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

ORIGINAL RESEARCH

Caractérisation de la résistance à l'insuline induite par l'hyperinsulinémie dans les cellules musculaires squelettiques humaines - Revue des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 16, 2026
Updated: November 16, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24293924

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné si une exposition prolongée à l'insuline pouvait rendre des cellules musculaires humaines cultivées en laboratoire moins réactives à l'hormone. Des cellules musculaires différenciées obtenues à partir de donneurs sains ont été exposées à de l'insuline pendant trois jours, puis soumises à une nouvelle stimulation aiguë. Par rapport aux cellules non prétraitées, elles ont montré une absorption de glucose induite par l'insuline plus faible ainsi qu'une activation réduite de IRS-1 et AKT, deux nœuds de la transmission du signal insulinique.Dans le paragraphe 3.5 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue à soutenir l'idée que l'hyperinsulinémie prolongée peut participer directement à la désensibilisation du muscle, sans nécessairement reproduire toutes les altérations inflammatoires et lipidiques du diabète. Les études expérimentales chez l'homme, les cellules humaines et les analyses transcriptomiques convergent vers cette possibilité. Toutefois, la force des réponses varie selon le modèle cellulaire, la durée et la concentration de l'insuline : le tableau est bien étayé sur le plan mécanistique et modérément soutenu chez l'homme, mais ne démontre pas à lui seul une séquence causale universelle chez les individus.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si une exposition continue à des concentrations élevées d'insuline pouvait réduire la réponse ultérieure à l'insuline dans les cellules du muscle squelettique humain. L'hypothèse évaluée était donc spécifique : l'excès persistant de l'hormone pourrait rendre la cellule moins capable de capter le glucose lorsqu'elle reçoit une nouvelle stimulation.Cette question est pertinente par rapport au paragraphe 3.5 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car elle concerne le segment musculaire de la chaîne proposée dans le livre : exposition prolongée à l'insuline moindre transmission du signal insulinique moindre entrée du glucose dans la cellule.L'étude peut démontrer un effet direct de l'insuline dans le modèle cellulaire utilisé, puisque les cellules ont été comparées avec et sans prétraitement à l'insuline. Elle ne peut cependant pas établir la fréquence à laquelle ce mécanisme se produit dans l'organisme humain, quelle est la concentration d'insuline la plus pertinente dans la vie quotidienne, ni démontrer qu'il s'agit de la seule cause de l'insulinorésistance dans le diabète.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Il s'agit d'une étude expérimentale *in vitro*, c'est-à-dire menée sur des cellules et non sur des personnes suivant un traitement. Les auteurs ont utilisé des cellules dérivées de muscle squelettique humain provenant de donneurs sains, différenciées en cellules musculaires matures. Le nombre de donneurs ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion correspondants ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible, qui se limite au seul résumé.Les cellules ont été cultivées pendant trois jours avec ou sans insuline à une concentration de 100 nanomolaires. Après cette période, elles ont reçu une stimulation insulinique aiguë. Les résultats mesurés comprenaient la captation du glucose, c'est-à-dire l'entrée du sucre dans les cellules ; la phosphorylation d'IRS-1 sur Tyr612 et d'AKT sur Ser473, des modifications chimiques qui signalent l'activation d'étapes de la voie insulinique ; ainsi que l'expression de gènes et de protéines impliqués dans le transport du glucose, le métabolisme, l'inflammation, le métabolisme lipidique et la fonction mitochondriale.Les procédures de laboratoire détaillées, le nombre de répliques, la méthode statistique, les valeurs de significativité, les intervalles de confiance et les résultats quantitatifs complets ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

En termes simples, les cellules exposées à l'insuline pendant trois jours ont moins bien répondu à une dose aiguë ultérieure de la même hormone. La captation de glucose stimulée par l'insuline s'est révélée réduite par rapport aux cellules n'ayant pas subi d'exposition prolongée. Le résumé ne mentionne pas l'ampleur numérique de la réduction ni la valeur P.La réponse fonctionnelle moindre était accompagnée d'un affaiblissement de la signalisation cellulaire. Après la stimulation aiguë, la phosphorylation d'IRS-1 sur Tyr612 et celle d'AKT sur Ser473 étaient atténuées. IRS-1 est une protéine qui reçoit et transmet le signal du récepteur de l'insuline ; AKT est une étape ultérieure qui contribue, entre autres, à favoriser l'utilisation du glucose. Le résultat indique donc une réduction de la réponse le long de cette partie de la cascade, et non seulement une variation isolée d'un gène.Le transporteur GLUT1, une protéine pouvant faciliter l'entrée basale du glucose, a augmenté tant au niveau de l'ARN messager que de la protéine. GLUT4, le transporteur principalement impliqué dans la réponse insulinique du muscle, n'a en revanche pas été modifié dans le matériel rapporté. L'ARN messager de PDK4, un régulateur du métabolisme énergétique, et celui de TNF-a, une molécule associée à la réponse inflammatoire, ont également diminué. Aucune modification n'a été observée dans les marqueurs lipidiques SREBP1 et CD36, ni dans le marqueur mitochondrial UCP3.Le point le plus pertinent pour le livre est donc directionnel et cohérent : l'exposition prolongée à l'insuline a réduit la captation de glucose induite par l'insuline et a atténué IRS-1 et AKT, sans s'accompagner, dans le modèle étudié, d'une augmentation de TNF-a ou de changements dans les marqueurs lipidiques et mitochondriaux sélectionnés.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ce résultat est qu'une cellule musculaire soumise à une stimulation insulinique continue peut devenir moins prompte à répondre à un nouveau signal. Pour simplifier, c'est comme si un système maintenu constamment allumé réduisait sa capacité à augmenter davantage son activité lorsqu'il reçoit une nouvelle sollicitation.Le mécanisme documenté par l'étude est le suivant : hyperinsulinémie expérimentale prolongée diminution de la phosphorylation d'IRS-1 et d'AKT après stimulation aiguë diminution de la captation de glucose stimulée par l'insuline. Ce passage correspond directement à la phrase du livre concernant les cellules musculaires humaines cultivées *in vitro*.La réduction du TNF-α ne prouve pas que l'inflammation n'a pas d'importance dans l'insulinorésistance humaine. Elle indique plutôt que, dans ce modèle et dans les conditions observées, la réponse insulinique réduite est apparue sans augmentation de ce marqueur inflammatoire et sans modifications détectées dans certains gènes lipidiques et mitochondriaux. L'interprétation selon laquelle l'insuline seule a suffi à induire une forme cellulaire de résistance à l'insuline est raisonnable dans le cadre de ce modèle expérimental, mais elle ne constitue pas une démonstration de l'ensemble de la physiopathologie du diabète.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

La confirmation la plus directe chez l'homme provient d'une étude expérimentale menée sur 15 jeunes adultes en bonne santé. Une augmentation physiologique et prolongée de l'insuline, tout en maintenant une glycémie normale, pendant 72 à 96 heures a réduit la sensibilité à l'insuline. Le défaut a principalement concerné l'utilisation non oxydative du glucose, qui reflète en grande partie la synthèse du glycogène dans le muscle. Cette donnée confirme la tendance générale du récit selon laquelle l'hyperinsulinémie peut contribuer directement à la résistance à l'insuline, même avant l'apparition d'altérations manifestes de la glycémie [1]. La limite réside dans la petite taille de l'échantillon et la courte durée de l'exposition expérimentale.Une deuxième étude portant sur 20 adultes en bonne santé a approfondi le même phénomène à l'aide d'un clamp euglycémique, une technique qui maintient la glycémie stable tout en mesurant la réponse à l'insuline, ainsi que par des biopsies musculaires. Après 24 ou 72 heures d'hyperinsulinémie physiologique, l'insuline a moins stimulé la captation totale du glucose, la part destinée à la synthèse du glycogène et l'activité de la glycogène-synthase, l'enzyme qui constitue les réserves musculaires de glucose. La réduction de la part non oxydative a été de 34 % après 24 heures et de 58 % après 72 heures. Cette preuve relie l'effet systémique observé chez l'homme à la fonction musculaire, mais ne mesure pas directement IRS-1 ou AKT [2].Une expérience indépendante sur des myoblastes humains, des cellules précurseurs du muscle, a révélé un tableau fonctionnellement cohérent. Après trois semaines sous forte concentration d'insuline, une nouvelle stimulation aiguë n'augmentait le transport du glucose que dans les cellules cultivées avec une faible concentration d'insuline. Dans les cellules exposées à une forte concentration d'insuline, la nouvelle stimulation n'augmentait pas de manière significative la phosphorylation d'IRS-1, l'activité de PI3K et la phosphorylation d'AKT. PI3K est une enzyme qui relie IRS-1 à AKT dans la voie favorisant l'utilisation du glucose. L'étude confirme donc la désensibilisation en aval de la stimulation insulinique dans les cellules humaines, bien qu'en utilisant une durée et des concentrations différentes de celles de la publication analysée [3].Un travail ayant combiné des données humaines, des expériences cellulaires et des modèles murins a ajouté une étape possible en amont. Dans une méta-analyse transcriptomique de plus de 450 échantillons de muscle squelettique humain, une insuline à jeun plus élevée était associée à une moindre expression de l'ARN messager de *INSR*, le gène du récepteur de l'insuline. L'association humaine ne prouve pas la causalité ; cependant, dans les myotubes murins, l'exposition prolongée à l'insuline a réduit le gène *Insr*, le récepteur à la surface cellulaire et la quantité totale de récepteur, atténuant la signalisation aiguë d'AKT. Le résultat complète le récit en montrant un site de désensibilisation supplémentaire possible, mais le lien causal direct provient surtout des cellules et des animaux [4].

7. PREUVES DISCORDANTES

Un résultat pertinent mais pas entièrement superposable provient d'une expérience sur des cellules murines C2C12. L'exposition chronique à l'insuline pendant la différenciation a réduit la phosphorylation aiguë d'AKT et la captation de glucose stimulée par l'insuline. Cependant, dans les myotubes déjà différenciés, la même exposition chronique n'a pas modifié la phosphorylation d'AKT, tout en réduisant l'expression de certains gènes métaboliques, notamment GLUT4 et l'hexokinase II [5].Cette preuve ne contredit pas le résultat de l'étude analysée, mais montre que l'effet de l'insuline persistante dépend du type cellulaire, du stade de maturation, de l'espèce et des conditions expérimentales. En particulier, une réduction de la signalisation d'AKT ne peut être considérée comme inévitable dans chaque modèle de muscle exposé à une insuline élevée. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée dans les études sur l'homme sélectionnées ici ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes et résume le niveau auquel chacune contribue à la narration du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire in vitro	Cellules musculaires squelettiques humaines provenant de donneurs sains	Trois jours d'insuline ont réduit la captation du glucose et la phosphorylation aiguë d'IRS-1 et d'AKT.	confirmation directe	modérée
[1]	Expérimental chez l'homme	15 jeunes sujets sains	72–96 heures d'hyperinsulinémie physiologique ont réduit la sensibilité à l'insuline, en particulier la synthèse du glycogène.	confirmation directe	modérée
[2]	Expérimental chez l'homme	20 adultes sains	24–72 heures d'hyperinsulinémie ont réduit l'activation de la glycogène-synthase et le métabolisme non oxydatif du glucose.	confirmation directe	modérée
[3]	Cellulaire	Myoblastes humains cultivés pendant trois semaines	Une forte concentration d'insuline a empêché l'augmentation aiguë de la signalisation IRS-1/PI3K/AKT et du transport du glucose.	confirmation directe	modérée

[4]	Méta-analyse transcriptomique, cellulaire et animale	Plus de 450 échantillons de muscle humain ; myotubes et souris	Une insuline à jeun plus élevée était associée à une diminution de l'INSR ; l'insuline prolongée réduisait le récepteur et atténuait AKT dans les modèles expérimentaux.	confirmation indirecte	modérée
[5]	Cellulaire	Cellules murines C2C12 en différenciation ou myotubes	L'effet sur AKT était présent pendant la différenciation mais pas dans les myotubes déjà matures.	preuve discordante	préliminaire

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement le fait qu'une exposition prolongée à l'insuline peut induire une réponse insulinique réduite dans les cellules musculaires humaines, avec une activation moindre d'IRS-1 et d'AKT ainsi qu'une captation du glucose diminuée. Cette observation est cohérente avec des expériences menées chez l'homme, qui montrent une utilisation réduite du glucose et une synthèse de glycogène plus faible après une hyperinsulinémie physiologique maintenue.Le récit du livre est donc bien étayé concernant le concept d'un possible circuit d'auto-amplification entre hyperinsulinémie et insulinorésistance. La confirmation est plus solide pour la réponse musculaire et métabolique générale, tandis que certains détails moléculaires et l'absence d'un environnement inflammatoire ou lipotoxique restent spécifiques au modèle cellulaire. Il n'en découle ni explication unique du diabète, ni indication thérapeutique directe.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man**
Del Prato et al., 1994
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/BF00400466

[2] **Physiological hyperinsulinemia impairs insulin-stimulated glycogen synthase activity and glycogen synthesis**
Iozzo et al., 2001
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E712

[3] **Continually high insulin levels impair Akt phosphorylation and glucose transport in human myoblasts**
Bertacca et al., 2005
Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.06.019

[4] **Human and mouse muscle transcriptomic analyses identify insulin receptor mRNA downregulation in hyperinsulinemia associated insulin resistance**
Cen et al., 2022
The FASEB Journal
DOI: https://doi.org/10.1096/fj.202100497RR

[5] **The effect of chronic high insulin exposure upon metabolic and myogenic markers in C2C12 skeletal muscle cells and myotubes**
Turner et al., 2018
Journal of Cellular Biochemistry
DOI: https://doi.org/10.1002/jcb.26748