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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina hepática en ratones con deleción hepática de Ceacam1

M. Moscati[1]

1 Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24437881

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó ratones machos con eliminación selectiva en el hígado del gen *Ceacam1*, implicado en la eliminación de la insulina de la sangre. Los investigadores observaron primero una reducción del aclaramiento hepático de la insulina e hiperinsulinemia, y solo posteriormente resistencia a la insulina hepática y esteatohepatitis. El resultado respalda una secuencia temporal en la que la alteración en la eliminación de la hormona puede preceder a otras alteraciones metabólicas.En el apartado 3.4 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye a la narrativa según la cual una reducción del aclaramiento de insulina puede situarse al inicio de la cascada que conduce a la hiperinsulinemia y, en algunos contextos, a la posterior resistencia a la insulina. Estudios independientes en humanos muestran que el aclaramiento reducido contribuye a la hiperinsulinemia durante el aumento de peso leve, está asociado a un riesgo metabólico futuro y puede empeorar con la resistencia a la insulina. Sin embargo, otros datos indican que, en algunas personas con obesidad, el aumento de la secreción pancreática puede prevalecer sobre la reducción del aclaramiento. Por tanto, la confirmación es mecanicista y moderada, no una demostración causal completa en humanos.

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 si la pérdida de CEACAM1 en el hígado puede alterar la eliminación de la insulina y desencadenar, con el tiempo, la resistencia a la insulina. CEACAM1 es una proteína que participa en la captación y degradación de la insulina por parte de las células hepáticas. Dado que el hígado es el principal órgano que elimina la insulina inmediatamente después de su secreción por el páncreas, una ralentización en este proceso puede aumentar la cantidad de la hormona que llega a la circulación general.La pertinencia con el párrafo del libro es precisa: la publicación no se utiliza para demostrar que cada caso de hiperinsulinemia humana dependa de la depuración (clearance), sino para documentar experimentalmente una posible secuencia. En el modelo animal, el defecto de eliminación hepática de la insulina y la hiperinsulinemia eran observables antes de la resistencia a la insulina hepática, la obesidad visceral y el aumento de la lipólisis, es decir, de la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo.Por lo tanto, el estudio puede mostrar una relación temporal y causal dentro de un modelo murino específico genéticamente modificado. No puede establecer que la misma secuencia ocurra necesariamente en las personas, ni cuantificar con qué frecuencia una reducción en la depuración es la causa inicial de la resistencia a la insulina en la población general.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los investigadores generaron ratones macho C57BL/6J con deleción de *Ceacam1* limitada al hígado, denominados AlbCre+Cc1fl/fl, y los compararon con controles de la misma camada. Los animales fueron caracterizados entre los 2 y los 9 meses de edad.La sensibilidad a la insulina se evaluó mediante el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, una técnica en la que se infunde insulina manteniendo estable la glucemia: si se necesita menos glucosa para mantener estable la glucemia, esto indica una menor respuesta a la insulina. También se utilizaron calorimetría indirecta, para estimar el consumo energético y la actividad metabólica, y pruebas de alimentación emparejada, en las que los controles reciben la misma cantidad de alimento que los ratones con la mutación.El material disponible es únicamente el resumen. El tamaño de la muestra para cada grupo, los criterios de inclusión y exclusión de los animales, los detalles completos de los protocolos experimentales, los valores de las mediciones individuales, los análisis estadísticos y los valores P no se incluyen en el material disponible.

4. RESULTADOS

A los 2 meses de edad, los ratones con pérdida hepática de CEACAM1 mostraban un aclaramiento de insulina reducido e hiperinsulinemia. En términos sencillos, el hígado eliminaba la hormona de la sangre con menor eficacia y la insulina permanecía elevada en la circulación. En esta fase inicial, según el resumen, aún no estaban presentes la obesidad visceral, la esteatosis, el aumento de la lipólisis ni la resistencia a la insulina sistémica.Solo alrededor de los 7 meses aparecían la resistencia a la insulina hepática, evaluada mediante un clamp hiperinsulinémico-euglucémico, y la esteatohepatitis. En el mismo periodo se desarrollaban obesidad visceral, una mayor ingesta de alimentos y un aumento de la leptina. La leptina es una hormona que contribuye al control del hambre; en los ratones mutantes, la respuesta hipotalámica a la leptina estaba atenuada, lo cual se evaluó mediante una menor fosforilación de STAT3, una proteína que transmite la señal de la leptina en las células nerviosas.Los autores informan además que la hiperinsulinemia estaba asociada a la resistencia a la insulina en el hipotálamo, la región cerebral que regula el hambre y el gasto energético. Esta alteración, junto con la respuesta reducida a la leptina, contribuía a una mayor ingesta de alimentos y a una menor actividad física. Los experimentos de alimentación emparejada indicaron que la hiperfagia contribuía posteriormente a la resistencia a la insulina sistémica observada a los 8-9 meses, incluida una menor respuesta a la insulina en el tejido adiposo blanco y una mayor lipólisis.El resultado central para el párrafo del libro es, por tanto, la dirección temporal observada: la reducción del aclaramiento hepático de la insulina y la hiperinsulinemia aparecieron antes que la resistencia a la insulina hepática y antes que el aumento de la lipólisis. Los valores cuantitativos de las diferencias y su relativa significación estadística no se mencionan en el material disponible.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que la resistencia a la insulina no debe considerarse únicamente como la condición que induce al páncreas a producir más insulina. En este modelo, un hígado que elimina menos insulina aumenta, ante todo, la exposición crónica de los tejidos a la hormona. Posteriormente, aparece una menor respuesta hepática a la insulina.El segmento de la cadena documentado directamente es: pérdida de la función hepática de CEACAM1 menor aclaramiento hepático de la insulina hiperinsulinemia precoz posterior resistencia hepática a la insulina. Los experimentos de alimentación emparejada refuerzan la interpretación de que la lipólisis no fue el evento inicial, ya que la alteración hepática surgió antes del aumento de la lipólisis.La interpretación causal es sólida en el contexto del modelo genético empleado, pero no equivale a una prueba de que CEACAM1 sea el determinante principal de la hiperinsulinemia en todas las personas. La deleción completa y selectiva de un gen en el hígado es una condición experimental mucho más definida que las variaciones metabólicas observadas habitualmente en los seres humanos. Además, dado que el material disponible solo incluye el resumen, algunos detalles esenciales para juzgar la amplitud y precisión de los efectos no están disponibles.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación se refiere al hecho de que la reducción del aclaramiento puede contribuir a la hiperinsulinemia desde las fases iniciales del aumento de peso. En un estudio experimental realizado en 10 hombres sanos, un incremento intencional de 2 puntos en el índice de masa corporal en aproximadamente cuatro meses y medio aumentó la insulina, el péptido C y la glucemia basales. Las estimaciones de los investigadores indicaban que la reducción del aclaramiento contribuía más que el aumento de la secreción a la hiperinsulinemia en ayunas; después de comer, con glucosa oral y estimulación intravenosa, el aumento de la insulina se atribuía a un menor aclaramiento, mientras que el péptido C y la glucemia no diferían. Es una confirmación en humanos del paso aclaramiento reducido mayor insulina circulante, pero la muestra era muy pequeña y el estudio no demostraba que el aclaramiento reducido causara por sí solo la insulinorresistencia [1].Un segundo estudio examinó a 460 participantes en una cohorte y a 81 en una segunda cohorte sometida también a un clamp hiperinsulinémico-euglucémico. En adultos con obesidad sin diabetes, el aclaramiento de insulina estaba reducido en todos los participantes obesos y disminuía aún más a medida que aumentaba la insulinorresistencia. En las fases iniciales del empeoramiento metabólico, la secreción insulínica resultaba sustancialmente invariable según los autores. Estos datos son coherentes con la narrativa del libro, porque muestran que la eliminación de la insulina puede contribuir a la hiperinsulinemia sin requerir necesariamente un incremento inicial de la secreción. Sin embargo, al tratarse de un análisis observacional transversal, la temporalidad propuesta no puede considerarse demostrada [2].Una tercera evidencia proviene de 1.116 adultos hispanos y afroamericanos sin diabetes seguidos durante aproximadamente cinco años. En 71 participantes, equivalentes al 6,4%, apareció diabetes de tipo 2. Una menor velocidad de aclaramiento metabólico de la insulina al inicio estaba asociada a una mayor probabilidad de diabetes incidente, con un odds ratio de 2,01 por cada reducción de una desviación estándar del aclaramiento tras el ajuste por múltiples factores metabólicos y por la secreción insulínica; el intervalo de confianza al 95% fue de 1,30-3,10 y el valor P fue de 0,0064. Este dato no demuestra el mecanismo hepático observado en ratones, pero indica que un aclaramiento más bajo puede preceder a un resultado metabólico desfavorable en el ser humano [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un análisis realizado en 92 personas sin diabetes muestra que la contribución relativa de la secreción y el aclaramiento cambia según el contexto. Las personas con obesidad pero con sensibilidad a la insulina conservada presentaban una mayor área bajo la curva de insulina y una mayor secreción de insulina en comparación con las personas con sobrepeso sensibles a la insulina, mientras que el aclaramiento era similar. Por el contrario, la disminución del aclaramiento aparecía en el subgrupo con obesidad e insulinorresistencia, en el cual estaban aumentadas tanto la insulina como la secreción, y reducido el

aclaramiento [4].Este resultado no niega la secuencia experimental observada en ratones, pero limita su generalización: en los seres humanos, la hiperinsulinemia asociada a la obesidad no siempre deriva principalmente de un aclaramiento reducido. En algunos individuos puede estar sostenida sobre todo por una mayor secreción pancreática, mientras que en otros la eliminación reducida de insulina se vuelve más relevante cuando ya existe insulinorresistencia. No se han identificado otras evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el modelo experimental original de las verificaciones independientes en humanos y de la evidencia que delimita el contexto de la narración.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, intervención genética	Ratones machos con deleción hepática de Ceacam1	Reducción del aclaramiento e hiperinsulinemia a los 2 meses; insulinorresistencia hepática posterior, antes del aumento de la lipólisis.	confirmación directa	moderada
[1]	Intervención experimental en humanos	10 hombres sanos con aumento de peso intencional	El aclaramiento reducido contribuyó al aumento de la insulina, especialmente tras un estímulo alimentario o glucídico.	confirmación directa	moderada
[2]	Observacional transversal	541 adultos en dos cohortes, incluidos participantes obesos sin diabetes	El aclaramiento estaba reducido en la obesidad y disminuía aún más con una mayor insulinorresistencia.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Observacional prospectivo	1.116 adultos hispanos y afroamericanos sin diabetes	Un menor aclaramiento metabólico se asoció con una mayor probabilidad de diabetes incidente a cinco años.	evidencia biológicamente coherente	moderada

[4]	Observacional transversal	92 adultos sin diabetes, con sobrepeso u obesidad	En la obesidad sensible a la insulina aumentaba la secreción sin reducción del aclaramiento; el aclaramiento disminuía con la insulinorresistencia.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera convincente, en su modelo murino, que un defecto en el aclaramiento hepático de la insulina puede preceder a la hiperinsulinemia y a la posterior resistencia a la insulina hepática, sin que el aumento de la lipólisis sea el evento inicial. Las evidencias independientes en humanos confirman que el aclaramiento contribuye de forma importante a los niveles de insulina y puede preceder a resultados metabólicos desfavorables.La conclusión más prudente es que la reducción del aclaramiento de insulina representa un posible regulador inicial de la hiperinsulinemia en algunos contextos, no una explicación única. La contribución relativa del aclaramiento y de la secreción pancreática cambia según la obesidad, la sensibilidad a la insulina, la distribución de la grasa y la fase de la enfermedad. La causalidad completa en humanos requiere estudios longitudinales adicionales con mediciones directas y repetidas del aclaramiento hepático.

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. 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] **Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain**
Erdmann et al., 2008
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00560.2007

[2] **Impaired Insulin Clearance as the Initial Regulator of Obesity-Associated Hyperinsulinemia: Novel Insight Into the Underlying Mechanism Based on Serum Bile Acid Profiles**
Fu et al., 2022
Diabetes Care
DOI: https://doi.org/10.2337/dc21-1023

[3] **Insulin Clearance and the Incidence of Type 2 Diabetes in Hispanics and African Americans**
Lee et al., 2013
Diabetes Care
DOI: https://doi.org/10.2337/dc12-1316

[4] **Dissecting the relationship between obesity and hyperinsulinemia: Role of insulin secretion and insulin clearance**
Kim et al., 2017
Obesity
DOI: https://doi.org/10.1002/oby.21699