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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Ruolo della glicogeno sintasi chinasi-3 nell'insulino-resistenza e nel diabete di tipo 2 - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata è una revisione narrativa che ha esaminato il possibile ruolo della glicogeno sintasi chinasi-3, o GSK-3 (enzima che modifica altre proteine), nell'insulino-resistenza del muscolo scheletrico e nel diabete di tipo 2. In base al solo abstract disponibile, gli autori hanno sintetizzato studi condotti in modelli animali, cellule muscolari e persone con diabete di tipo 2. La revisione indica che un'aumentata attività di GSK-3 si associa a una minore capacità dell'insulina di favorire l'ingresso del glucosio nelle cellule muscolari e la sua conservazione sotto forma di glicogeno.Nel paragrafo 4.13, “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi utilizza questa pubblicazione per sostenere che l'inibizione di GSK-3 può migliorare la segnalazione insulinica dopo il recettore, aumentare la disponibilità di GLUT4 sulla membrana cellulare, favorire l'utilizzazione periferica del glucosio e ridurre la produzione epatica di glucosio. Le evidenze indipendenti confermano in modo convergente il ruolo biologico negativo di GSK-3 sulla via insulinica, soprattutto in cellule e roditori, e mostrano un'associazione anche nel muscolo umano. Tuttavia, un modello sperimentale di insulino-resistenza indotta da glucocorticoidi non ha mostrato il recupero dell'assorbimento muscolare di glucosio dopo inibizione acuta di GSK-3. La conclusione più prudente è quindi meccanicistica: GSK-3 contribuisce alla regolazione della sensibilità insulinica, ma non è dimostrato che la sua inibizione rappresenti un trattamento efficace nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24497994

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 affrontata dalla pubblicazione era se GSK-3 contribuisca al difetto con cui il muscolo scheletrico risponde all'insulina nell'obesità e nel diabete di tipo 2. In condizioni normali l'insulina favorisce l'ingresso del glucosio nella cellula muscolare e ne promuove l'accumulo come glicogeno, una riserva energetica. GSK-3 è un enzima che, quando rimane troppo attivo, può ostacolare alcuni passaggi di questa risposta.L'ipotesi sintetizzata dagli autori è che l'aumento dell'espressione o dell'attività di GSK-3 nel muscolo sia collegato a una minore attivazione del trasporto di glucosio da parte dell'insulina e a una minore attività della glicogeno sintasi, l'enzima che costruisce il glicogeno. La pertinenza con il paragrafo 4.13 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda soprattutto il segmento post-recettoriale della via insulinica: dopo che l'insulina ha interagito con il proprio recettore, GSK-3 può influenzare proteine che trasmettono il segnale verso AKT e GLUT4.Poiché si tratta di una revisione e il materiale disponibile è il solo abstract, la pubblicazione non consente di attribuire un singolo effetto causale a un singolo esperimento. Riassume invece risultati precedenti e propone GSK-3 come possibile bersaglio biologico. Non dimostra che l'inibizione di GSK-3 prevenga o curi il diabete nelle persone.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è una revisione narrativa della letteratura scientifica, non uno studio clinico o sperimentale con una propria coorte di partecipanti. L'abstract disponibile riferisce che gli autori hanno considerato risultati ottenuti in modelli animali obesi e insulino-resistenti, in muscolo di persone obese con diabete di tipo 2 e in esperimenti con inibitori selettivi di GSK-3.I temi descritti includono il trasporto di glucosio nel muscolo, l'attività della glicogeno sintasi, la traslocazione di GLUT4 (spostamento del trasportatore del glucosio verso la membrana cellulare), la segnalazione insulinica dopo il recettore e la produzione di glucosio da parte del fegato. Il numero degli studi inclusi, i criteri di selezione delle pubblicazioni, la strategia di ricerca, le caratteristiche dei partecipanti, i dosaggi degli inibitori, le analisi statistiche e una valutazione formale del rischio di bias non sono riportati nel materiale disponibile.Di conseguenza, questa pubblicazione può essere letta come una sintesi interpretativa dello stato delle conoscenze del 2006. Non permette di stimare con precisione l'ampiezza media dell'effetto dell'inibizione di GSK-3 né di stabilire quali risultati siano generalizzabili all'uomo.

4. RISULTATI

L'abstract riporta che nei modelli animali obesi e nelle persone obese con diabete di tipo 2 l'aumentata espressione e attività di GSK-3 nel muscolo scheletrico erano associate a una minore capacità dell'insulina di favorire l'eliminazione del glucosio dal sangue e di attivare la glicogeno sintasi. In termini pratici, il muscolo risultava meno efficiente sia nell'assorbire glucosio sia nel trasformarlo in riserva energetica.La revisione riferisce inoltre che l'inibizione selettiva di GSK-3 nel muscolo insulino-resistente migliorava il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina. Gli autori interpretano questo risultato come probabilmente legato a un miglioramento della segnalazione successiva al recettore insulinico e a una maggiore traslocazione di GLUT4. L'abstract non riporta valori assoluti, numerosità, intervalli di confidenza o valori di significatività degli studi inclusi; tali informazioni non sono riportate nel materiale disponibile.Un ulteriore risultato sintetizzato riguarda il fegato: gli inibitori di GSK-3 erano associati a una riduzione della produzione epatica di glucosio, verosimilmente attraverso una minore espressione di geni coinvolti nella gluconeogenesi, cioè nella produzione di glucosio da precursori non glucidici. L'uso di "verosimilmente" segnala che, nell'abstract, questo meccanismo è presentato come interpretazione e non come dimostrazione completa della catena causale.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico centrale è che GSK-3 può agire come un freno della risposta insulinica. Quando l'insulina funziona correttamente, la via IRS-1–PI3K–AKT (sequenza di proteine che trasmette il segnale insulinico) riduce l'attività di GSK-3. Se questo freno non viene applicato in modo efficace, GSK-3 può contribuire a mantenere il muscolo in una condizione meno sensibile all'insulina.La fase della

narrazione documentata dalla pubblicazione analizzata è: iperattività di GSK-3 nel muscolo insulino-resistente riduzione dell'efficienza della segnalazione dopo il recettore insulinico minore traslocazione di GLUT4 e minore trasporto di glucosio. Il riferimento non dimostra da solo ogni passaggio descritto nel paragrafo del libro, in particolare la fosforilazione diretta di IRS-1 o gli effetti in specifiche complicanze d'organo. Sostiene però la sintesi secondo cui GSK-3 è un regolatore negativo della risposta insulinica nel muscolo e che la sua inibizione può migliorare alcuni esiti metabolici in modelli sperimentali.Il punto più importante per il lettore è distinguere il meccanismo dalla terapia. Un enzima può partecipare alla malattia senza essere automaticamente un bersaglio farmacologico utile e sicuro. Gli effetti degli inibitori di GSK-3 dipendono infatti dal tessuto, dal modello di insulino-resistenza e dalla selettività della molecola impiegata.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La base molecolare del passaggio dedicato a IRS-1 è stata documentata in modo indipendente da Eldar-Finkelman e Krebs. In esperimenti biochimici e in cellule di ovaio di criceto che esprimevano il recettore insulinico e IRS-1, GSK-3 ha fosforilato IRS-1 su residui di serina; questa modifica ha ridotto la successiva fosforilazione di IRS-1 da parte del recettore insulinico e ha attenuato il segnale. Gli autori hanno anche osservato che IRS-1 così modificata poteva inibire l'attività tirosin-chinasica del recettore in vitro. Questo conferma direttamente il passaggio molecolare GSK-3 IRS-1 minore segnalazione insulinica, ma il modello cellulare non dimostra da solo che il medesimo meccanismo spieghi l'insulino-resistenza umana [1].Una conferma nell'uomo proviene da biopsie del muscolo vasto laterale raccolte in persone con diabete di tipo 2 e in controlli non diabetici. Nel muscolo delle persone con diabete, le proteine GSK-3a e GSK-3b erano aumentate di circa il 30% rispetto ai controlli magri e ai controlli obesi non diabetici, mentre l'attività totale di GSK-3 era circa doppia. Una maggiore quantità di GSK-3 era associata a una minore eliminazione del glucosio stimolata dall'insulina e a una minore attività della glicogeno sintasi. Si tratta di un'associazione osservazionale, quindi non stabilisce che GSK-3 sia l'unica causa del difetto metabolico, ma conferma la direzione della relazione descritta nel libro nel tessuto umano [2].Nei ratti Zucker Diabetic Fatty, un modello di obesità con diabete di tipo 2, Henriksen e colleghi hanno testato inibitori selettivi di GSK-3 nel muscolo isolato e dopo somministrazione orale. Nel muscolo, l'inibitore CT-98014 ha aumentato l'attività della glicogeno sintasi del 49% nel muscolo epitrocleare e del 50% nel soleo. Ha inoltre aumentato il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina sia a concentrazioni submassimali sia massimali, con incrementi dal 24% al 43% a seconda del tipo muscolare e della concentrazione di insulina; l'effetto è stato accompagnato da una maggiore presenza di GLUT4 sulla superficie cellulare. Dopo trattamento orale, durante il test da carico orale di glucosio, le risposte di glucosio e insulina erano rispettivamente ridotte del 26% e del 34%. Questi dati sperimentali confermano la parte della catena GSK-3 GLUT4 maggiore ingresso di glucosio, ma restano dati nel ratto e non una prova terapeutica nell'uomo [3].Nel loro insieme, queste ricerche formano una catena coerente: una modifica molecolare di IRS-1 può attenuare il segnale insulinico; nel muscolo umano con diabete GSK-3 è più abbondante e più attiva; nei ratti insulino-resistenti la sua inibizione aumenta il trasporto di glucosio e la disponibilità di GLUT4. La convergenza è biologicamente solida, ma le prove causali più complete sono sperimentali e non cliniche.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato pertinente ma non sovrapponibile proviene da ratti Wistar trattati per 12 giorni con desametasone, un glucocorticoide che induce insulino-resistenza. In questo modello l'inibitore selettivo di GSK-3 CHIR-637 ha aumentato l'attività frazionale della glicogeno sintasi nei muscoli soleo, ma non ha ripristinato l'assorbimento di glucosio stimolato dall'insulina. Il risultato indica che bloccare GSK-3 può migliorare un ramo della risposta insulinica, la sintesi di glicogeno, senza correggere necessariamente il trasporto di glucosio [4].Questa evidenza non contraddice l'esistenza del meccanismo GSK-3–IRS-1, ma riduce la possibilità di generalizzare automaticamente gli effetti osservati nei ratti Zucker Diabetic Fatty a tutte le forme di insulino-resistenza. La differenza può dipendere dalla causa dell'insulino-resistenza, dal tipo muscolare, dal composto utilizzato, dalla durata del trattamento o da

alterazioni aggiuntive indotte dai glucocorticoidi. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sulla relazione molecolare tra GSK-3 e IRS-1; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per verificare i singoli passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Revisione narrativa	Studi precedenti su muscolo umano, modelli animali e cellule	Sintetizza che l'iperattività di GSK-3 è associata a insulino-resistenza muscolare e che la sua inibizione può migliorare trasporto di glucosio e attività della glicogeno sintasi.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare e biochimico	Proteine ricombinanti e cellule CHO con recettore insulinico e IRS-1	La fosforilazione di IRS-1 da parte di GSK-3 riduce la fosforilazione insulinica di IRS-1 e attenua il segnale.	conferma diretta	moderata
[2]	Osservazionale con biopsie muscolari	Persone con diabete di tipo 2 e controlli non diabetici	Nel diabete di tipo 2 GSK-3 muscolare è aumentata e inversamente associata all'eliminazione del glucosio stimolata dall'insulina.	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale sperimentale	Ratti Zucker Diabetic Fatty e muscoli isolati	L'inibizione di GSK-3 aumenta GLUT4 sulla membrana, trasporto di glucosio stimolato dall'insulina e attività della glicogeno sintasi.	conferma diretta	moderata

[4]	Animale sperimentale	Muscoli di ratti Wistar con insulino-resistenza indotta da desametasone	L'inibizione di GSK-3 aumenta l'attività della glicogeno sintasi ma non ripristina l'assorbimento di glucosio stimolato dall'insulina.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente il ruolo di GSK-3 come regolatore negativo della sensibilità insulinica, soprattutto nel muscolo scheletrico. Le evidenze indipendenti confermano che GSK-3 può modificare IRS-1, che una sua maggiore attività è associata a una minore risposta insulinica nel muscolo umano con diabete di tipo 2 e che la sua inibizione migliora il trasporto di glucosio in specifici modelli animali.La narrazione è ben sostenuta a livello meccanicistico. Resta tuttavia necessario distinguere tra il recupero di alcuni segnali cellulari e un beneficio terapeutico dimostrato: un modello animale di insulino-resistenza da glucocorticoidi non ha mostrato il ripristino dell'assorbimento di glucosio. Sono quindi necessarie validazioni cliniche controllate, con molecole selettive e sicure, prima di considerare l'inibizione di GSK-3 una strategia terapeutica consolidata.

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] **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