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

ORIGINAL RESEARCH

Variabilidad de la extracción hepática de insulina de primer paso medida directamente y su asociación con la sensibilidad a la insulina y la insulina plasmática: revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio original evaluó si la proporción de insulina eliminada por el hígado en el primer paso en la circulación portal variaba entre sujetos sanos y si dicha variabilidad estaba relacionada con la insulina en ayunas y la sensibilidad a la insulina. En 12 perros machos sanos, la extracción hepática de primer paso se midió mediante un protocolo experimental directo basado en infusiones de insulina en la vena porta y en una vena periférica. La extracción varió del 22,4% al 77,2%; los valores más elevados se asociaron con una mayor sensibilidad a la insulina y menores concentraciones de insulina en ayunas.La investigación contribuye al planteamiento de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según el cual el aclaramiento de insulina es una característica fisiológica individual y la insulina plasmática no refleja automáticamente solo la secreción pancreática. Estudios independientes en humanos indican que el aclaramiento contribuye de manera relevante a la insulinemia en ayunas, presenta un componente hereditario y puede reducirse durante un aumento de peso moderado. Sin embargo, el vínculo causal entre la reducción del aclaramiento y la posterior resistencia a la insulina requiere más estudios longitudinales.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306180

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 el hígado, además del páncreas, contribuía a las diferencias individuales en las concentraciones de insulina en sangre. Los autores examinaron la hipótesis de que una mayor extracción hepática de primer paso, es decir, la cantidad de insulina eliminada por el hígado antes de que llegue al resto del cuerpo, estaba asociada con una mejor sensibilidad a la insulina y menores valores de insulina en ayunas.La conexión con el párrafo del libro se refiere precisamente a la gran variabilidad individual de la eliminación (clearance) de insulina. La publicación muestra directamente que, en animales sanos mantenidos en condiciones experimentales controladas, la extracción hepática de insulina puede diferir mucho de un sujeto a otro y que esta diferencia está asociada con la cantidad de hormona presente en la circulación periférica.El estudio puede documentar asociaciones fisiológicas en un modelo animal y utilizar una medida directa de la extracción hepática. Sin embargo, no puede establecer si una menor extracción es la causa de la resistencia a la insulina, una consecuencia de esta o el resultado de factores comunes. Tampoco puede trasladar automáticamente los valores medidos en perros a la población humana.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio incluyó a 12 perros machos mestizos, de aproximadamente un año de edad, con un peso medio de 27,5 ± 1,0 kg. Los animales estaban sanos, presentaban pruebas de función hepática dentro de los límites indicados por los autores y fueron estudiados tras un ayuno nocturno. Tras un procedimiento quirúrgico, se colocó un catéter en la vena porta, el vaso que transporta al hígado la sangre proveniente del intestino y del páncreas.Cada perro realizó tres experimentos aleatorizados estando despierto, separados por al menos tres días. La sensibilidad a la insulina se estimó mediante el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, una técnica en la que se infunde insulina mientras se mantiene la glucosa estable; la cantidad de glucosa necesaria para mantenerla estable indica cuánto responde el organismo a la insulina.La extracción hepática de primer paso se calculó con dos infusiones combinadas. En una prueba, la insulina se infundió en la vena porta y, en la otra, en una vena periférica. Al comparar las velocidades de eliminación de la insulina en ambos casos, los autores estimaron el porcentaje eliminado por el hígado en el primer paso. Asimismo, midieron en el hígado la expresión de INSR, el gen del receptor de insulina, y de CEACAM1 e IDE, proteínas implicadas respectivamente en la entrada celular y en la degradación de la insulina.Las asociaciones entre variables se analizaron mediante la correlación de Spearman, indicada como rs. Este índice describe si dos variables tienden a aumentar o disminuir juntas, pero no demuestra una relación de causa-efecto. Para describir la distribución de la extracción hepática, los autores añadieron los datos basales de otros seis perros procedentes de un protocolo equivalente anterior.

4. RESULTADOS

El resultado principal fue una amplia variabilidad en la extracción hepática de primer paso. En los 12 perros, el hígado eliminaba entre el 22,4% y el 77,2% de la insulina que recibía a través de la vena porta; el valor medio fue del 50,4 ± 19,1%. Considerando también a seis perros de un experimento anterior, el promedio en los 18 animales fue del 53,4%, con una desviación estándar de 16,5 puntos porcentuales. En términos sencillos, animales sanos podían eliminar cantidades muy diferentes de insulina sin mostrar alteraciones glucémicas manifiestas.Una mayor extracción hepática se asoció con una mayor sensibilidad a la insulina de todo el organismo: rs = 0,74; P = 0,006. El valor P indica que, según el criterio estadístico adoptado por los autores, la asociación observada era difícilmente compatible con el azar. Por el contrario, una mayor extracción se asoció con menores concentraciones de insulina en ayunas: rs = −0,64; P = 0,03. La sensibilidad a la insulina también estaba inversamente asociada con la insulina en ayunas: rs = −0,67; P = 0,02.Al eliminar del análisis a dos perros con insulinemia en ayunas particularmente elevada, las asociaciones se mantuvieron y se volvieron más fuertes: extracción hepática y sensibilidad a la insulina rs = 0,82; P = 0,004; extracción hepática e insulina en ayunas rs = −0,78; P = 0,008. Este control reduce el riesgo de que el resultado global dependa únicamente de dos observaciones extremas, pero no elimina la limitación del tamaño reducido de la muestra.La relación con la sensibilidad a la insulina estaba

vinculada principalmente a la respuesta de los tejidos periféricos, en particular el músculo y el tejido adiposo. La extracción hepática estaba asociada positivamente con la sensibilidad periférica, rs = 0,80; P = 0,002, pero no con la sensibilidad del hígado para suprimir la producción de glucosa, rs = 0,31; P = 0,33. La expresión hepática de INSR estaba asociada positivamente con la extracción, rs = 0,67; P = 0,02; en cambio, CEACAM1 e IDE no mostraron asociaciones estadísticamente significativas.

5. INTERPRETACIÓN

El significado fisiológico es que la concentración de insulina en la sangre depende de dos procesos: cuánta insulina libera el páncreas y cuánta es eliminada, principalmente por el hígado. Si el hígado elimina una cantidad menor de la hormona, una cantidad mayor puede llegar a la circulación general incluso sin un aumento proporcional de la secreción pancreática.El segmento documentado directamente por el estudio es: diferencias individuales en la extracción hepática de primer paso diferencias en las concentraciones de insulina en ayunas y en la sensibilidad a la insulina. La asociación positiva con INSR es biológicamente compatible con el hecho de que el receptor de insulina participa en la captación de la hormona por parte de las células hepáticas. Sin embargo, la medición de la expresión génica no demuestra que el receptor sea la causa de las diferencias observadas.Por lo tanto, la investigación respalda la idea de que el aclaramiento no es un detalle secundario en la lectura de la insulinemia. Sin embargo, no demuestra que un aclaramiento bajo provoque resistencia a la insulina. Dado que el diseño es transversal, ambas características podrían depender de otros determinantes fisiológicos o metabólicos. Además, la extracción se midió en perros sanos y no en personas con obesidad, prediabetes o diabetes.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación en humanos proviene de un estudio observacional realizado en 470 adultos hispanoamericanos sin diabetes clínicamente manifiesta. El aclaramiento metabólico de la insulina, medido durante un clamp
euglucémico-hiperinsulinémico, resultó ser el determinante cuantitativamente más fuerte de la insulina en ayunas en un modelo que incluía sensibilidad a la insulina, índice de secreción precoz, IMC, circunferencia de la cintura y glucemia. En conjunto, las variables consideradas explicaban el 52% de la variabilidad de la insulinemia en ayunas. Este resultado confirma el pasaje del libro según el cual un valor elevado de insulina no equivale automáticamente a una hipersecreción pancreática [1].La componente individual hipotetizada por el libro encuentra respaldo en un análisis familiar de cohortes hispanoamericanas. El aclaramiento de insulina mostró estimaciones de heredabilidad comprendidas entre 0,35 y 0,73, dependiendo de la cohorte y del método de medición. En términos sencillos, una parte relevante de las diferencias observadas entre personas era compatible con contribuciones genéticas. Esto no identifica genes individuales responsables ni excluye la influencia del entorno, pero hace plausible que el aclaramiento sea un rasgo fisiológico parcialmente heredable [2].Un tercer estudio evaluó el papel de factores metabólicos modificables siguiendo a 10 hombres sanos durante un aumento intencional de dos puntos de IMC, de 21,8 a 23,8 kg/m², a lo largo de unos cuatro meses y medio. Tras el aumento de peso, la insulina basal era más elevada; las estimaciones de los autores indicaban que la reducción del aclaramiento contribuía más que el aumento de la secreción a este cambio. Tras estímulos con comida, glucosa oral o glucosa intravenosa, el aumento de la insulina se atribuyó a un menor aclaramiento, mientras que el péptido C y la secreción estimada no cambiaron de forma significativa. A pesar de ser una muestra muy pequeña y compuesta solo por hombres jóvenes, el estudio sostiene que la variabilidad del aclaramiento puede modificarse también en relación con cambios metabólicos precoces [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.Sin embargo, existen importantes limitaciones interpretativas. Los métodos empleados en los estudios en humanos a menudo estiman el aclaramiento metabólico de la insulina en todo el organismo, mientras que el estudio original mide específicamente la extracción hepática de primer paso. Además, el aclaramiento depende del contexto

fisiológico: el ayuno, la ingesta de alimentos, la concentración de insulina, el peso corporal y el grado de resistencia a la insulina pueden modificarlo. Por este motivo, los resultados no autorizan a considerar una única medición de insulina en ayunas como prueba de un solo mecanismo, ni a deducir una secuencia causal universal.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes seleccionadas por su pertinencia respecto a la variabilidad individual del aclaramiento de insulina y su relación con la insulinemia y el estado metabólico.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Experimental animal, transversal	12 perros sanos; distribución ampliada a 18 con datos previos	Extracción hepática de primer paso del 22,4% al 77,2%; una mayor extracción se asoció con una mayor sensibilidad a la insulina y menor insulina en ayunas	confirmación directa	moderada
[1]	Observacional fisiológico	470 adultos hispanoamericanos sin diabetes clínicamente manifiesta	El aclaramiento metabólico fue el determinante cuantitativamente más fuerte de la insulina en ayunas en el modelo multivariante	confirmación directa	moderada
[2]	Observacional familiar	Cohortes familiares hispanoamericanas sin diabetes	El aclaramiento de insulina mostró una heredabilidad estimada de 0,35 a 0,73	confirmación indirecta	moderada
[3]	Intervención longitudinal no aleatorizada	10 hombres sanos sometidos a un aumento de peso moderado	La reducción del aclaramiento contribuyó al aumento de la insulina basal y explicó el aumento de la insulina estimulada	evidencia biológicamente coherente	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado documenta una gran variabilidad en la extracción hepática de primer paso de la insulina en perros sanos. Una mayor extracción se asoció con una menor insulinemia en ayunas y una mayor sensibilidad a la insulina. Las evidencias independientes en humanos confirman que el aclaramiento contribuye de manera sustancial a las diferencias en la insulina circulante y que puede verse influido por factores hereditarios y metabólicos.La narrativa del libro está, por tanto, moderadamente respaldada. Está bien fundamentada la idea de que la insulina plasmática no mide exclusivamente la secreción pancreática. Sin embargo, requiere mayor validación la hipótesis de que la reducción del aclaramiento preceda regularmente y cause la resistencia a la insulina en las personas.

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] **Fasting insulin reflects heterogeneous physiological processes: role of insulin clearance**
Goodarzi et al., 2011
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00013.2011

[2] **Insulin Sensitivity and Insulin Clearance Are Heritable and Have Strong Genetic Correlation in Mexican Americans**
Goodarzi et al., 2014
Obesity
DOI: https://doi.org/10.1002/oby.20639

[3] **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