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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Hyperinsulinémie et altérations du récepteur de l'insuline dans l'endothélium cérébral

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

L'étude originale a évalué si l'hyperinsulinémie, c'est-à-dire une élévation persistante de l'insuline, altère le comportement du récepteur de l'insuline dans les cellules qui tapissent les petits vaisseaux sanguins du cerveau. Dans les microvaisseaux hippocampiques de souris nourries avec un régime riche en graisses et dans des cellules endothéliales cérébrales murines et humaines cultivées, l'exposition à une insuline élevée a augmenté la quantité totale ou membranaire du récepteur, mais a réduit son autophosphorylation, l'activation de la protéine AKT et l'internalisation après stimulation insulinique. L'inhibiteur de PTP1B a amélioré ces signaux dans les cellules murines.La recherche contribue au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi consacré à la possibilité que l'hyperinsulinémie modifie la fonction du récepteur endothélial cérébral et, potentiellement, l'entrée de l'insuline dans le cerveau. Des études indépendantes montrent qu'un régime riche en graisses et l'obésité peuvent réduire la captation ou le transport de l'insuline à travers la barrière hémato-encéphalique chez les animaux. Il reste toutefois controversé si le récepteur de l'insuline est toujours indispensable au passage de l'hormone à travers cette barrière. Dans l'ensemble, la confirmation est surtout mécanistique et préclinique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437947

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 l'hyperinsulinémie pouvait modifier la manière dont les cellules endothéliales microvasculaires cérébrales exposent, activent et internalisent le récepteur de l'insuline. L'hypothèse était qu'une exposition prolongée à l'hormone réduisait l'efficacité du signal insulinique et de l'internalisation du récepteur, notamment par l'action de la PTP1B (protéine tyrosine phosphatase 1B, une enzyme capable d'éliminer les groupes phosphate et d'éteindre les signaux cellulaires).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. Le livre décrit un cas dans lequel le nombre total de récepteurs peut augmenter, alors que leur fonction diminue : une plus grande proportion reste sur la membrane cellulaire, mais l'autophosphorylation et l'internalisation sont réduites. L'étude analysée documente directement ce segment cellulaire du récit. Elle ne peut cependant pas démontrer, à elle seule, que ces altérations réduisent le transport de l'insuline dans le cerveau vivant ou causent une résistance à l'insuline cérébrale chez l'homme.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont utilisé trois modèles expérimentaux. Le premier comprenait trois cohortes de cinq souris mâles C57BL/6 par groupe, nourries pendant six semaines avec un régime standard (10 % de calories provenant des graisses) ou un régime riche en graisses (54 %). Les microvaisseaux de l'hippocampe ont été isolés après quatre heures de jeûne, en regroupant le tissu de cinq animaux par échantillon. Les microvaisseaux ont ensuite été exposés ex vivo à de l'insuline ou à une solution physiologique pendant 15 minutes.Le deuxième et le troisième modèles étaient des cultures cellulaires : des cellules endothéliales microvasculaires cérébrales primaires de souris et une lignée de cellules endothéliales microvasculaires cérébrales humaines immortalisées. L'hyperinsulinémie expérimentale a été induite pendant 12 heures avec 20 nM d'insuline dans les cellules murines et 5 nM dans les cellules humaines. Après cette phase, les cellules ont été stimulées de manière aiguë par l'insuline. Dans certaines expériences, les cellules murines ont reçu de la Claramine, 10 µM pendant 30 minutes, un composé utilisé comme inhibiteur sélectif de PTP1B.Les protéines ont été mesurées par western blotting (technique permettant de comparer la quantité et l'état d'activation de protéines spécifiques). Le récepteur de l'insuline, sa phosphorylation sur les tyrosines 1150/1151, IRS-1 phosphorylé sur sérine et AKT phosphorylée sur sérine 473 ont été analysés. La phosphorylation est l'ajout d'un petit groupe chimique qui, dans ce contexte, contribue à transmettre le signal de l'insuline. L'internalisation du récepteur a été évaluée en marquant les récepteurs exposés à la surface avec de la biotine, puis en distinguant la fraction restée dans la membrane de celle ayant pénétré dans la cellule. Les variants d'ARN du récepteur IR-A et IR-B ont été analysés par PCR quantitative. Les données ont été évaluées principalement à l'aide de tests t, d'analyses de variance et de comparaisons multiples ; le seuil de significativité était fixé à P inférieur à 0,05.

4. RÉSULTATS

Dans les microvaisseaux hippocampiques de souris nourries avec un régime riche en graisses, la quantité totale de récepteurs à l'insuline était supérieure de 117 % ± 37 % par rapport aux témoins soumis à un régime standard (P = 0,0333). Cependant, après une stimulation par l'insuline, l'activation d'AKT était inférieure : les auteurs ont quantifié une diminution du rapport pAKT/AKT de 132 % ± 34 % par rapport aux microvaisseaux des témoins stimulés (P = 0,0176). En termes simples, il y avait plus de récepteurs, mais le signal transmis après l'arrivée de l'insuline s'avérait plus faible.Dans les cellules endothéliales cérébrales murines exposées pendant 12 heures à une concentration élevée d'insuline, le récepteur total augmentait de 263 % ± 78 % (P = 0,0028) et la phosphorylation en sérine d'IRS-1 augmentait de 281 % ± 92 % (P = 0,0067). La phosphorylation d'IRS-1 en sérine est communément associée à une moindre efficacité de la cascade insulinique. Dans les cellules humaines immortalisées, le récepteur total augmentait de 288 % ± 135 % (P = 0,0491) et la phosphorylation d'IRS-1 augmentait de 171 % ± 49 % (P = 0,0044). Ces expériences montrent qu'une concentration élevée d'insuline suffisait à induire des altérations similaires

dans deux modèles cellulaires, mais elles ne constituent pas une démonstration chez l'homme.Dans le modèle murin, l'hyperinsulinémie réduisait l'ARN de la variante IR-A de 89 % ± 36 % et réduisait le rapport IR-A sur le total des deux variantes de 19 % ± 7 %. Aucune différence significative n'a été observée pour IR-B. Après stimulation par l'insuline, les cellules conditionnées par l'hyperinsulinémie ne montraient pas d'internalisation claire du récepteur aux temps examinés, tandis que les cellules témoins internalisaient une part significative à 15 et 30 minutes.La part de récepteur localisée sur la membrane était supérieure de 384 % ± 162 % dans les cellules en hyperinsulinémie (P = 0,0352). Malgré cette présence accrue en surface, après stimulation insulinique, la phosphorylation du récepteur diminuait de 117 % ± 29 % (P = 0,0011) et celle d'AKT diminuait de 106 % ± 48 % (P = 0,0492), selon les quantifications normalisées des auteurs. La signification biologique est cohérente avec des récepteurs plus nombreux mais moins capables d'initier leur propre signal et de pénétrer dans la cellule.Avec la Claramine, dans les cellules murines hyperinsulinémiques, les niveaux de PTP1B diminuaient de 22 % ± 6 % (P = 0,0092). En parallèle, la phosphorylation du récepteur augmentait de 35 % ± 14 % (P = 0,0452) et celle d'AKT de 103 % ± 46 % (P = 0,0329). L'internalisation augmentait par rapport aux cellules hyperinsulinémiques non traitées. Ce résultat soutient l'hypothèse selon laquelle PTP1B contribue à la signalisation réduite observée dans le modèle, mais ne démontre pas que l'inhibition de PTP1B soit efficace ou sûre dans le cerveau des êtres humains.

5. INTERPRÉTATION

Le résultat central est apparemment contre-intuitif mais biologiquement plausible : avoir davantage de récepteurs à l'insuline ne signifie pas nécessairement mieux répondre à l'insuline. Un récepteur doit en effet se trouver au bon endroit, se lier à l'hormone, s'autophosphoryler et activer des protéines internes pour transmettre correctement le message. Dans l'étude analysée, l'hyperinsulinémie augmentait la part de récepteurs exposés sur la membrane mais réduisait à la fois l'autophosphorylation et le signal vers AKT, une protéine impliquée dans la réponse métabolique et vasculaire à l'insuline.Le segment de la chaîne documenté directement est le suivant : exposition chronique à une insuline élevée moindre phosphorylation du récepteur et d'AKT moindre internalisation du récepteur dans les cellules endothéliales cérébrales. Les données suggèrent également une contribution de la variante IR-A et de PTP1B. Toutefois, la relation entre ces modifications et le passage complet de l'insuline de la circulation vers le tissu cérébral demeure une interprétation raisonnable, et non une mesure directe de l'étude.La limite principale est que les résultats fonctionnels les plus détaillés proviennent de cultures cellulaires et de petits groupes expérimentaux. De plus, les microvaisseaux isolés chez les souris contiennent également des composants autres que l'endothélium, tels que des péricytes et des terminaisons astrocytaires. Le modèle de régime riche en graisses associe l'hyperinsulinémie à d'autres changements métaboliques ; il ne permet donc pas d'attribuer toutes les altérations observées exclusivement à l'insuline élevée. Les expériences cellulaires isolent mieux le rôle de l'insuline, mais ne reproduisent pas l'intégralité de la barrière hémato-encéphalique chez un organisme vivant.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation particulièrement pertinente provient d'une expérience indépendante menée sur des cellules endothéliales cérébrales isolées de rat et sur un modèle de barrière hémato-encéphalique in vitro. Gray et ses collègues ont observé qu'à des concentrations physiologiques, le récepteur de l'insuline facilite l'entrée de l'hormone dans les cellules endothéliales cérébrales par un processus vésiculaire. Chez les rats nourris avec un régime riche en graisses pendant quatre semaines, la captation d'insuline par les cellules endothéliales isolées diminuait, sans réduction mesurable de la quantité de récepteurs. Cette donnée confirme directement l'idée centrale du paragraphe du livre : un régime associé à l'obésité et à la résistance à l'insuline peut compromettre la fonction endothéliale et la captation de l'insuline sans nécessiter nécessairement une diminution numérique des récepteurs [1]. La limite est que la captation cellulaire ne coïncide pas automatiquement avec un transport complet vers le cerveau.Une seconde étude animale a examiné le résultat en aval de la chaîne : la quantité d'insuline

atteignant le liquide cérébrospinal après une administration périphérique. Chez les rats mâles présentant une obésité induite par 22 semaines de régime riche en graisses, l'insuline dans le liquide cérébrospinal n'augmentait pas après le bolus périphérique, contrairement aux témoins maigres. Le passage d'un régime riche en graisses à un régime pauvre en graisses pendant huit semaines rétablissait l'augmentation de l'insuline dans le liquide cérébrospinal ainsi que la réponse comportementale à l'insuline administrée par voie centrale [2]. L'étude confirme donc la direction de la narration, à savoir une réduction de l'accès de l'insuline au système nerveux central dans l'obésité, mais n'identifie pas le défaut moléculaire spécifique décrit dans l'étude originale.L'implication de PTP1B dans la régulation du récepteur est également étayée par des travaux cellulaires indépendants. Dans des cellules CHO exprimant le récepteur de l'insuline, l'inhibition sélective de PTP1B ou son silençage par de petits ARN interférents augmentaient, de manière dépendante de la dose, la phosphorylation du récepteur et sa persistance dans le compartiment de recyclage endocytique, c'est-à-dire le siège cellulaire où les récepteurs internalisés peuvent être réutilisés ou ramenés à la surface [3]. Cette preuve est cohérente avec le rétablissement de la phosphorylation et de l'internalisation observé avec la Claramine dans l'étude originale. Il s'agit toutefois d'une confirmation mécanistique générale, obtenue dans une lignée cellulaire non cérébrale et non dans un organisme vivant.

7. PREUVES DISCORDANTES

Il existe une preuve directement pertinente qui limite l'interprétation selon laquelle l'internalisation médiée par le récepteur de l'insuline serait nécessairement l'étape obligatoire pour le transport de l'hormone à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez des souris présentant une réduction endothéliale du récepteur de l'insuline et chez des souris traitées avec l'antagoniste S961, Rhea et ses collègues ont constaté une diminution de la liaison de l'insuline à l'endothélium cérébral, mais pas de réduction significative de la vitesse de transport de l'insuline du sang vers le cerveau [4].Ce résultat ne contredit pas les observations cellulaires de l'étude analysée concernant la moindre autophosphorylation et internalisation du récepteur. Il réduit toutefois la certitude de l'étape suivante proposée dans le livre : le défaut du récepteur pourrait contribuer à la dysfonction endothéliale et à la résistance à l'insuline cérébrale, mais ne prouve pas à lui seul une réduction du transport net de l'insuline dans le cerveau. Les auteurs de l'étude discordante signalent en outre que la délétion endothéliale du récepteur pourrait ne pas être complète ; néanmoins, l'utilisation parallèle de l'antagoniste pharmacologique renforce la nécessité de faire preuve de prudence.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la preuve cellulaire de l'étude originale des confirmations indépendantes et de la principale preuve qui limite l'hypothèse sur le transport à travers la barrière hémato-encéphalique.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animale et cellulaire	Microvaisseaux hippocampiques de souris ; cellules endothéliales cérébrales murines et humaines	L'hyperinsulinémie augmente les récepteurs membranaires mais réduit l'autophosphorylation, AKT et l'internalisation ; la Claramine améliore les signaux cellulaires.	confirmation directe	modérée
[1]	Animale et cellulaire	Rats soumis à un régime riche en graisses ; cellules endothéliales cérébrales isolées et coculture avec des astrocytes	Le régime riche en graisses réduit la captation endothéliale de l'insuline ; le récepteur facilite la captation dans des conditions physiologiques.	confirmation directe	modérée
[2]	Animale	Rats mâles Long-Evans avec obésité induite par le régime alimentaire	Dans l'obésité, l'insuline périphérique n'augmente pas dans le liquide céphalo-rachidien ; le retour à un régime pauvre en graisses rétablit la réponse.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Cellulaire	Cellules CHO exprimant le récepteur de l'insuline	L'inhibition ou le silençage de PTP1B augmentent la phosphorylation et la persistance intracellulaire du récepteur.	preuve biologiquement cohérente	préliminaire

[4]	Animale	Souris avec réduction endothéliale du récepteur insulinique ou antagonisme pharmacologique	La perte ou l'inhibition du récepteur réduit la liaison endothéliale mais pas le transport global d'insuline à travers la barrière.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient clairement que l'hyperinsulinémie expérimentale peut altérer le récepteur de l'insuline dans les cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux. La présence accrue du récepteur sur la membrane n'a pas correspondu à un signal plus efficace : l'autophosphorylation, l'activation d'AKT et l'internalisation se sont révélées réduites. Des preuves indépendantes confirment que l'obésité et un régime riche en graisses peuvent compromettre la captation ou l'accès de l'insuline au système nerveux central chez les animaux.La partie la plus solide de la démonstration concerne donc la désensibilisation moléculaire et cellulaire de l'endothélium cérébral. L'effet potentiel sur le transport de l'insuline à travers la barrière hémato-encéphalique est biologiquement plausible et modérément soutenu au niveau préclinique, mais nécessite une validation, car des études animales indiquent que le transport peut persister même lorsque le récepteur endothélial de l'insuline est inactivé. Il n'existe pas suffisamment de preuves pour transformer ce mécanisme en une conclusion clinique chez l'homme.

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. 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] **Unravelling the regulation of insulin transport across the brain endothelial cell**
Gray et al., 2017
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4285-4

[2] **Reversal of Diet-Induced Obesity Increases Insulin Transport into Cerebrospinal Fluid and Restores Sensitivity to the Anorexic Action of Central Insulin in Male Rats**
Begg et al., 2013
Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/en.2012-1929

[3] **PTP1B-dependent insulin receptor phosphorylation/residency in the endocytic recycling compartment of CHO-IR cells**
Cromlish et al., 2006
Biochemical Pharmacology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.07.038

[4] **Insulin transport across the blood–brain barrier can occur independently of the insulin receptor**
Rhea et al., 2018
The Journal of Physiology
DOI: https://doi.org/10.1113/JP276149