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

ORIGINAL RESEARCH

# Les analyses transcriptomiques du muscle humain et murin identifient la réduction de l'ARNm du récepteur de l'insuline dans la résistance à l'insuline associée à l'hyperinsulinémie - Revue des preuves

**D.ssa D. Iodice**[1]

1 Biologiste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24306166

## 1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si une exposition prolongée à des concentrations élevées d'insuline pouvait réduire directement la réponse des cellules musculaires à l'hormone. En intégrant des données transcriptomiques provenant de 488 échantillons de muscle squelettique humain avec des expériences sur des myotubes murins C2C12 et des observations chez la souris, les auteurs ont relevé une association inverse entre l'insuline à jeun et l'expression du gène INSR. Dans les cellules exposées pendant 16 heures à l'insuline, l'INSR, la quantité totale du récepteur et la fraction exposée à la surface cellulaire diminuaient ; après une nouvelle stimulation insulinique, les signaux d'AKT et d'ERK étaient atténués et la réponse de l'absorption du glucose était réduite.La recherche 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'excès persistant d'insuline peut reprogrammer des composants de sa propre voie de signalisation et favoriser une désensibilisation musculaire. Des études indépendantes chez l'homme et dans les cellules musculaires confirment que l'hyperinsulinémie prolongée peut réduire la réponse insulinique et le transport du glucose. Cependant, tous les modèles ne montrent pas la même réduction d'AKT ou du récepteur ; le tableau est donc fortement cohérent sur le plan mécanistique, mais ne démontre pas à lui seul que ce processus détermine le diabète chez chaque personne.

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, c'est-à-dire une exposition persistante à des quantités élevées d'insuline, peut contribuer directement à la résistance à l'insuline du muscle squelettique au lieu d'en être seulement une conséquence. L'hypothèse était qu'une insuline maintenue à un niveau élevé modifie le programme d'expression des gènes de la cellule musculaire, y compris *INSR*, le gène qui fournit les instructions pour produire le récepteur de l'insuline.Le récepteur de l'insuline est le premier élément de la communication : il reçoit le signal de l'hormone à la surface de la cellule et déclenche une séquence qui favorise l'utilisation du glucose. En termes simples, si les récepteurs disponibles diminuent, la cellule peut avoir une capacité moindre à percevoir une nouvelle demande de l'insuline. C'est le point précis pour lequel la publication a été utilisée dans les paragraphes 3.5 et 14.9 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi : elle documente qu'une exposition chronique à l'insuline peut réduire les composants initiaux de la signalisation insulinique dans le muscle et atténuer la réponse à une stimulation ultérieure.L'étude combine une association observée dans le muscle humain avec des expériences qui permettent de tester un effet direct de l'insuline dans les cellules. La composante cellulaire peut soutenir une relation causale dans le modèle expérimental, car les cellules différaient intentionnellement par le traitement insulinique. Les corrélations dans les échantillons humains, en revanche, ne démontrent pas que l'insuline circulante soit la seule cause de la moindre expression d'*INSR* : l'obésité, la glycémie, la composition du muscle, les médicaments et d'autres conditions métaboliques peuvent contribuer à la relation observée.

## 3. MATÉRIEL ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont mené une méta-analyse transcriptomique de trois jeux de données indépendants sur le muscle squelettique humain, totalisant 488 échantillons. Ces jeux de données comprenaient des personnes sédentaires présentant un indice de masse corporelle élevé et/ou une tolérance réduite au glucose, des sujets ayant une tolérance glucidique normale, un prédiabète ou un diabète de type 2, ainsi qu'un petit groupe cas-témoins composé de personnes diabétiques présentant une résistance sévère à l'insuline et traitées par insuline. L'expression génique musculaire a été corrélée aux taux d'insuline à jeun ; les valeurs d'insuline ont été transformées mathématiquement avant les analyses, et celles-ci ont été corrigées pour limiter le risque de résultats fortuits dû au grand nombre de gènes examinés.Afin d'isoler l'effet de l'insuline, des myotubes C2C12, des cellules musculaires de souris différenciées en culture, ont été utilisés. Les cellules ont été traitées pendant 16 heures avec 0, 2 ou 200 nM d'insuline humaine ; 2 nM représentait une concentration élevée mais plus proche des conditions physiologiques expérimentales, tandis que 200 nM était une concentration supraphysiologique. Après le traitement, certaines cellules ont été maintenues pendant six heures sans sérum ni insuline, une procédure utilisée pour observer la persistance des altérations après la suppression du stimulus.La réponse à l'insuline a été mesurée en évaluant la phosphorylation d'AKT et d'ERK1/2. La phosphorylation est l'ajout d'un groupe phosphate à une protéine, une modification qui peut activer ou modifier sa fonction. AKT est un nœud de signalisation important qui favorise l'entrée et l'utilisation du glucose ; ERK1/2 participe à d'autres branches de la réponse cellulaire. L'absorption du glucose par le 2-désoxy-glucose marqué, le contenu en glycogène, l'ARN messager d'*Insr*, la quantité totale et en surface du récepteur, ainsi que le profil global des gènes par séquençage de l'ARN ont également été mesurés.Les expériences de séquençage de l'ARN comprenaient quatre groupes, avec cinq réplicats biologiques par groupe : cellules avec ou sans 200 nM d'insuline, analysées avant ou après la phase sans sérum. Chez les souris, les auteurs ont examiné des lysats du muscle gastrocnémien et ont corrélé la quantité de récepteur à l'insuline avec l'insuline à jeun, la glycémie et le poids corporel. Après exclusions techniques et données manquantes, les analyses par sous-groupe comprenaient de 7 à 11 animaux. Le matériel disponible ne rapporte pas une taille d'échantillon unique pour toutes les mesures cellulaires, mais indique généralement de trois à dix réplicats biologiques selon l'expérience.

## 4. RÉSULTATS

La donnée humaine la plus pertinente pour le récit de ce livre a été la tendance inverse entre l'insuline à jeun et l'expression de *INSR* dans le muscle squelettique. Dans les trois jeux de données, à mesure que l'insuline à jeun augmentait, l'ARN messager de *INSR* diminuait. Cette relation a également été observée dans le sous-groupe présentant une tolérance glucidique normale du jeu de données FUSION. Ce résultat indique une cohérence entre différents échantillons humains, mais il s'agit d'une association qui n'établit pas le sens causal chez l'homme.Dans le modèle cellulaire, 16 heures d'exposition à une insuline élevée ont induit une réponse moins efficace à une stimulation aiguë ultérieure. Après la période sans sérum, la phosphorylation aiguë de AKT sur les sites Thr308 et Ser473 ainsi que celle de ERK1/2 étaient réduites de manière dépendante de la dose du traitement chronique. La signification pratique est que les myotubes précédemment exposés à une forte concentration d'insuline transmettaient moins bien un nouveau signal insulinique. Avec 200 nM d'insuline chronique, l'absorption basale de glucose augmentait, mais l'augmentation proportionnelle provoquée par une nouvelle exposition à l'insuline diminuait. La synthèse de glycogène montrait une grande variabilité et ne différait pas de manière statistiquement significative entre les groupes.La quantité d'ARN de *Insr* diminuait de manière marquée tant pour l'isoforme A que pour l'isoforme B du récepteur ; leur proportion réciproque ne changeait pas. Après six heures sans sérum, l'expression ne montrait qu'une récupération partielle. De manière cohérente, la quantité totale de protéine INSR diminuait avec l'exposition chronique à 2 et 200 nM d'insuline, et la quantité absolue de récepteur disponible à la surface cellulaire diminuait également. La phase sans sérum n'améliorait que légèrement la réduction du récepteur dans le groupe traité avec 200 nM.Les travaux n'ont pas montré de perte nette de la capacité du récepteur résiduel individuel à s'autophosphoryler. Après stimulation aiguë, le rapport entre le récepteur phosphorylé et le récepteur total n'était pas significativement différent ; cependant, comme le nombre total de récepteurs était plus faible, le nombre global d'événements de phosphorylation par cellule diminuait. L'internalisation du récepteur, c'est-à-dire son déplacement de la surface vers l'intérieur de la cellule, ne semblait pas non plus drastiquement altérée. Les auteurs interprètent donc la moindre abondance du récepteur, associée à des modifications des composants situés en aval du récepteur, comme l'explication la plus importante de la réponse insulinique réduite dans leur modèle.Dans le muscle des souris mâles, la quantité d'INSR était inversement corrélée à l'insuline à jeun, aussi bien avec un régime pauvre qu'avec un régime riche en graisses. Dans les modèles multiples, l'insuline, la glycémie et le poids expliquaient environ 95 % de la variabilité de l'INSR dans le groupe masculin avec un régime pauvre en graisses et environ 66 % dans celui avec un régime riche en graisses. Chez les femelles, la relation n'a pas été détectée, notamment parce que les valeurs d'insuline étaient proches de la limite inférieure de mesure. Cette donnée limite la possibilité de généraliser sans réserve l'association aux deux sexes et à tous les contextes nutritionnels.

## 5. INTERPRÉTATION

La signification biologique centrale est qu'une stimulation insulinique persistante peut rendre la cellule musculaire moins prompte à répondre à un nouveau signal. Dans le modèle étudié, cela se produit au moins en partie parce que la cellule produit moins d'ARN de *Insr* et, par conséquent, possède moins de récepteurs à l'insuline au total et moins de récepteurs à sa surface. En aval du récepteur, l'activation ultérieure d'AKT est atténuée et le transport du glucose répond moins bien à l'insuline.La chaîne la plus directement documentée est la suivante : exposition prolongée à l'insuline  réduction de la transcription de *Insr*  réduction de la protéine INSR et des récepteurs de surface  atténuation de la signalisation aiguë médiée par AKT et de la réponse du transport du glucose. Le séquençage de l'ARN a également indiqué des modifications de gènes appartenant aux voies du récepteur à l'insuline, de FOXO et du métabolisme du glucose. FOXO1 est un facteur de transcription, c'est-à-dire une protéine qui contribue à réguler l'activation ou l'inactivation des gènes. L'insuline augmentait la phosphorylation de FOXO1, une condition associée à une activité moindre de cette protéine dans le noyau ; le résultat est compatible avec une transcription réduite de *Insr*, mais ne prouve pas que FOXO1 en soit le seul responsable.Les auteurs ont également identifié

SIN3A comme un régulateur négatif potentiel de *Insr* : réduire expérimentalement l'ARN de *Sin3a* augmentait l'ARN de *Insr*. Il s'agit d'un élément mécanistique intéressant, mais obtenu sur des cellules et non encore démontré comme déterminant chez l'homme. De même, la réduction de *Insr* n'exclut pas d'autres mécanismes, tels que la dégradation du récepteur, des altérations d'IRS-1, de PI3K ou d'AKT, ainsi que les contributions des lipides, de l'inflammation, de la glycémie et de la composition corporelle.Pour les paragraphes du livre, la publication ne démontre pas directement que l'activation chronique de mTOR soit la cause unique de la réduction d'*INSR*. Sa contribution spécifique est de documenter la désensibilisation fonctionnelle associée à une exposition chronique à l'insuline et le remodelage de l'expression du récepteur à l'insuline. Le lien avec la séquence plus large PI3K/AKT/mTOR reste biologiquement plausible, mais nécessite des études ciblées sur les nœuds moléculaires individuels et ne peut être attribué entièrement à ce travail.

## 6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation chez l'homme de l'idée générale selon laquelle une hyperinsulinémie soutenue peut précéder et favoriser une réponse insulinique moindre provient de l'étude de Del Prato et collaborateurs. Quinze jeunes sujets sains ont été soumis à des protocoles d'hyperinsulinémie physiologique tout en maintenant une glycémie normale grâce à un clamp euglycémique, une technique qui permet de contrôler la glycémie tout en mesurant la quantité de glucose utilisée par l'organisme en réponse à l'insuline. Après 72 à 96 heures, l'utilisation systémique du glucose diminuait de 20 à 40 %. Le défaut concernait surtout la part non oxydative, c'est-à-dire en grande partie la synthèse du glycogène, tandis que la suppression de la production hépatique de glucose restait inchangée. Cette étude ne mesure pas *INSR* dans le muscle, mais confirme directement chez l'homme le passage fonctionnel en aval du mécanisme : une insuline durablement élevée, même sans hyperglycémie, peut réduire la sensibilité à l'insuline [1].Turner et collaborateurs ont étudié des cellules musculaires primaires dérivées de donneurs humains sains. Après trois jours avec 100 nM d'insuline, la stimulation aiguë ultérieure produisait une absorption de glucose moindre et des phosphorylations plus faibles d'IRS-1 en Tyr612 et d'AKT en Ser473. IRS-1 est une protéine adaptatrice qui transmet au reste de la cellule le signal initié par le récepteur. Ce modèle indépendant confirme donc la séquence fonctionnelle décrite dans le livre, de l'exposition prolongée à l'insuline à la réponse moindre d'IRS-1, d'AKT et du transport du glucose. La limite est qu'il s'agit de cellules en culture, avec une concentration insulinique élevée et sans interaction avec le foie, le tissu adipeux, le système immunitaire ou l'activité physique [2].Une expérience précédente sur des myoblastes humains cultivés pendant trois semaines avec une insuline élevée a fourni une confirmation supplémentaire de la désensibilisation. Après une brève nouvelle stimulation insulinique, la phosphorylation du récepteur, d'IRS-1, l'activité de PI3K et la phosphorylation d'AKT n'augmentaient que dans les cellules cultivées avec une insuline basse ; dans les cellules exposées de manière chronique à une insuline élevée, ces augmentations n'apparaissaient pas. Le transport du glucose augmentait également après un stimulus aigu uniquement dans le groupe à insuline basse. Cette étude soutient le segment du mécanisme qui concerne l'atténuation de la cascade récepteur IRS-1 PI3K AKT et la réponse moindre du glucose qui en découle. Contrairement à l'étude analysée, les niveaux totaux de récepteur et d'IRS-1 ne différaient pas selon les conditions : cela montre que la désensibilisation peut se développer même sans diminution mesurable de la quantité totale de récepteur [3].Dans leur ensemble, ces études indépendantes renforcent un point précis : l'exposition prolongée à l'insuline peut réduire la réponse à une stimulation ultérieure dans le muscle ou dans les cellules musculaires. La confirmation de la réduction spécifique de l'expression d'*INSR* est plus forte dans les modèles expérimentaux que dans les études d'intervention chez l'homme, tandis que chez l'homme, la conséquence fonctionnelle sur la sensibilité à l'insuline est documentée de manière plus directe.

## 7. PREUVES DISCORDANTES

Un résultat pertinent qui impose la prudence provient d'une expérience sur des cellules C2C12 exposées à l'insuline pendant 72 heures. Dans les cellules traitées durant le processus de différenciation, la

phosphorylation aiguë d'AKT sur Ser473 et l'absorption de glucose induite par l'insuline diminuaient. En revanche, dans les myotubes déjà différenciés, l'exposition chronique à l'insuline ne modifiait pas la phosphorylation d'AKT sur Ser473, tout en réduisant l'ARN de GLUT4 et de l'hexokinase II, deux composants impliqués dans l'utilisation du glucose. Ce résultat ne nie pas la possibilité d'une désensibilisation, mais indique que l'effet sur AKT dépend du stade cellulaire, du protocole et probablement de la dose et de la durée du traitement [4].Cette différence est pertinente car l'étude analysée a traité des myotubes murins déjà différenciés pendant 16 heures et a observé une réduction de la réponse d'AKT après la phase sans sérum. L'hétérogénéité entre les modèles ne permet donc pas d'affirmer que toute exposition chronique à l'insuline réduit systématiquement AKT de la même manière. De plus, l'étude sur des myoblastes humains exposés à une insuline élevée pendant trois semaines a documenté une désensibilisation du transport du glucose et de la réponse PI3K/AKT sans réduction des niveaux totaux du récepteur de l'insuline [3].Les preuves discordantes ne concernent pas le fait général qu'une exposition insulinique élevée puisse altérer la réponse cellulaire, mais le mécanisme dominant et sa reproductibilité quantitative. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée pour démontrer, dans des conditions comparables, une amélioration de la sensibilité insulinique musculaire causée par une hyperinsulinémie persistante ; cela ne démontre pas pour autant l'absence de résultats contraires.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la révision des recherches indépendantes utilisées pour vérifier le récit du livre.

### Quadro comparativo

| Référence | Type d'étude | Population ou modèle | Résultat principal | Direction de la preuve | Force de la preuve |
|---|---|---|---|---|---|
| Étude originale | Transcriptomique humaine, cellulaire et animale | 488 échantillons humains ; myotubes C2C12 ; muscle de souris | Insuline à jeun inversement associée à l'INSR humain ; l'insuline chronique réduit Insr, INSR et la réponse aiguë d'AKT dans les cellules | confirmation directe | modérée |
| [1] | Intervention métabolique chez l'homme | 15 jeunes en bonne santé soumis à une hyperinsulinémie euglycémique pendant 72–96 heures | Réduction de 20–40 % de l'utilisation du glucose, surtout de la part non oxydative | confirmation directe | modérée |
| [2] | Cellulaire humain | Cellules musculaires primaires de donneurs sains, 100 nM d'insuline pendant trois jours | Réduction de l'absorption de glucose et de la phosphorylation aiguë d'IRS-1 et d'AKT | confirmation directe | modérée |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| [3] | Cellulaire humain | Myoblastes humains cultivés pendant trois semaines avec une insuline basse ou élevée | Une insuline élevée atténue la réponse aiguë PI3K/AKT et le transport du glucose sans réduire les protéines totales du récepteur | confirmation indirecte | modérée |
| [4] | Cellulaire murin | Myoblastes et myotubes C2C12 exposés à l'insuline pendant 72 heures | Réduction d'AKT et de l'absorption de glucose dans les cellules traitées pendant la différenciation, mais pas de la phosphorylation d'AKT dans les myotubes déjà différenciés | preuve discordante | faible |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONS

La publication analysée soutient directement, dans le modèle de myotubes murins, qu'une exposition prolongée à l'insuline peut réduire l'expression du récepteur de l'insuline et atténuer la réponse de la cellule à une stimulation ultérieure. L'association inverse observée dans le muscle humain rend le résultat biologiquement pertinent, mais ne démontre pas à elle seule un lien de causalité chez l'homme.Les preuves indépendantes confirment qu'une hyperinsulinémie soutenue peut diminuer la sensibilité à l'insuline et l'utilisation du glucose, même chez des personnes en bonne santé et dans des cellules musculaires humaines. Le tableau est donc bien étayé pour la désensibilisation fonctionnelle et modérément étayé pour la réduction du récepteur en tant que mécanisme prédominant. Une validation humaine longitudinale mesurant simultanément l'insuline, le récepteur, la signalisation musculaire et les conséquences métaboliques au fil du temps reste nécessaire.

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] **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] **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

[4] **The effect of chronic high insulin exposure upon metabolic and myogenic markers in C2C12 skeletal muscle cells and myotubes**
Turner et al., 2018
*Journal of Cellular Biochemistry*
DOI: https://doi.org/10.1002/jcb.26748