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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Les acides gras saturés induisent une insulinorésistance dans les podocytes par l'inhibition d'IRS1 via l'activation d'IKKb et de mTORC1 - Revue des preuves

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment le palmitate, un acide gras saturé, peut réduire la réponse à l'insuline dans les podocytes, des cellules rénales spécialisées qui contribuent au filtre glomérulaire. Les auteurs ont combiné des expériences sur des podocytes murins en culture avec des observations sur les glomérules de souris db/db, un modèle de diabète de type 2. Le palmitate a augmenté l'activité des voies IKKb et mTORC1/S6K1, a accru la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1 et a réduit l'activation d'AKT induite par l'insuline. L'inhibition de mTORC1 par la rapamycine a réduit cette modification d'IRS-1 et a rétabli une grande partie de l'activation d'AKT dans les cellules exposées au palmitate.Dans le chapitre 4 et le chapitre 15 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue à la thèse selon laquelle une hyperactivation persistante de mTORC1/S6K1 peut affaiblir IRS-1 et rendre moins efficace le signal insulinique dirigé vers PI3K et AKT. Des études indépendantes confirment cette chaîne dans des cellules, des modèles nutritionnels et le muscle humain. Cependant, le travail original ne démontre pas directement le phénomène chez l'homme ni dans la maladie d'Alzheimer ; il documente surtout un mécanisme expérimental dans les podocytes. L'ensemble des preuves soutient donc le passage au niveau mécanistique, avec d'importantes limites de transférabilité clinique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461449

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 les acides gras libres saturés pouvaient rendre les podocytes moins sensibles à l'insuline et par quels processus moléculaires cet effet se produisait. Les podocytes sont des cellules qui enveloppent les capillaires du glomérule, la structure rénale qui filtre le sang ; leur bon fonctionnement est essentiel pour limiter la perte de protéines dans les urines.L'hypothèse des auteurs était que le palmitate augmentait la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307. IRS-1 est une protéine qui transmet le signal du récepteur de l'insuline vers PI3K et AKT ; une phosphorylation sur certains sites sérine peut en réduire la fonction. L'étude a également vérifié si IKKb, une kinase liée aux signaux inflammatoires, et mTORC1/S6K1, une voie qui intègre la disponibilité des nutriments et la croissance cellulaire, étaient impliqués.La raison de la pertinence par rapport au paragraphe 4.8 et au paragraphe 15.9 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est précise : la publication documente le segment mTORC1/S6K1 phosphorylation inhibitrice d'IRS-1 moindre activation d'AKT par l'insuline. Elle ne démontre pas l'ensemble de la physiopathologie de l'insulinorésistance humaine, n'évalue pas le muscle squelettique et n'étudie ni les neurones ni la maladie d'Alzheimer. Elle montre en revanche un mécanisme dans les podocytes murins et dans les glomérules de souris diabétiques.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont utilisé des souris mâles db/db âgées de 25 semaines, dépourvues du récepteur de la leptine et présentant un phénotype diabétique, en les comparant à des animaux db/dm non diabétiques. La fonction rénale a été évaluée par le rapport albumine/créatinine urinaire et par la filtration glomérulaire avec clairance de l'inuline marquée. La structure du glomérule, l'expansion mésangiale et les protéines associées aux lésions rénales, notamment le collagène IV et le TGF-b, ont également été examinées.Pour mesurer la réponse insulinique dans le rein, les animaux ont reçu de l'insuline par voie intraveineuse, à raison de 5 mU par gramme de poids corporel ; après 15 minutes, les glomérules ont été isolés. En parallèle, une lignée de podocytes murins différenciés a été exposée pendant 24 heures à 25 µmol/L de palmitate lié à l'albumine, suivie d'une stimulation insulinique pendant cinq minutes. Les auteurs ont mesuré par immunoblot, une technique qui détecte les protéines et leurs modifications, IRS-1, AKT, IkBa, NF-kB, mTOR et S6.Pour vérifier le rôle causal des voies observées dans les cellules, les chercheurs ont utilisé l'IKK16, un inhibiteur du complexe IKK, la rapamycine, un inhibiteur principalement de mTORC1, et la myriocine, un inhibiteur de la synthèse des céramides. Les céramides sont des lipides qui peuvent s'accumuler lorsque les acides gras saturés sont abondants. Les données sont exprimées sous forme de moyenne plus ou moins écart-type ; des tests t non appariés ou des analyses de variance avec correction de Tukey ont été appliqués. Les expériences cellulaires principales comprenaient quatre à six expériences indépendantes ; les groupes d'animaux variaient selon le critère d'évaluation, de cinq à onze animaux. Les critères détaillés d'inclusion et d'exclusion ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Chez les souris db/db, les lésions rénales étaient déjà identifiables à 25 semaines : par rapport aux témoins db/dm, on observait une augmentation de l'albuminurie, c'est-à-dire la perte urinaire d'albumine, de la filtration glomérulaire, de l'hypertrophie glomérulaire, de l'expansion mésangiale ainsi que de l'expression du collagène IV et du TGF-b. Ces données confirment que le modèle présentait des altérations compatibles avec une néphropathie diabétique, mais ne démontrent pas que le palmitate était la cause unique des lésions rénales.Le résultat le plus pertinent pour le récit de ce livre concerne la transmission du signal insulinique. Dans les glomérules des souris db/db, la phosphorylation d'AKT après administration d'insuline était réduite par rapport aux témoins, tandis que la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307 était augmentée. Dans les podocytes en culture, le palmitate a réduit de 75 % la phosphorylation d'AKT induite par l'insuline, avec p<0,0001. Parallèlement, il a augmenté de 98 % la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307, avec p=0,008, et a aboli la phosphorylation d'IRS-1 sur la tyrosine 608 induite par l'insuline. En termes simples, le palmitate a rendu moins efficace le

passage du signal de l'insuline vers AKT.Le palmitate a multiplié par trois la phosphorylation d'IkBa sur la sérine 32/36, indicateur de l'activation d'IKKb. Il a également augmenté de 74 % la phosphorylation de mTOR sur la sérine 2448, avec p=0,0082, et de 90 % celle de la protéine S6, un indicateur en aval de mTORC1/S6K1. Dans les mêmes cellules, les signaux de JNK n'ont pas augmenté, pas plus que la translocation de diverses isoformes de PKC, deux voies qui, dans d'autres contextes, peuvent contribuer à l'insulinorésistance.En bloquant IKK avec l'IKK16, les auteurs ont éliminé l'augmentation de la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307 et ont partiellement rétabli, à hauteur de 59 %, la réponse d'AKT à l'insuline. En bloquant la synthèse des céramides avec la myriocine, ils ont empêché la phosphorylation d'IRS-1 et ramené l'activation d'AKT à des niveaux similaires à ceux des cellules non exposées au palmitate. Enfin, la rapamycine a réduit de 87 % la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307, avec p=0,0178, et a rétabli à 90 % la phosphorylation d'AKT induite par l'insuline. La rapamycine n'a cependant pas empêché l'activation d'IKKb, suggérant qu'IKKb et mTORC1 agissaient comme des branches distinctes mais convergentes sur IRS-1.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ces résultats est qu'un excès expérimental de palmitate peut activer des systèmes cellulaires normalement impliqués dans la gestion des nutriments et du stress, les transformant en un frein à la signalisation insulinique. Le point central n'est pas nécessairement la disparition d'IRS-1, mais le fait qu'une modification chimique de cette protéine augmente et réduise sa capacité à transmettre le signal. Par conséquent, AKT, une protéine importante pour de nombreuses réponses à l'insuline, est activée moins efficacement.Le segment documenté directement par l'étude est : palmitate activation de mTORC1/S6K1 et IKKb augmentation de la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine 307 réduction de la phosphorylation d'AKT après stimulation par l'insuline. Les expériences avec la rapamycine, l'IKK16 et la myriocine renforcent l'interprétation causale dans le modèle cellulaire, car le blocage de ces voies a réduit la modification d'IRS-1 et a rétabli le signal d'AKT.Ce résultat soutient de manière mécaniste le passage des paragraphes du livre dans lequel l'hyperactivation persistante de mTORC1/S6K1 affaiblit IRS-1 et réduit le signal vers PI3K/AKT. Toutefois, la sérine 307 du modèle murin correspond à un site pouvant porter des noms différents dans la protéine humaine ; en outre, la phosphorylation d'IRS-1 dépend du site, du type cellulaire et de la durée du stimulus. La rapamycine a corrigé le défaut en culture, mais cela ne prouve pas qu'il s'agisse d'un traitement sûr ou efficace contre l'insulinorésistance ou la néphropathie diabétique chez l'homme.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation particulièrement pertinente du lien entre les nutriments, S6K1 et IRS-1 provient de Tremblay et ses collaborateurs. Dans des expériences cellulaires, chez des souris et dans le muscle squelettique humain après perfusion d'acides aminés, les auteurs ont identifié la sérine 1101 de l'IRS-1 humain comme cible de S6K1. L'augmentation de la phosphorylation de ce site était associée à une réduction de la sensibilité à l'insuline induite par les nutriments. Ce résultat ne concerne ni les podocytes ni le palmitate, mais confirme, dans un tissu humain sensible à l'insuline, le principe selon lequel l'activation nutritionnelle de S6K1 peut modifier IRS-1 dans un sens inhibiteur [1].Harrington et ses collaborateurs ont étudié des fibroblastes embryonnaires murins dépourvus de TSC2, un régulateur qui limite normalement l'activité de la cascade mTOR/S6K. Dans ces cellules, l'hyperactivation de S6K a réduit l'expression d'IRS-1, augmenté sa phosphorylation et diminué l'association d'IRS-1 à la fois avec le récepteur de l'insuline et avec PI3K. La rapamycine ou la réduction expérimentale de S6K ont permis de restaurer, au moins en partie, la réponse de PKB/AKT. Cette recherche soutient à la fois le frein aigu exercé par la phosphorylation et l'effet plus durable sur la disponibilité d'IRS-1 ; la limite réside dans l'utilisation de cellules murines présentant une perturbation génétique extrême [2].Un travail indépendant de Shah et ses collaborateurs a obtenu des résultats convergents dans des cellules sans TSC1 ou TSC2 et dans des cellules surexprimant Rheb, un activateur de mTOR. L'activation constitutive de la cascade Rheb/mTOR/S6K a réduit IRS-1 et IRS-2 et a rendu AKT non réactif à l'insuline ou à l'IGF-1, alors qu'il restait activable par des signaux

ne dépendant pas des IRS. Cette donnée localise le défaut en amont de PI3K et d'AKT, de manière cohérente avec la chaîne décrite dans les paragraphes du livre. Ici aussi, la preuve est cellulaire, et non clinique [3].Dans le contexte rénal, Gödel et ses collaborateurs ont montré qu'une activité accrue de mTORC1 est présente dans les podocytes de reins humains diabétiques et dans des modèles murins de néphropathie diabétique. Cependant, ils ont également observé que l'élimination génétique de mTORC1 dans les podocytes provoque une protéinurie et une glomérulosclérose progressive. Ce résultat ne nie pas les dommages causés par l'hyperactivation : il indique plutôt que mTOR est nécessaire à des niveaux physiologiques et que tant l'excès que l'inhibition complète peuvent endommager le filtre rénal [4].

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant le fait qu'une activation persistante de mTORC1/S6K puisse affaiblir la fonction d'IRS-1. Il existe cependant des limites importantes à la généralisation de ce récit. Les sites de phosphorylation d'IRS-1 ne sont pas équivalents selon les espèces et peuvent avoir des conséquences différentes en fonction du type cellulaire, du stimulus et de la durée de l'exposition.La preuve la plus importante de la dépendance au contexte est d'ordre rénal : dans les podocytes, mTORC1 n'est pas simplement une voie à supprimer. Sa perte génétique a provoqué une protéinurie et une glomérulosclérose progressive, tandis que son hyperactivation a été associée à des lésions dans le cadre du diabète [4]. Par conséquent, l'observation selon laquelle la rapamycine restaure AKT dans les podocytes traités au palmitate ne permet pas de déduire qu'une inhibition prolongée ou complète de mTORC1 soit bénéfique pour le rein humain.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des preuves indépendantes utilisées pour vérifier la chaîne mTORC1/S6K1 → IRS-1 → PI3K/AKT.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animale et cellulaire	Souris db/db et podocytes murins exposés au palmitate	Palmitate : augmentation de mTORC1/S6K1 et IRS-1 Ser307 ; réduction d'AKT induite par l'insuline ; récupération avec la rapamycine.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire, animale et intervention métabolique humaine	Cellules, souris obèses et muscle squelettique humain après acides aminés	S6K1 a phosphorylé IRS-1 sur Ser1101 ; la disponibilité des nutriments a été associée à une moindre sensibilité à l'insuline.	confirmation directe	modérée

[2]	Cellulaire et moléculaire	Fibroblastes embryonnaires murins avec déficit en TSC2	Hyperactivation de S6K : augmentation de la phosphorylation et diminution de l'expression d'IRS-1 ; réduction du signal PI3K/AKT, récupérable par la rapamycine ou l'inhibition de S6K.	confirmation directe	modérée
[3]	Cellulaire et génétique	Cellules avec perte de TSC1/TSC2 ou surexpression de Rheb	Activation constitutive de mTOR/S6K : réduction d'IRS-1/2 et perte de la réponse d'AKT à l'insuline et à l'IGF-1.	confirmation directe	modérée
[4]	Animale, tissu humain et génétique	Podocytes murins, modèles murins de diabète et reins humains diabétiques	L'augmentation de mTORC1 accompagne la néphropathie diabétique, mais son élimination dans les podocytes provoque une protéinurie et une glomérulosclérose.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée démontre de manière convaincante, dans son modèle expérimental, que le palmitate réduit la réponse insulinique des podocytes par deux voies convergentes, IKKb et mTORC1/S6K1, qui augmentent la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1. L'effet de la rapamycine sur le rétablissement d'AKT confirme le rôle de mTORC1 dans cette séquence cellulaire.

Les preuves indépendantes contribuent à renforcer l'idée générale selon laquelle une activation persistante de mTOR/S6K peut freiner la fonction d'IRS-1 et réduire le signal vers PI3K/AKT. Le lien est particulièrement solide sur le plan mécanistique. Il reste toutefois à valider dans quels tissus humains, dans quelles conditions métaboliques et avec quelles conséquences cliniques ce mécanisme a le même poids que celui observé dans les modèles expérimentaux. L'équilibre de mTOR dans les podocytes est par ailleurs délicat : une hyperactivation comme une inhibition complète peuvent être néfastes.

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] **Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance**
Tremblay et al., 2007
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0706517104

[2] **The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

[3] **Inappropriate Activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K Cassette Induces IRS1/2 Depletion, Insulin Resistance, and Cell Survival Deficiencies**
Shah et al., 2004
Current Biology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.08.026

[4] **Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice**
Gödel et al., 2011
Journal of Clinical Investigation
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI44774