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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'hyperinsulinémie provoque des lésions des podocytes glomérulaires et une albuminurie par le biais d'un circuit auto-entretenu de désensibilisation à l'insuline GSK3b-IRS1 - Revue des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si l'hyperinsulinémie, c'est-à-dire un excès persistant d'insuline dans le sang, peut endommager directement les podocytes glomérulaires, des cellules essentielles de la barrière qui empêche les protéines de passer dans les urines. Les auteurs ont combiné des expériences sur des souris db/db en phase prédiabétique, des souris génétiquement modifiées, des podocytes murins cultivés en laboratoire et un traitement au tideglusib, un inhibiteur de GSK-3b.Dans les modèles expérimentaux, l'augmentation de l'insuline a précédé l'hyperglycémie et a été accompagnée d'une albuminurie, d'une perte des signaux d'intégrité des podocytes et d'une réduction de la réponse insulinique. Le résultat central est la proposition d'un circuit dans lequel l'activité réduite d'AKT laisse GSK-3b plus active ; celle-ci modifie IRS-1 de manière inhibitrice et rend la voie insulinique encore moins efficace. Dans « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue donc au récit selon lequel l'hyperinsulinémie chronique peut favoriser l'insulinorésistance et les lésions d'organes avant l'apparition d'une hyperglycémie manifeste. Des recherches indépendantes confirment le passage moléculaire GSK-3b→IRS-1 et des études prospectives chez l'homme associent une insuline élevée à une apparition accrue de microalbuminurie. Cependant, le circuit complet est démontré principalement dans des modèles cellulaires et animaux ; cela ne prouve pas que le tideglusib prévient ou guérit les lésions rénales chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24363525

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 peut causer directement des dommages à la barrière de filtration rénale, même avant l'apparition de l'hyperglycémie, et quel mécanisme cellulaire pourrait expliquer cette relation. L'hypothèse des auteurs est que, dans les podocytes, une exposition prolongée à des concentrations élevées d'insuline épuise progressivement le récepteur de l'insuline et réduit la réponse de la cellule au signal hormonal.Le segment central concerne la voie IRS1–PI3K–AKT. IRS-1 (insulin receptor substrate 1, protéine adaptatrice qui transmet le signal du récepteur de l'insuline) aide à activer PI3K et AKT, deux composants qui favorisent l'utilisation du glucose et, entre autres, limitent GSK-3b. Lorsque AKT est moins active, GSK-3b peut rester plus active. L'étude suggère que la GSK-3b active phosphoryle IRS-1 sur la sérine 332, réduisant ainsi davantage sa fonction : un circuit d'aggravation réciproque de la sensibilité à l'insuline.C'est la raison pour laquelle la publication est pertinente tant pour le paragraphe 4.13 que pour le paragraphe 14.9 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi. Elle ne démontre pas que chaque cas humain d'albuminurie dépend de ce circuit, ni que l'hyperinsulinémie est la seule cause de maladie rénale. Elle documente en revanche, dans des modèles précliniques, un mécanisme causal plausible entre une signalisation insulinique atténuée, une hyperactivité de GSK-3b, une inhibition d'IRS-1, des dommages podocytaires et l'albuminurie.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont principalement utilisé des souris mâles db/db, un modèle présentant une altération du récepteur de la leptine qui développe une obésité, une hyperinsulinémie et, par la suite, un diabète. Ces souris ont été comparées à des souris témoins db/m âgées de 4, 6 et 10 semaines. Le nombre d'animaux par groupe n'est pas indiqué dans le matériel disponible. Dans une expérience distincte, des souris db/db âgées de 4 semaines ont été randomisées pour recevoir soit du tideglusib à 5 mg/kg par voie intrapéritonéale un jour sur deux pendant deux semaines, soit le véhicule.Un modèle génétique dans lequel GSK-3b est constitutivement active a également été étudié : des souris hétérozygotes GSK3bS9A, comparées à des portées de type sauvage et évaluées à 8 semaines. En culture, des podocytes murins immortalisés et différenciés ont été utilisés, exposés à de l'insuline 100 nM pendant des périodes allant de 30 minutes à 10 jours ; certains ont été traités avec du tideglusib 5 µM. Les auteurs ont également augmenté artificiellement l'activité de GSK-3b ou l'ont réduite par le biais de mutants génétiques et du silençage du récepteur de l'insuline.Les principales mesures comprenaient le rapport albumine/créatinine urinaire, appelé uACR (indice de la quantité d'albumine éliminée dans les urines), l'expression de la podocine et de la synaptopodine comme indicateurs de l'intégrité des podocytes, l'EGR1 comme indicateur de stress cellulaire, la captation du glucose, l'immunoblotting, l'immunofluorescence, la co-immunoprécipitation et l'analyse de la phosphorylation protéique. Pour les analyses statistiques, des tests t, des analyses de variance et des régressions linéaires ont été utilisés ; les auteurs ont considéré comme significatif une valeur P inférieure à 0,05. Les valeurs numériques complètes des figures, les effectifs des groupes et divers détails des méthodes supplémentaires ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Chez les souris db/db, l'insuline sérique était déjà élevée à 4 semaines, alors que la glycémie était comparable à celle des témoins. À 6 semaines, une albuminurie était présente, avant l'hyperglycémie marquée observée à 10 semaines, lorsque la glycémie moyenne dépassait 300 mg/dL. Dans les glomérules des souris prédiabétiques, la podocine diminuait et EGR1 augmentait, tandis que le marqueur du nombre de podocytes WT1 changeait peu. En d'autres termes, les cellules filtrantes semblaient souffrir avant toute perte numérique évidente.Le signal insulinique glomérulaire s'avérait atténué : la quantité de la sous-unité b du récepteur de l'insuline était réduite et l'insuline induisait une moindre phosphorylation d'AKT. La phosphorylation est une modification chimique qui peut activer ou désactiver une protéine ; dans ce cas, une phosphorylation moindre d'AKT indique une réponse intracellulaire plus faible à l'insuline. Parallèlement, la captation du glucose dans les glomérules isolés diminuait après stimulation

insulinique.La donnée la plus pertinente pour le récit du livre est que GSK-3b était plus exprimée et moins phosphorylée en position Ser9. Étant donné que la phosphorylation en Ser9 freine normalement GSK-3b, la réduction du rapport p-GSK3bSer9/GSK3b a été interprétée comme une activité accrue de la kinase. Dans les podocytes, GSK-3b et IRS-1 co-localisaient et la co-immunoprécipitation a confirmé leur interaction physique ; l'exposition à une insuline élevée l'augmentait. Avec la prolongation de l'exposition, le récepteur de l'insuline diminuait, la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1 en Ser332 augmentait et le signal AKT diminuait.Les expériences de manipulation ont renforcé la relation causale dans le modèle. Rendre GSK-3b constitutivement active a augmenté la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1, réduit la phosphorylation d'AKT et aggravé les indicateurs de dommages podocytaires. À l'inverse, une forme inactive de la kinase ou le tideglusib ont réduit la phosphorylation d'IRS-1 en Ser332, augmenté la réponse AKT et préservé les marqueurs podocytaires. Chez les souris GSK3bS9A, l'albuminurie augmentait sans différences rapportées de glycémie, d'insuline ou de pression artérielle par rapport aux témoins. Chez les souris db/db, deux semaines de tideglusib réduisaient l'albuminurie et les indicateurs de dommages podocytaires. Le texte disponible ne rapporte pas les valeurs absolues, les intervalles de confiance ou les valeurs P des figures individuelles.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique proposée est qu'une exposition chronique élevée à l'insuline pourrait rendre le podocyte moins capable de répondre à d'autres signaux insuliniques. Un podocyte fonctionne comme une partie d'un filtre très sélectif : s'il est altéré, une plus grande quantité d'albumine peut atteindre les urines. Dans l'étude, ces dommages ne sont pas attribués à la seule hyperglycémie, car chez les souris db/db, certains changements étaient déjà détectables à la phase prédiabétique.Le détail mécanistique est la séquence suivante : réduction du récepteur de l'insuline et de la voie IRS-1–PI3K–AKT moindre frein sur GSK-3b augmentation de la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1 atténuation supplémentaire du signal insulinique. C'est précisément le maillon de la chaîne qui relie les travaux aux paragraphes du livre : GSK-3b n'est pas seulement décrite comme une enzyme en aval de l'insuline, mais aussi comme un régulateur négatif capable de compromettre IRS-1 lorsqu'elle reste active.Les données soutiennent un lien de causalité au sein des modèles expérimentaux, car les auteurs ont modifié GSK-3b génétiquement et pharmacologiquement. Il subsiste cependant des limites importantes. Le modèle db/db présente de nombreuses altérations métaboliques en plus de l'hyperinsulinémie ; le modèle cellulaire utilise 100 nM d'insuline, une concentration qui n'équivaut pas automatiquement à l'exposition des podocytes humains ; et le tideglusib peut avoir des effets biologiques supplémentaires au-delà de la seule cible étudiée. La protection rénale observée chez les animaux ne constitue pas une démonstration d'efficacité clinique chez l'homme.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

L'étape la plus directe du récit, à savoir que la GSK-3 peut modifier l'IRS-1 et réduire la transmission du signal insulinique, avait déjà été démontrée dans un modèle indépendant par Eldar-Finkelman et Krebs. Les auteurs ont étudié l'IRS-1 purifiée et des cellules CHO modifiées pour exprimer le récepteur de l'insuline et l'IRS-1. La GSK-3 a phosphorylé l'IRS-1 et cette modification a réduit la phosphorylation tyrosine de l'IRS-1 induite par l'insuline. Dans les cellules exprimant la GSK-3 normale ou la variante active S9A, la phosphorylation tyrosine de l'IRS-1 a chuté respectivement à 62 % et 55 % du témoin ; celle du récepteur de l'insuline a également diminué à 78,3 % et 58,3 %. Cela confirme directement le principe GSK-3b IRS-1 atténuationdu signal, bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude sur le rein ou sur l'albuminurie [1].Un deuxième niveau du récit concerne le lien entre la réduction de la sensibilité à l'insuline et l'apparition ultérieure d'une albuminurie chez l'homme. Dans une cohorte prospective de 1 192 hommes coréens non diabétiques et initialement sans microalbuminurie, suivis de 2005 à 2010, l'incidence de la microalbuminurie est passée de 1,8 % dans le tiers inférieur d'insuline à jeun à 6,5 % dans le tiers supérieur. Par rapport au tiers inférieur, le risque relatif estimé sous forme de hazard ratio était plus élevé aussi bien dans le tiers intermédiaire (intervalle de confiance à 95 % 1,01–5,89) que dans le tiers supérieur (intervalle de confiance à 95 % 1,40–7,78). Un

hazard ratio compare la vitesse à laquelle un événement survient dans les groupes étudiés. Cette donnée n'identifie pas la GSK-3b ou l'IRS-1 dans les reins des participants et ne démontre pas de causalité, mais elle confirme chez l'homme la direction de l'association prospective entre une insuline à jeun plus élevée et une apparition accrue d'albuminurie [2].Les deux preuves sont complémentaires : la première documente le mécanisme moléculaire dans les cellules, la seconde documente une association pronostique dans la population. Ensemble, elles ne prouvent pas que le même circuit est responsable de tous les cas humains d'albuminurie, mais elles rendent biologiquement cohérent le modèle expérimental proposé par l'étude analysée.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une petite étude expérimentale chez l'homme indique que l'effet de l'insuline sur le rein dépend du contexte clinique et de la durée de l'exposition. Douze volontaires sains et douze personnes atteintes de diabète de type 2 sans albuminurie ont été soumis, à des jours distincts, à quatre heures de perfusion d'insuline à dose élevée ou faible, tout en maintenant une glycémie stable. Chez les volontaires sains, une forte dose d'insuline n'a pas augmenté de manière significative l'excrétion urinaire d'albumine. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, en revanche, l'excrétion d'albumine est passée de 3,6 ± 0,8 à 5,4 ± 1,1 µg/min, avec un P inférieur à 0,01 [3].Ce résultat ne contredit pas directement le circuit cellulaire GSK-3b–IRS-1, qui n'a pas été mesuré dans l'étude humaine. Il nuance toutefois une interprétation trop large : une augmentation aiguë de l'insuline ne produit pas nécessairement d'albuminurie chez tous les individus. La différence entre une exposition de quatre heures et une hyperinsulinémie chronique, la présence de diabète et les différents sites rénaux impliqués peuvent modifier l'effet. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente concernant la phosphorylation d'IRS-1 par GSK-3b dans les podocytes n'a été identifiée ; 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 qui confirment ou délimitent des étapes spécifiques du

récit.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animale, cellulaire et génétique	Souris db/db, souris GSK3bS9A et podocytes murins	Hyperinsulinémie prolongée associée à une diminution du signal IRS1–PI3K–AKT, une activité accrue de GSK-3b, des lésions podocytaires et une albuminurie ; l'inhibition de GSK-3b a atténué ces résultats.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et biochimique	IRS-1 purifiée et cellules CHO avec récepteur à l'insuline et IRS-1	GSK-3 a phosphorylé IRS-1 et l'augmentation de GSK-3 a réduit la phosphorylation insulinique d'IRS-1 et du récepteur.	confirmation directe	modérée
[2]	Observationnelle prospective	1 192 hommes coréens non diabétiques sans microalbuminurie initiale	Une insuline à jeun plus élevée est associée à une incidence future plus importante de microalbuminurie.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Expérimentale humaine aiguë	12 volontaires sains et 12 personnes atteintes de diabète de type 2	L'infusion insulinique aiguë n'a pas augmenté significativement l'albuminurie chez les sujets sains, mais l'a augmentée chez les personnes atteintes de diabète de type 2.	preuve discordante	faible

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée fournit une démonstration préclinique cohérente selon laquelle l'hyperinsulinémie prolongée peut compromettre la réponse insulinique des podocytes et être associée à une albuminurie par le biais d'un circuit impliquant GSK-3b et IRS-1. Le cœur moléculaire de la démonstration est bien étayé par des preuves cellulaires indépendantes, tandis que les données prospectives chez l'homme rendent plausible le lien entre une insulinémie élevée et l'apparition d'une albuminurie. La traduction clinique reste préliminaire : il n'est pas encore démontré que le blocage de GSK-3b prévienne les lésions rénales chez les personnes souffrant d'hyperinsulinémie.

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] **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] **Elevated Fasting Insulin Level Significantly Increases the Risk of Microalbuminuria**
Ryoo et al., 2014
Circulation Journal
DOI: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0689

[3] **Effect of Insulin on Systemic and Renal Handling of Albumin in Nondiabetic and NIDDM Subjects**
Catalano et al., 1997
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diab.46.5.868