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

ORIGINAL RESEARCH

La résistance à l'insuline induite par l'hyperinsulinémie coïncide avec une altération persistante du domaine tyrosine kinase du récepteur de l'insuline - Revue des preuves

Dott. A. Conte[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si une exposition prolongée à l'insuline pouvait réduire la capacité du récepteur de l'insuline à répondre à une nouvelle stimulation. Dans des cellules hépatiques de rat et des cellules d'ovaire de hamster modifiées pour exprimer le récepteur humain, l'exposition continue à l'hormone a réduit l'autophosphorylation du récepteur, c'est-à-dire le premier signal interne qui permet à la cellule de répondre à l'insuline. Cette réduction n'a pas été expliquée par une quantité globale moindre de récepteur ou par sa disparition de la membrane cellulaire.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 l'idée que l'hyperinsulinémie prolongée peut favoriser une désensibilisation insulinique progressive. Des preuves indépendantes chez l'homme, dans des cellules musculaires et dans des modèles cellulaires confirment qu'un excès persistant d'insuline peut atténuer la réponse insulinique et modifier les composants initiaux de la voie de signalisation. Cependant, la « mémoire moléculaire » spécifique du récepteur décrite dans l'étude originale n'a pas été démontrée directement chez l'homme et les réponses restent dépendantes du tissu et du signal considéré.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24304905

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 prolongée à des concentrations élevées d'insuline pouvait rendre le récepteur de l'insuline moins capable de répondre à une exposition ultérieure à l'hormone. Le récepteur de l'insuline est une protéine située à la surface des cellules : lorsqu'il se lie à l'insuline, il active une séquence de signaux qui contribue, entre autres, à l'entrée et à l'utilisation du glucose.L'hypothèse évaluée était que l'hyperinsulinémie chronique pouvait induire une forme d'état réfractaire, c'est-à-dire une réponse affaiblie à une nouvelle stimulation, en agissant directement sur le récepteur ou dans son environnement moléculaire immédiat. C'est la raison de la pertinence avec 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 examine le segment initial de la chaîne proposée dans le livre, à savoir l'exposition prolongée à l'insuline activation réduite du récepteur moindre capacité à transmettre le signal.L'étude peut démontrer un effet expérimental dans des cultures cellulaires, dans les conditions et aux concentrations utilisées par les auteurs. Elle ne peut en revanche pas établir que la même altération structurelle se produit dans le muscle, le foie ou le tissu adipeux humain, ni quantifier sa contribution à l'apparition du diabète dans l'organisme.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont principalement utilisé des cellules d'hépatome de rat modifiées pour exprimer le récepteur humain de l'insuline ainsi que des cellules d'ovaire de hamster. Les cellules ont été privées de sérum pendant quatre heures, puis exposées à de l'insuline recombinante selon des durées et des concentrations variables. Les concentrations principales étaient de 5 nM, 17 nM et 170 nM ; nM signifie nanomolaire, une unité qui exprime une très faible concentration de substance.L'activation du récepteur a été mesurée en évaluant sa phosphorylation, c'est-à-dire l'ajout de groupes phosphate qui agit comme un signal d'activation. Les auteurs ont utilisé le western blotting et l'ELISA (test de laboratoire basé sur la reconnaissance de protéines par des anticorps). Ils ont analysé en particulier les sites tyrosiniques Y972 et Y1162/1163 du récepteur, importants pour le déclenchement de la cascade de signalisation.Pour vérifier si le récepteur se déplaçait de la membrane vers l'intérieur de la cellule, la microscopie à fluorescence a été utilisée sur des cellules dont le récepteur était marqué avec la YFP, une protéine fluorescente. Pour explorer d'éventuels changements à proximité du domaine tyrosine kinase, la partie du récepteur qui transfère les signaux par le biais de réactions chimiques, la FRET (technique qui mesure la proximité relative entre deux marqueurs fluorescents et peut signaler un changement conformationnel ou de l'environnement moléculaire) a été employée.Les données ont été rapportées sous forme de moyenne ± écart-type. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur et du test post-hoc de Tukey ; les auteurs ont considéré comme statistiquement significatif une valeur P inférieure à 0,05. Aucun critère d'inclusion ou d'exclusion n'est rapporté, puisqu'il ne s'agit pas d'une étude sur des participants humains.

4. RÉSULTATS

Dans des conditions de stimulation brève, l'insuline a rapidement augmenté l'autophosphorylation du récepteur à toutes les concentrations examinées. Après des expositions plus longues, la phosphorylation aux sites Y972 et Y1162/1163 a diminué par rapport au pic initial, avec des différences rapportées comme statistiquement significatives. En termes simples, le récepteur s'activait initialement, mais perdait une partie de sa capacité à maintenir cette activation lors d'un contact prolongé avec l'hormone.La quantité totale de récepteur ne changeait pas dans les western blots. De plus, dans les cellules marquées par fluorescence, la quantité de récepteur localisée à la membrane n'apparaissait pas réduite après une exposition prolongée à 17 nM d'insuline. Cette donnée indique que, dans ce modèle, la réduction du signal ne s'expliquait pas principalement par une perte du récepteur à la surface cellulaire.Après 120 minutes d'exposition à 17 ou 170 nM d'insuline, un lavage de dix minutes réduisait rapidement la phosphorylation résiduelle. Cependant, une seconde stimulation brève ramenait Y972 et Y1162/1163 uniquement au niveau réduit typique de l'état réfractaire, au lieu de reproduire la réponse intense observée lors de la première stimulation brève.

Ce phénomène n'apparaissait pas après une première exposition de seulement deux minutes.Le FRET ne changeait pas après dix minutes d'insuline, mais augmentait après 120 minutes. Étant donné qu'une augmentation du FRET signale que les marqueurs fluorescents ont modifié leur proximité relative, le résultat est compatible avec un changement dans la conformation du domaine tyrosine kinase ou dans l'environnement des protéines qui lui sont proches. Après un bref lavage, cette altération du FRET persistait ; après 180 minutes de lavage, elle revenait aux niveaux basaux, mais se rétablissait rapidement lors d'une nouvelle exposition à l'insuline.Les voies en aval n'ont pas toutes répondu de la même manière. La phosphorylation d'ERK, protéine liée aux signaux de croissance et à la réponse cellulaire, était intense et transitoire, puis diminuait rapidement. Au contraire, la phosphorylation d'AKT et de GSK3 ne diminuait pas en 120 minutes. Cela montre que la désensibilisation n'était pas uniforme le long de toutes les voies intracellulaires mesurées.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique la plus immédiate est qu'une stimulation insulinique continue peut rendre la réponse initiale du récepteur moins réactive à une nouvelle exposition à l'hormone. Le résultat le plus pertinent pour le livre n'est pas la démonstration de l'insulinorésistance systémique dans l'organisme, mais le mécanisme cellulaire selon lequel l'excès persistant d'insuline peut affaiblir l'autophosphorylation de son propre récepteur sans nécessiter nécessairement une réduction du nombre de récepteurs à la membrane.La publication suggère une possible mémoire moléculaire de l'exposition chronique : après le lavage, certaines mesures revenaient vers la valeur basale, mais la réponse réduite réapparaissait immédiatement lors d'une nouvelle stimulation. La FRET rend biologiquement plausible un changement dans le domaine tyrosine kinase ou dans ses interactions. Toutefois, la FRET n'identifie pas quelle modification moléculaire est responsable, et ne prouve pas non plus que le changement détecté soit la cause directe de l'état réfractaire.Le modèle expérimental présente une limite importante : il utilise des lignées cellulaires génétiquement modifiées et des concentrations d'insuline qui ne reproduisent pas complètement l'alternance naturelle de la sécrétion insulinique humaine. De plus, l'absence de réduction des récepteurs membranaires observée ici ne contredit pas les études qui, dans d'autres tissus ou après des expositions plus longues, ont relevé une diminution de l'expression du récepteur. Elle indique plutôt que les mécanismes de désensibilisation peuvent varier selon le contexte.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

La confirmation la plus proche de la thèse générale du livre provient d'une étude clinique contrôlée menée sur 15 jeunes adultes en bonne santé. Une hyperinsulinémie physiologique maintenue pendant 72 à 96 heures, avec une glycémie normale ou légèrement élevée, a réduit la sensibilité à l'insuline. Le défaut concernait principalement l'utilisation non oxydative du glucose, c'est-à-dire sa transformation et son stockage sous forme de glycogène, tandis que la suppression de la production hépatique de glucose restait préservée. Ce résultat soutient, chez l'homme, l'idée que l'hyperinsulinémie prolongée peut contribuer directement à l'insulinorésistance périphérique ; il n'identifie cependant pas de mémoire moléculaire du récepteur [1].Une deuxième étude a cultivé des myoblastes humains pendant trois semaines avec un taux d'insuline élevé. Après une brève stimulation ultérieure, les cellules exposées de manière chronique à l'insuline ne présentaient pas d'augmentation supplémentaire de la phosphorylation du récepteur, d'IRS-1, de PI3K et d'AKT, ni du transport du glucose, alors que ces signaux augmentaient dans les cellules témoins. IRS-1 est une protéine qui transmet le signal depuis le récepteur ; PI3K et AKT participent aux étapes suivantes. La recherche confirme donc, dans des cellules humaines d'origine musculaire, une réponse atténuée à une nouvelle exposition à l'insuline, cohérente avec l'état réfractaire observé dans l'étude originale [2].Une analyse transcriptomique indépendante a intégré trois ensembles de données de muscle squelettique humain pour un total de 488 échantillons ainsi qu'un modèle expérimental de myotubes murins. Dans les échantillons humains, des niveaux plus élevés d'insuline à jeun étaient associés à une moindre expression d'INSR, le gène du récepteur de l'insuline. Dans les myotubes exposés à l'insuline pendant 16 heures, l'ARN d'Insr, la protéine totale et la protéine

de surface du récepteur diminuaient ; après une stimulation aiguë, les signaux AKT et ERK ainsi que la captation du glucose étaient également atténués. L'étude élargit la chaîne d'arguments du livre en montrant que, dans d'autres modèles, l'hyperinsulinémie peut diminuer non seulement la fonctionnalité, mais aussi la disponibilité du récepteur [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant la possibilité qu'une exposition prolongée à l'insuline induise une réponse insulinique moindre. Il existe cependant des résultats qui appellent à la prudence lorsqu'il s'agit de décrire ce phénomène comme une perte uniforme de l'ensemble de la signalisation insulinique.Dans les adipocytes exposés de manière chronique à l'insuline, le transport du glucose dépendant de GLUT4 était réduit, tandis que l'exclusion nucléaire de FoxO1, un régulateur de l'expression génique, restait en grande partie conservée. Les auteurs ont défini ce tableau comme une insulinorésistance sélective : certaines fonctions de la cellule deviennent moins réactives, tandis que d'autres restent sensibles car elles nécessitent des niveaux différents de signal PI3K/AKT. Ce résultat ne dément pas la désensibilisation décrite dans le livre, mais montre que son étendue dépend du tissu et de la branche de la cascade analysée [4].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la révision des recherches indépendantes utilisées pour confirmer ou contextualiser le passage du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimentale	Cellules d'hépatome de rat et cellules d'ovaire de hamster avec récepteur humain de l'insuline	L'insuline prolongée réduisait la réactivation du récepteur sans nécessairement en réduire la présence totale ou membranaire.	confirmation directe	préliminaire
[1]	Étude clinique expérimentale	15 jeunes adultes sains soumis à 72–96 heures d'hyperinsulinémie	L'hyperinsulinémie physiologique prolongée réduisait la sensibilité à l'insuline et la synthèse non oxydative du glycogène.	confirmation indirecte	modérée
[2]	Cellulaire	Myoblastes humains cultivés pendant trois semaines avec une insuline élevée	Après restimulation, la réponse de l'IR, IRS-1, PI3K, AKT et le transport du glucose diminuaient.	confirmation indirecte	modérée

[3]	Observationnelle et cellulaire	488 échantillons de muscle humain et myotubes murins	Une insuline élevée associée à un INSR humain plus faible ; l'insuline chronique réduisait le récepteur et la réponse aiguë dans les myotubes.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[4]	Cellulaire	Adipocytes dans un modèle d'hyperinsulinémie chronique	GLUT4 était moins réactif, tandis que l'exclusion nucléaire de FoxO1 restait en grande partie préservée.	preuve discordante	faible

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient, au niveau cellulaire, qu'une exposition prolongée à l'insuline peut réduire l'activation ultérieure du récepteur de l'insuline sans qu'il y ait nécessairement une perte du récepteur au niveau de la membrane. Cette observation est cohérente avec le récit du livre concernant un possible circuit entre hyperinsulinémie et insulinorésistance.Les preuves indépendantes confirment de manière modérée qu'un excès persistant d'insuline peut atténuer la réponse insulinique dans les tissus périphériques et les cellules musculaires. En revanche, l'hypothèse selon laquelle une altération conformationnelle spécifique du récepteur constituerait une mémoire moléculaire stable et cliniquement pertinente chez l'homme reste préliminaire. La réponse semble dépendre du type cellulaire, de la durée de l'exposition et de la voie de signalisation étudiée.

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] **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

[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] **Hyperinsulinemia leads to uncoupled insulin regulation of the GLUT4 glucose transporter and the FoxO1 transcription factor**
Gonzalez et al., 2011
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1019268108