del 79% [2]. Questo studio conferma in modo più diretto rispetto alla pubblicazione analizzata il collegamento tra inibizione di GSK-3, miglioramento della funzione di IRS-1 e maggiore azione insulinica nel muscolo. Rimane tuttavia uno studio nei roditori, con un composto farmacologico specifico e un modello genetico di obesità, non una sperimentazione clinica.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato parzialmente discordante è emerso da uno studio condotto anch'esso in ratti Zucker Diabetic Fatty. Dopo trattamento con inibitori di GSK-3, il test orale al glucosio è migliorato e la glicemia a digiuno si è ridotta, ma durante il clamp euglicemico-iperinsulinemico, una procedura sperimentale che misura la gestione del glucosio in condizioni standardizzate di insulina, non è stato osservato un aumento significativo della captazione muscolare di glucosio né della sintesi di glicogeno muscolare. Il miglioramento complessivo è stato attribuito soprattutto a un aumento della sintesi di glicogeno nel fegato [3].Questa differenza non annulla i risultati dello studio analizzato, ma indica che gli effetti dell'inibizione di GSK-3 possono dipendere dal composto usato, dalla durata del trattamento, dal muscolo considerato, dalla gravità del diabete e dal metodo con cui viene valutato il metabolismo del glucosio. Inoltre, l'assenza di un aumento della captazione muscolare nel clamp non esclude che possano verificarsi miglioramenti locali della segnalazione insulinica in specifici preparati muscolari. Non sono state individuate ulteriori evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o delimitare la narrazione del paragrafo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, muscoli isolati e trattamento orale acuto	Ratti Zucker Diabetic Fatty; muscoli soleo ed epitrocleare	L'inibizione di GSK-3 ha aumentato il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina e GLUT4 di membrana.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e biochimico	IRS-1 purificato e cellule CHO con recettore insulinico e IRS-1	GSK-3 ha fosforilato IRS-1 e ha ridotto la fosforilazione insulinica di IRS-1 e del recettore.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale, trattamento farmacologico cronico	Ratti Zucker obesi prediabetici	L'inibizione di GSK-3 ha aumentato segnalazione IRS-1/PI3K, sensibilità insulinica e trasporto muscolare di glucosio.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale, trattamento farmacologico e clamp metabolico	Ratti Zucker Diabetic Fatty	Il trattamento ha migliorato la tolleranza orale al glucosio senza aumentare significativamente la captazione muscolare nel clamp.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato mostra che l'inibizione selettiva di GSK-3 può aumentare la risposta insulinica del muscolo e il trasporto di glucosio nei ratti Zucker Diabetic Fatty. Il dato sostiene il ruolo di GSK-3 come regolatore negativo dell'azione insulinica post-recettoriale.Le evidenze indipendenti rendono plausibile e moderatamente ben sostenuta la catena che collega l'attività di GSK-3 alla ridotta funzione di IRS-1 e, di conseguenza, alla minore utilizzazione muscolare del glucosio. La conferma rimane soprattutto meccanicistica e animale. Le differenze tra studi indicano che gli effetti metabolici possono variare tra fegato e muscolo, secondo il modello sperimentale e il trattamento. Non è quindi possibile trasferire questi risultati a una terapia nell'uomo senza ulteriori studi clinici.

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] **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