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

ORIGINAL RESEARCH

El aclaramiento de insulina comprometido como causa, más que como consecuencia, de la resistencia a la insulina: revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

La publicación analizada examina la hipótesis de que un aclaramiento reducido de insulina, es decir, la menor capacidad del organismo y, sobre todo, del hígado para eliminar la hormona de la sangre, pueda ser un evento inicial de la resistencia a la insulina. No presenta un nuevo experimento clínico, sino que integra datos previos en humanos y modelos animales para proponer una secuencia: menor eliminación de insulina, hiperinsulinemia persistente y posterior reducción de la respuesta de los tejidos a la hormona.La mención en “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere precisamente a esta posible inversión del paradigma tradicional, en el cual el menor aclaramiento se consideraba únicamente una compensación de la resistencia a la insulina. Una cohorte prospectiva en adultos nativos americanos asocia un menor aclaramiento con un mayor riesgo futuro de diabetes tipo 2; experimentos dirigidos en ratones muestran, además, una secuencia temporal compatible con un papel causal. Sin embargo, un estudio más antiguo en personas con diabetes ya manifiesta detectó un aclaramiento mayor, lo que indica que el fenómeno puede depender del estadio de la enfermedad. En conjunto, la narrativa está respaldada de forma moderada, con una causalidad demostrada sobre todo en el modelo animal.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24305646

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación es si una menor eliminación (clearance) de insulina podría ser una causa, y no solo una consecuencia, de la resistencia a la insulina. La eliminación de insulina indica la velocidad con la que la insulina se elimina del torrente sanguíneo tras la secreción pancreática; el hígado es el principal órgano implicado en el primer paso de la hormona desde la vena porta a la circulación general.La publicación es pertinente para el apartado 3.3 del libro porque aborda el punto central de su narrativa: una menor eliminación hepática de insulina puede aumentar de forma estable la exposición del músculo, el hígado y el tejido adiposo a la hormona. Los autores proponen que esta hiperinsulinemia crónica podría favorecer una respuesta insulínica menos eficaz, con una menor utilización de glucosa y una acumulación persistente de lípidos.No obstante, se trata de un artículo de hipótesis y síntesis interpretativa, no de un estudio experimental original con una nueva cohorte o una nueva intervención. Por lo tanto, puede organizar de manera biológicamente plausible resultados previos, pero no demostrar por sí solo que la reducción de la eliminación cause resistencia a la insulina en humanos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

La publicación analizada no describe un protocolo experimental propio, no recluta participantes y no asigna tratamientos. Los autores discuten estudios previos realizados con clamp hiperinsulinémico-euglucémico, un procedimiento que permite medir en condiciones controladas tanto la sensibilidad a la insulina como la depuración metabólica de la hormona.El texto hace referencia a observaciones en hombres japoneses no obesos, modelos murinos con alteraciones de *Slc30A8* o de CEACAM1 y datos genéticos sobre la heredabilidad de la depuración. CEACAM1 es una proteína que facilita la entrada de la insulina en las células del hígado y contribuye a su eliminación. Sin embargo, para gran parte de los estudios mencionados no se reportan en el material disponible tamaños muestrales, criterios de selección, periodos de observación, valores cuantitativos completos o análisis estadísticos detallados.La estructura del artículo es, por tanto, argumentativa. Su hipótesis fisiopatológica es que una depuración reducida aumenta la insulina circulante; la hiperinsulinemia persistente reduciría sobre todo las señales que dependen de la proteína IRS-2, un componente de la transmisión de la señal insulínica, mientras que dejaría relativamente más conservadas algunas señales relacionadas con la síntesis de grasas.

4. RESULTADOS

La publicación no genera resultados nuevos en sentido experimental. Su resultado principal es una reinterpretación de la literatura disponible: en personas metabólicamente sanas pueden existir diferencias en el aclaramiento de insulina, y un aclaramiento más bajo puede ir acompañado de una menor sensibilidad a la insulina en el músculo. Los autores subrayan que dicha asociación es compatible tanto con una respuesta compensatoria como con la hipótesis opuesta, es decir, que el aclaramiento reducido precede al menos a una parte de la resistencia a la insulina.El texto propone un posible mecanismo. Si el hígado elimina menos insulina, la concentración de la hormona en la sangre aumenta. Una exposición prolongada a concentraciones elevadas podría atenuar algunos efectos de la insulina, en particular el transporte de glucosa en el músculo y la supresión de la producción de glucosa por parte del hígado. Al mismo tiempo, la síntesis y el depósito de lípidos podrían permanecer relativamente activos. Este cuadro se define como resistencia a la insulina selectiva.Los autores citan además modelos murinos en los que la reducción de la función de CEACAM1 fue acompañada de un menor aclaramiento, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Sin embargo, en el material disponible no se reportan para la publicación analizada valores absolutos, intervalos de confianza, valores de probabilidad o un metaanálisis cuantitativo. La conclusión propuesta sigue siendo, por tanto, una hipótesis respaldada por datos heterogéneos, no una prueba clínica definitiva.

5. INTERPRETACIÓN

En términos sencillos, la publicación invita a no interpretar un valor elevado de insulina en sangre como prueba automática de una mayor secreción por parte del páncreas. La concentración circulante depende, de hecho, de dos procesos: cuánta insulina se produce y cuánta se elimina. Una menor depuración

(clearance) puede aumentar la insulina en sangre incluso sin un aumento proporcional de la secreción pancreática.El segmento de la cadena documentado más directamente por la publicación es: reducción de la depuración de insulina hiperinsulinemia persistente posible resistencia a la insulina selectiva. La hipótesis es biológicamente coherente con el papel del hígado y con modelos experimentales que modifican CEACAM1. Sin embargo, no demuestra que todas las personas con resistencia a la insulina hayan iniciado el proceso a partir de una menor depuración, ni que la obesidad pierda importancia como factor causal.Por lo tanto, la publicación analizada se ha incluido en el párrafo del libro para respaldar el cambio de perspectiva: la menor eliminación de insulina puede ser un elemento patogénico inicial en una parte de los casos. La literatura independiente posterior permite evaluar hasta qué punto esta hipótesis está respaldada en humanos y en modelos animales.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La confirmación más relevante en humanos proviene de una cohorte longitudinal de 570 adultos nativos americanos sin diabetes al momento de la inscripción. El aclaramiento metabólico de la insulina y la sensibilidad a la insulina se midieron mediante un clamp hiperinsulinémico-euglucémico. Entre los 448 participantes seguidos durante una mediana de 7,9 años, 146 desarrollaron diabetes. Un aclaramiento más elevado se asoció con una menor probabilidad de desarrollar diabetes: hazard ratio o HR de 0,77 por cada desviación estándar adicional de aclaramiento, intervalo de confianza del 95% de 0,61 a 0,98; P = 0,03. Por lo tanto, en la dirección opuesta, un aclaramiento más bajo se asoció con un mayor riesgo futuro de diabetes, incluso después del ajuste por adiposidad, secreción de insulina y sensibilidad a la insulina [1]. Este estudio confirma el paso pronóstico de la narrativa del libro, pero al ser observacional, no prueba que el menor aclaramiento sea la causa del evento.Un paso causal fue estudiado en ratones con deleción selectiva del gen *Ceacam1* en el hígado. En comparación con los controles, los animales mutantes mostraron ya a los dos meses un menor aclaramiento e hiperinsulinemia; posteriormente desarrollaron resistencia a la insulina hepática, medida mediante clamp, y esteatohepatitis. Los experimentos de alimentación controlada permitieron además distinguir la fase inicial de menor aclaramiento de la posterior hiperfagia, es decir, del aumento en la ingesta de alimentos [2]. Esta secuencia experimental respalda el modelo de aclaramiento reducido hiperinsulinemia resistencia a la insulina, pero sigue siendo una evidencia en ratones y no una demostración directa en humanos.Ambas evidencias son complementarias. El estudio en humanos muestra que un aclaramiento más bajo precede estadísticamente a un mayor riesgo de diabetes en una población definida; el modelo murino muestra que una modificación hepática dirigida puede preceder a la resistencia a la insulina. Juntos, respaldan la plausibilidad de la dirección propuesta por la publicación analizada, aunque sin hacer que el mecanismo sea universal.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Existe una evidencia directamente pertinente que exige prudencia. En un pequeño estudio transversal, diez personas Pima con diabetes de tipo 2 ya presente tuvieron un aclaramiento metabólico de la insulina mayor en comparación con ocho controles no diabéticos con obesidad comparable: 436 ± 22 frente a 325 ± 24 ml/m²/min, P < 0,005. Asimismo, la extracción de la insulina secretada tras la administración de glucosa oral resultó mayor en el grupo con diabetes, 88,9 ± 2,5% frente a 72,0 ± 2,8%, P < 0,001 [3].Este resultado no desmiente necesariamente la posibilidad de que un aclaramiento reducido contribuya a las fases iniciales en otras personas. De hecho, el estudio comparaba sujetos con diabetes ya diagnosticada y un grupo muy pequeño, mientras que la cohorte más reciente evaluaba a personas inicialmente sin diabetes y realizaba un seguimiento de la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, muestra que el aclaramiento no tiene una dirección única en todos los estadios clínicos: en la diabetes manifiesta, la reducción de la secreción pancreática, las modificaciones hepáticas y otras adaptaciones pueden alterar el cuadro.No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes que refuten, de forma experimental en humanos antes de la aparición de la diabetes, toda la secuencia propuesta; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la hipótesis formulada en el estudio original de las confirmaciones independientes y de la evidencia que delimita su generalizabilidad.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Artículo de hipótesis y síntesis narrativa	Literatura humana y animal previamente publicada	Propone que una depuración reducida puede preceder a la hiperinsulinemia y a la resistencia a la insulina selectiva.	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Observacional prospectivo	570 adultos nativos americanos sin diabetes; 448 seguidos	Una depuración más baja se asoció con una mayor incidencia futura de diabetes tipo 2.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal experimental	Ratones machos con deleción hepática de Ceacam1 y controles	Una menor depuración e hiperinsulinemia precedieron a la resistencia a la insulina hepática.	confirmación directa	moderada
[3]	Observacional transversal	10 personas Pima con diabetes tipo 2 y 8 controles con obesidad comparable	En la diabetes ya manifiesta, la depuración fue mayor en el grupo con diabetes.	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada respalda de manera coherente la hipótesis de que el aclaramiento de insulina es un regulador activo de la hiperinsulinemia y no un simple mecanismo de eliminación. La narrativa está moderadamente respaldada por una cohorte prospectiva en humanos y por un modelo animal en el que la secuencia temporal fue manipulada experimentalmente.Sin embargo, las pruebas no permiten concluir que un aclaramiento reducido sea la causa inicial de la resistencia a la insulina en todas las personas o en todas las formas de diabetes tipo 2. Los resultados divergentes en la diabetes ya manifiesta sugieren que el aclaramiento puede cambiar según el estadio de la enfermedad. El mecanismo sigue siendo prometedor, pero requiere validación en cohortes diferentes y con mediciones repetidas a lo largo del tiempo.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por

pares (peer review) independiente antes de su publicación. Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Lower insulin clearance is associated with increased risk of type 2 diabetes in Native Americans**
Shah et al., 2021
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-020-05348-5

[2] **Hyperinsulinemia drives hepatic insulin resistance in male mice with liver-specific Ceacam1 deletion independently of lipolysis**
Ghadieh et al., 2019
Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.008

[3] **Elevated In Vivo Insulin Clearance in Pima Indians with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus**
Vasquez et al., 1985
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diab.34.7.671