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

ORIGINAL RESEARCH

El aclaramiento hepático de la insulina es el principal determinante de la sensibilidad a la insulina en el perro sano: revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio original examinó si, en 90 perros sanos, la sensibilidad a la insulina dependía principalmente de la adiposidad, la secreción pancreática o el aclaramiento de insulina, es decir, de la capacidad del organismo para eliminar la hormona de la sangre. El aclaramiento metabólico de la insulina resultó ser el factor más asociado a una mayor sensibilidad a la insulina; por el contrario, un aclaramiento menor se acompañaba de una insulinemia basal más elevada y una menor sensibilidad.La investigación contribuye a la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según la cual la reducción de la eliminación de insulina puede favorecer la hiperinsulinemia y acompañarse de resistencia a la insulina. Estudios independientes en humanos confirman la asociación entre un menor aclaramiento, una menor sensibilidad y un mayor riesgo metabólico; los modelos murinos también respaldan una posible secuencia causal. Sin embargo, algunos datos en humanos indican que, al evaluar simultáneamente la secreción y la sensibilidad a la insulina, el aclaramiento podría no ser un determinante independiente de la disglicemia. La conclusión más prudente es que el aclaramiento es un componente relevante de la regulación metabólica, pero su papel causal en humanos requiere más confirmaciones.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 11, 2026
Updated: November 11, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24140890

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 era qué factor explicaba mejor las diferencias en la sensibilidad a la insulina en condiciones basales, es decir, tras un ayuno nocturno y antes de cualquier intervención dietética o farmacológica. Los autores compararon tres posibles determinantes: la cantidad y distribución del tejido adiposo, la respuesta secretora de las células beta pancreáticas y la eliminación (clearance) de insulina, es decir, la velocidad con la que la hormona se elimina de la circulación.La hipótesis era que una reducción de la eliminación, sobre todo la hepática, podría aumentar la insulina circulante y asociarse a la reducción progresiva de la eficacia de la hormona en los tejidos. Este es el segmento pertinente a los apartados 2.2 y 3.3 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi: la eliminación no sería solo un proceso de desecho, sino un regulador de la exposición de los tejidos a la insulina.El estudio documenta una fuerte asociación entre una mayor eliminación y una mayor sensibilidad a la insulina en perros sanos. Sin embargo, dado que los datos se recopilaron principalmente en un momento puntual y en un modelo animal, no puede establecer por sí solo si la reducción de la eliminación precede a la resistencia a la insulina, si es una consecuencia de esta o si participa en ambas direcciones de la relación.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores analizaron los datos basales de 90 perros mestizos machos, de aproximadamente un año de edad y con un peso medio de 28,7 ± 0,3 kg. Los animales estaban metabólicamente sanos, con una tolerancia normal a la glucosa, y los datos provenían de varios estudios previos. Todas las mediciones se realizaron tras un ayuno nocturno, antes del inicio de cualquier tratamiento farmacológico o dietético. No se mencionan criterios formales de inclusión y exclusión más allá de la descripción del estado de salud y la tolerancia normal a la glucosa.La sensibilidad a la insulina de todo el organismo se midió principalmente mediante un clamp euglucémico hiperinsulinémico, una técnica en la que se infunde insulina manteniendo estable la glucemia: una mayor cantidad de glucosa necesaria para mantener dicho equilibrio indica, por lo general, una mayor respuesta a la insulina. En 36 perros, la sensibilidad también se evaluó mediante pruebas de tolerancia a la glucosa intravenosa y un modelo matemático minimalista. La masa adiposa total, visceral y subcutánea se midió mediante resonancia magnética en todos los animales.El aclaramiento de insulina se calculó principalmente durante el clamp, dividiendo la cantidad de insulina infundida por su concentración plasmática estable. En un subgrupo, también se estimó tras la inyección intravenosa de insulina. La secreción estimulada por glucosa se evaluó en 86 perros mediante un clamp hiperglucémico a niveles progresivos y en 36 mediante una prueba intravenosa. Las asociaciones se examinaron mediante análisis de correlación y regresión múltiple, teniendo en cuenta las diferencias procedimentales entre los estudios agregados.

4. RESULTADOS

Los perros presentaban una glucemia en ayunas relativamente uniforme, con una media de 93,5 ± 0,7 mg/dl, pero mostraban diferencias muy amplias tanto en la cantidad de grasa como en la respuesta a la insulina. La masa adiposa del tronco variaba casi ocho veces, de 172 a 1.363 cm^3. La sensibilidad a la insulina medida mediante clamp variaba casi trece veces, de 5,9 a 75,9 dl/min/kg por µU/ml. Este dato indica que los animales con glucemia normal pueden tener capacidades muy diferentes para responder a la insulina.Una mayor cantidad de grasa total, visceral y subcutánea se asociaba a una menor sensibilidad a la insulina; las asociaciones ajustadas fueron estadísticamente significativas, con $p<0,012$, $p<0,017$ y $p<0,025$, respectivamente. La insulina en ayunas también estaba inversamente asociada a la sensibilidad: concentraciones más altas de insulina se acompañaban de una menor respuesta de los tejidos a la hormona.Sin embargo, el resultado central fue la relación positiva entre el aclaramiento y la sensibilidad a la insulina. Un mayor aclaramiento se asociaba a una mayor sensibilidad, mientras que un menor aclaramiento predecía una mayor resistencia a la insulina. La correlación entre el aclaramiento y la sensibilidad derivada del clamp fue $r=0,53$, con $p<0,00001$; en palabras sencillas, en la muestra, la capacidad de eliminar la insulina estaba más estrechamente relacionada con la sensibilidad que los índices de secreción pancreática. La relación se

confirmó en el subgrupo evaluado mediante prueba intravenosa.Los índices de secreción de insulina estimulada por glucosa no resultaron significativamente asociados a la sensibilidad en el análisis principal. Los autores reportan p=0,36 para la respuesta insulínica aguda a la glucosa y p=0,07 para la pendiente de la relación glucosa-insulina obtenida del clamp hiperglucémico. Estos resultados no demuestran que la secreción sea irrelevante en la fisiología metabólica; solo indican que, en esta cohorte de perros sanos y en ayunas, no era el predictor dominante de la sensibilidad a la insulina.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que la cantidad de insulina en la sangre depende de dos procesos: cuánta insulina libera el páncreas y cuánta insulina elimina el organismo, especialmente el hígado. Si el aclaramiento disminuye, la misma cantidad secretada puede permanecer más tiempo en la sangre y producir hiperinsulinemia, es decir, concentraciones persistentemente elevadas de la hormona.El estudio analizado respalda directamente el segmento de la narrativa según el cual un menor aclaramiento se asocia a una menor sensibilidad a la insulina y a una insulinemia más elevada. La asociación resultó ser más fuerte que la observada para la adiposidad y la secreción de insulina en este modelo experimental. Por lo tanto, los autores propusieron una posible cadena: menor aclaramiento hepático mayor insulina circulante exposición prolongada de los tejidos a la insulina reducción de la sensibilidad a la insulina.Sin embargo, esta secuencia causal sigue siendo una hipótesis en el contexto del estudio. El aclaramiento y la sensibilidad se midieron con técnicas rigurosas e independientes, pero no se manipuló selectivamente el aclaramiento en los perros para demostrar que su reducción produjera resistencia a la insulina. Además, los resultados en animales no pueden trasladarse automáticamente a la fisiología y a la historia natural de la diabetes en el ser humano.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación en humanos de la relación descrita en el libro proviene de un estudio realizado en 91 adultos con obesidad pero sin diabetes. Los participantes se dividieron en tres grupos según su resistencia a la insulina. En la resistencia menos marcada, la reducción del aclaramiento de insulina representaba la primera adaptación detectable; en las formas más resistentes, se observaba también un aumento de la secreción de insulina. El diseño transversal no define la causa, pero confirma el paso según el cual un aclaramiento menor puede aparecer antes que una mayor respuesta secretora compensatoria [1].Un segundo estudio evaluó a 110 adolescentes delgados u obesos mediante pinza euglucémica (clamp) y prueba oral de tolerancia a la glucosa, con una reevaluación después de dos años. La sensibilidad a la insulina estaba directamente correlacionada con el aclaramiento de todo el organismo: cuando la sensibilidad disminuía, el aclaramiento hepático también lo hacía. Además, una menor extracción hepática inicial de insulina fue un determinante independiente de una peor función de las células beta en el seguimiento. Se trata de una evidencia humana longitudinalmente informativa, pero no de una prueba de que el aclaramiento sea la causa primaria de la reducción de la sensibilidad [2].La coherencia con un posible impacto clínico se ve reforzada por una cohorte prospectiva de 570 adultos nativos americanos sin diabetes. De los 448 participantes seguidos durante una mediana de 7,9 años, 146 desarrollaron diabetes tipo 2. Un aclaramiento metabólico menor se asoció con una mayor adiposidad, mayor insulina en ayunas, menor sensibilidad a la insulina y mayor riesgo de diabetes incidente tras el ajuste por los principales factores metabólicos. El cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) para una diferencia de una desviación estándar del aclaramiento fue de 0,77, con un intervalo de confianza al 95% de 0,61-0,98 y p=0,03: dado que el valor es inferior a uno, un aclaramiento mayor se asociaba a un menor riesgo y, por tanto, un aclaramiento menor a un mayor riesgo. El estudio es observacional y se refiere a una población específica, por lo que no prueba por sí solo el mecanismo causal [3].Un modelo murino ofrece, en cambio, una verificación experimental de la secuencia propuesta. En ratones con inactivación de CEACAM1, proteína que favorece la captación y degradación de la insulina en el hígado, el aclaramiento se redujo y la hiperinsulinemia aumentó sin un aumento documentado de la secreción de insulina inducida por glucosa. Posteriormente apareció resistencia a la

insulina, sobre todo hepática. La manipulación genética hace que esta evidencia esté más cerca de una prueba causal, pero se refiere a ratones y a una alteración molecular específica, no al conjunto de las causas de la resistencia a la insulina humana [4].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un análisis de 353 adultos blancos no hispanos y afroamericanos mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa reveló que una menor depuración (clearance), una menor sensibilidad y una menor función de las células beta estaban asociadas individualmente a la disglicemia temprana cuando se consideraban por separado. Sin embargo, en el modelo que incluía simultáneamente la depuración, la sensibilidad y la secreción, solo la resistencia a la insulina y la secreción reducida permanecían asociadas de forma independiente a la prediabetes o a la diabetes de nuevo diagnóstico [5].Este resultado no niega que una menor depuración acompañe a la hiperinsulinemia o a la sensibilidad reducida. Sin embargo, indica que, en esa muestra y con las estimaciones derivadas de la prueba oral, la depuración podría comportarse principalmente como una adaptación o un biomarcador relacionado con otros defectos metabólicos, en lugar de como un factor independiente dominante. La diferencia respecto al estudio original puede depender del modelo animal frente al humano, del diseño transversal, de los métodos de medición y de la fase de la enfermedad analizada.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el resultado asociativo observado en el estudio original de las confirmaciones independientes en humanos y en modelos experimentales.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, observacional con medidas fisiológicas directas	90 perros mestizos machos sanos	Mayor aclaramiento asociado a mayor sensibilidad insulínica; la secreción no es el predictor dominante	evidencia biológicamente coherente	moderada
[1]	Observacional transversal	91 adultos con obesidad sin diabetes	La reducción del aclaramiento surgía como primera adaptación a la menor sensibilidad; la secreción aumentaba en los grupos más resistentes	confirmación directa	moderada
[2]	Observacional con seguimiento	110 adolescentes delgados y obesos	Menor sensibilidad correlacionada con menor aclaramiento; la extracción hepática inicial asociada a la función de las células beta posterior	confirmación directa	moderada

[3]	Cohorte prospectiva	570 adultos nativos americanos sin diabetes	Menor aclaramiento asociado a un mayor riesgo posterior de diabetes tipo 2	confirmación directa	moderada
[4]	Animal genético	Ratones con inactivación de CEACAM1 y controles	El aclaramiento reducido y la hiperinsulinemia precedían a la resistencia a la insulina, sin aumento de la secreción estimulada por glucosa	confirmación directa	moderada
[5]	Observacional transversal	353 adultos blancos no hispanos y afroamericanos	El aclaramiento reducido no permanecía asociado de forma independiente a la disglicemia tras una consideración conjunta de la sensibilidad y la secreción	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio original demuestra de manera convincente que, en los perros sanos examinados, el aclaramiento de insulina está estrechamente asociado con la sensibilidad a la insulina y con las concentraciones basales de la hormona. Esto respalda la relevancia fisiológica del hígado como regulador de la exposición sistémica a la insulina. Las evidencias independientes en humanos son coherentes con un menor aclaramiento asociado a una menor sensibilidad y a un mayor riesgo metabólico, mientras que los experimentos en ratones hacen plausible una relación causal. Sin embargo, la demostración de que el aclaramiento reducido sea un evento inicial y causal en la diabetes tipo 2 humana sigue siendo incompleta y requiere validación en estudios longitudinales e intervencionistas más amplios.

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] **Adapting to insulin resistance in obesity: role of insulin secretion and clearance**
Jung et al., 2018
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4511-0

[2] **Lower Insulin Clearance Parallels a Reduced Insulin Sensitivity in Obese Youths and Is Associated With a Decline in b-Cell Function Over Time**
Galderisi et al., 2019
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db19-0120

[3] **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

[4] **Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1**
DeAngelis et al., 2008
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db08-0379

[5] **Defining the Relative Role of Insulin Clearance in Early Dysglycemia in Relation to Insulin Sensitivity and Insulin Secretion: The Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES)**
Wood et al., 2021
Metabolites
DOI: https://doi.org/10.3390/metabo11070420