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

ORIGINAL RESEARCH

L'hyperinsulinisme chronique induit une réduction de la transduction du signal post-récepteur de l'insuline dans les cellules Hep G2 - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

Cet article analyse une étude cellulaire ayant évalué si une exposition prolongée à l'insuline peut réduire la réponse à une stimulation ultérieure par la même hormone. Dans les cellules hépatiques Hep G2, dérivées d'une tumeur du foie humain, seize heures de traitement à l'insuline ont réduit la quantité de récepteurs à l'insuline et, surtout, leur activation. L'activation d'IRS-1 ainsi que l'association entre IRS-1 et PI3K, étapes initiales nécessaires à la propagation du signal insulinique à l'intérieur de la cellule, ont également diminué.Ce travail contribue au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, selon lequel l'hyperinsulinémie peut compromettre simultanément le récepteur, IRS-1 et le recrutement de PI3K. Des études indépendantes confirment qu'une exposition persistante à l'insuline peut atténuer l'autophosphorylation du récepteur, réduire les signaux en aval et diminuer la captation du glucose dans les cellules musculaires humaines. Des expériences chez l'homme indiquent également une réduction de la sensibilité à l'insuline après une hyperinsulinémie maintenue pendant plusieurs jours. Toutefois, le modèle Hep G2 n'est pas un foie sain et ne démontre pas à lui seul que le même mécanisme se produit de manière identique dans tous les tissus ou chez tous les individus. La confirmation globale est modérée.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24306705

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'exposition aiguë et l'exposition chronique à l'insuline produisaient des effets différents sur les premières étapes de la signalisation insulinique dans les cellules Hep G2. Dans des conditions normales, l'insuline se lie à son récepteur à la surface cellulaire. Le récepteur s'active par autophosphorylation, c'est-à-dire qu'il ajoute des groupes phosphate à lui-même, puis transfère le signal à IRS1 (substrat du récepteur de l'insuline 1), une protéine qui aide à recruter PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), une enzyme impliquée dans la transmission du signal métabolique.L'hypothèse était qu'une exposition prolongée à des concentrations élevées d'insuline rendait cette cascade moins réactive à une nouvelle stimulation. C'est la raison de la pertinence avec le paragraphe 3.5 : la publication n'évalue pas directement l'insulinorésistance clinique ni la glycémie chez l'homme, mais documente un segment cellulaire possible de la désensibilisation. Étant donné que Hep G2 est une lignée cellulaire tumorale hépatique cultivée en laboratoire, l'étude peut montrer des modifications moléculaires dans ce modèle, mais ne peut pas établir à elle seule dans quelle mesure celles-ci sont présentes dans le foie sain, dans le muscle ou dans l'organisme humain entier.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au résumé. Les auteurs ont utilisé des cellules Hep G2 cultivées dans un milieu sans sérum. Les cellules ont été incubées pendant 16 heures en l'absence d'insuline ou avec différentes concentrations d'insuline comprises entre 1 et 100 nmol/L. À la fin du traitement chronique, les cellules ont été soumises à une nouvelle stimulation aiguë avec 100 nmol/L d'insuline pendant une minute.La quantité totale de la sous-unité bêta du récepteur de l'insuline, d'IRS1 et de la sous-unité p85 de PI3K a été mesurée par Western immunoblot, une technique qui détecte des protéines spécifiques dans un échantillon cellulaire. La phosphorylation du récepteur et d'IRS1, ainsi que l'interaction entre IRS1 et PI3K, ont été évaluées par immunoprécipitation, une procédure permettant d'isoler une protéine et les molécules qui lui sont associées. Le nombre de répliques expérimentales, les critères d'exclusion, les procédures statistiques détaillées et les valeurs complètes des analyses ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

La stimulation aiguë d'une minute a rapidement activé le récepteur de l'insuline et IRS-1 : tous deux ont montré une augmentation de la phosphorylation sur tyrosine, une modification chimique nécessaire à la transmission du signal. Cette activation a été accompagnée par l'association entre IRS-1 et PI3K, cohérente avec le déclenchement de la cascade insulinique.Après 16 heures de traitement chronique par l'insuline, la quantité de la sous-unité bêta du récepteur a diminué de manière dose-dépendante : des concentrations plus élevées d'insuline ont été associées à une quantité moindre de récepteur. La quantité totale d'IRS-1 n'a été que légèrement réduite. L'effet fonctionnel a cependant été plus marqué : après un traitement avec 100 nmol/L d'insuline, la phosphorylation du récepteur a chuté jusqu'à 22 % du niveau témoin et celle d'IRS-1 jusqu'à 15 % du témoin ; les deux différences étaient statistiquement significatives, avec $P < 0,01$.En termes simples, les cellules n'avaient pas seulement moins de récepteurs : le récepteur et IRS-1 restants répondaient beaucoup moins à une nouvelle exposition à l'insuline. L'association entre IRS-1 et PI3K a également diminué de 66 % par rapport au témoin, avec $P < 0,01$. La quantité totale de PI3K n'a en revanche pas changé de manière significative. Le résultat indique donc une réduction du recrutement de PI3K dans le complexe de signalisation, et non une diminution de la disponibilité globale de l'enzyme.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique principale est qu'un signal insulinique continu peut rendre la réponse cellulaire à une dose ultérieure d'insuline moins efficace. Dans ce modèle, la chaîne compromise est initiale : récepteur de l'insuline IRS-1 recrutement de PI3K. Si ces étapes fonctionnent moins bien, les signaux métaboliques ultérieurs peuvent être atténués.Le segment spécifiquement documenté par la publication est la réduction de l'activation du récepteur, de la phosphorylation d'IRS-1 et de l'association IRS-1-PI3K après une exposition chronique à l'insuline.

L'interprétation des auteurs, selon laquelle ces modifications contribuent à l'insulinorésistance, est biologiquement plausible mais reste une inférence : l'étude n'a pas mesuré directement la production hépatique de glucose, la synthèse de glycogène ou la sensibilité à l'insuline chez l'homme.Le résultat soutient donc le récit du livre sur le plan mécanistique. Il ne démontre pas que l'hyperinsulinémie soit toujours la cause initiale de l'insulinorésistance, car dans la vie réelle, une insuline élevée, une augmentation de la glycémie, un excès de lipides, une inflammation et une prédisposition individuelle peuvent coexister et s'influencer mutuellement.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation directe du premier segment de la chaîne provient de Catalano et ses collègues. Dans un modèle cellulaire soumis à une exposition chronique à l'insuline, une stimulation ultérieure a produit une moindre autophosphorylation du récepteur de l'insuline. Après le retrait de l'hormone, l'altération semblait réversible, mais elle réapparaissait rapidement lors d'une nouvelle exposition. L'étude confirme donc que la désensibilisation peut commencer au niveau du récepteur lui-même ; la limite réside dans l'utilisation de cellules cultivées, qui ne reproduisent pas la complexité métabolique de l'organisme [1].Turner et ses collègues ont examiné des cellules musculaires primaires obtenues auprès de donneurs humains sains et différenciées en culture. Après trois jours avec 100 nmol/L d'insuline, la stimulation aiguë ultérieure a entraîné une diminution de la captation du glucose et une moindre phosphorylation d'IRS-1 et d'AKT (protéine qui transmet en aval de nombreux effets métaboliques de l'insuline). Cela confirme, dans un tissu différent et plus proche du muscle humain, qu'une exposition prolongée peut atténuer la réponse du signal insulinique et la fonction finale d'absorption du glucose. Il s'agit toutefois d'une étude in vitro [2].Cen et ses collègues ont ajouté un niveau de preuve supplémentaire. Dans une méta-analyse transcriptomique de 488 échantillons de muscle squelettique humain, des concentrations plus élevées d'insuline à jeun étaient associées à une moindre expression de l'ARN messager d'INSR, le gène du récepteur de l'insuline. Dans les expériences sur des myotubes murins, l'exposition prolongée à l'insuline a réduit l'expression d'Insr, la quantité de récepteur total et de surface, en plus d'atténuer la signalisation d'AKT et la captation du glucose. La partie humaine est observationnelle et ne démontre pas de causalité ; la partie expérimentale démontre en revanche une causalité dans le modèle murin, mais pas chez l'homme [3].La pertinence physiologique de ce récit est également soutenue par une expérience contrôlée menée sur 15 jeunes adultes sains. Del Prato et ses collègues ont maintenu pendant 72 à 96 heures une hyperinsulinémie d'ampleur physiologique, avec une glycémie normale ou légèrement élevée. L'hyperinsulinémie euglycémique a réduit la sensibilité à l'insuline et le défaut a principalement concerné le métabolisme non oxydatif du glucose, c'est-à-dire la voie qui comprend principalement la synthèse du glycogène. Cette étude n'a pas mesuré le récepteur, IRS-1 ou PI3K dans le foie ; elle confirme cependant, directement chez l'homme, que l'exposition persistante à l'insuline peut réduire l'efficacité métabolique de l'hormone [4].

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.Les principales précautions découlent de l'hétérogénéité des modèles. La réponse à l'insuline dépend du tissu, de la durée de l'exposition, de la concentration de l'hormone, de la glycémie et de la présence de lipides ou d'une inflammation. De plus, le foie répond à l'insuline différemment du muscle squelettique, tandis que les cellules Hep G2 sont des cellules tumorales et non des hépatocytes humains normaux. Pour ces raisons, la convergence des études soutient l'existence d'un mécanisme de désensibilisation, mais n'autorise pas à transférer automatiquement chaque variation moléculaire observée en culture à la physiologie clinique de toutes les personnes.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue les données moléculaires obtenues dans l'étude originale des confirmations indépendantes obtenues dans des modèles cellulaires, du tissu musculaire humain et chez des personnes en bonne santé.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire	Cellules Hep G2 humaines	Après 16 heures d'insuline : réduction du récepteur, phosphorylation du récepteur à 22 % et d'IRS-1 à 15 % du témoin ; association IRS-1-PI3K réduite de 66 %.	confirmation directe	préliminaire
[1]	Cellulaire	Modèle cellulaire avec récepteur de l'insuline	L'exposition chronique à l'insuline a réduit l'autophosphorylation du récepteur après une nouvelle stimulation.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire	Cellules musculaires primaires issues de donneurs humains sains	Trois jours d'insuline ont réduit la captation de glucose et la phosphorylation d'IRS-1 et d'AKT.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Observationnelle et cellulaire	488 échantillons musculaires humains ; myotubes murins	Une insuline à jeun plus élevée est associée à un INSR plus faible ; l'insuline chronique a réduit le récepteur, la signalisation AKT et la captation de glucose dans les myotubes.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[4]	Expérimentation physiologique chez l'homme	15 jeunes adultes sains	Une hyperinsulinémie physiologique pendant 72–96 heures a réduit la sensibilité à l'insuline, surtout le métabolisme non oxydatif du glucose.	confirmation indirecte	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée démontre clairement, dans le modèle Hep G2, que l'exposition chronique à l'insuline peut atténuer trois étapes précoces de la signalisation insulinique : le récepteur, IRS-1 et le recrutement de PI3K. Les preuves indépendantes concordent avec une désensibilisation induite par l'exposition persistante à l'hormone et incluent des données cellulaires, musculaires et physiologiques chez l'homme.L'idée selon laquelle l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance peuvent se renforcer mutuellement est donc modérément étayée. Il reste nécessaire de distinguer le mécanisme cellulaire de sa pertinence clinique individuelle : tous les tissus ne réagissent pas de la même manière et l'hyperinsulinémie peut être à la fois une conséquence et un facteur potentiel contribuant à la progression de l'insulinorésistance.

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] **Insulin Resistance Induced by Hyperinsulinemia Coincides with a Persistent Alteration at the Insulin Receptor Tyrosine Kinase Domain**
Catalano et al., 2014
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108693

[2] **Characterising hyperinsulinemia-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells**
Turner et al., 2020
Journal of Molecular Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1530/JME-19-0169

[3] **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

[4] **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