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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Hyperinsulinémie et insulinorésistance hépatique chez des souris présentant une délétion hépatique de Ceacam1

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné des souris mâles présentant une délétion sélective du gène *Ceacam1* dans le foie, un gène impliqué dans l'élimination de l'insuline du sang. Les chercheurs ont observé d'abord une réduction de la clairance hépatique de l'insuline et une hyperinsulinémie, et seulement par la suite une insulinorésistance hépatique et une stéato-hépatite. Ce résultat soutient une séquence temporelle dans laquelle l'altération de l'élimination de l'hormone peut précéder d'autres altérations métaboliques.Dans le paragraphe 3.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue à la thèse selon laquelle une réduction de la clairance insulinique peut se situer au début de la cascade menant à l'hyperinsulinémie et, dans certains contextes, à l'insulinorésistance ultérieure. Des études indépendantes chez l'homme montrent qu'une clairance réduite contribue à l'hyperinsulinémie lors d'une légère prise de poids, est associée à un risque métabolique futur et peut s'aggraver avec l'insulinorésistance. Cependant, d'autres données indiquent que chez certaines personnes souffrant d'obésité, l'augmentation de la sécrétion pancréatique peut prévaloir sur la réduction de la clairance. La confirmation est donc mécanistique et modérée, et ne constitue pas une démonstration causale complète chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24437883

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 la perte de CEACAM1 dans le foie pouvait altérer l'élimination de l'insuline et entraîner, avec le temps, une insulinorésistance. La CEACAM1 est une protéine qui participe à la capture et à la dégradation de l'insuline par les cellules hépatiques. Étant donné que le foie est le principal organe qui élimine l'insuline immédiatement après sa sécrétion par le pancréas, un ralentissement de ce processus peut augmenter la quantité d'hormone atteignant la circulation générale.La pertinence par rapport au paragraphe du livre est précise : la publication n'est pas utilisée pour démontrer que chaque cas d'hyperinsulinémie humaine dépend de la clairance, mais pour documenter expérimentalement une séquence possible. Dans le modèle animal, le défaut d'élimination hépatique de l'insuline et l'hyperinsulinémie étaient observables avant l'insulinorésistance hépatique, l'obésité viscérale et l'augmentation de la lipolyse, c'est-à-dire la libération d'acides gras par le tissu adipeux.L'étude peut donc montrer un rapport temporel et causal au sein d'un modèle murin génétiquement modifié spécifique. Elle ne peut pas établir que la même séquence se produit nécessairement chez l'être humain, ni quantifier la fréquence à laquelle une clairance réduite est la cause initiale de l'insulinorésistance dans la population générale.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les chercheurs ont généré des souris mâles C57BL/6J présentant une délétion de *Ceacam1* limitée au foie, désignées sous le nom d'AlbCre+Cc1fl/fl, et les ont comparées à des témoins issus de la même portée. Les animaux ont été caractérisés entre l'âge de 2 et 9 mois.La sensibilité à l'insuline a été évaluée par la technique du clamp hyperinsulinémique-euglycémique, une méthode consistant à perfuser de l'insuline tout en maintenant la glycémie stable : si une quantité moindre de glucose est nécessaire pour maintenir cette stabilité, cela indique une réponse réduite à l'insuline. La calorimétrie indirecte a également été utilisée pour estimer la dépense énergétique et l'activité métabolique, ainsi que des tests d'alimentation appariée, dans lesquels les témoins reçoivent la même quantité de nourriture que les souris mutées.Le matériel disponible se limite au seul résumé. La taille des échantillons pour chaque groupe, les critères d'inclusion et d'exclusion des animaux, les détails complets des protocoles expérimentaux, les valeurs des mesures individuelles, les analyses statistiques et les valeurs P ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

À l'âge de 2 mois, les souris présentant une perte hépatique de CEACAM1 montraient une clairance réduite de l'insuline et une hyperinsulinémie. En termes simples, le foie éliminait moins efficacement l'hormone du sang et l'insuline restait élevée en circulation. À ce stade précoce, selon le résumé, il n'y avait pas encore d'obésité viscérale, de stéatose, d'augmentation de la lipolyse ou d'insulinorésistance systémique.Ce n'est qu'aux alentours de 7 mois qu'apparaissaient une insulinorésistance hépatique, évaluée par clamp hyperinsulinémique-euglycémique, et une stéatohépatite. À la même période, on observait le développement d'une obésité viscérale, une prise alimentaire accrue et une augmentation de la leptine. La leptine est une hormone qui contribue au contrôle de la faim ; chez les souris mutantes, la réponse hypothalamique à la leptine était atténuée, ce qui a été évalué par une phosphorylation moindre de STAT3, une protéine qui transmet le signal de la leptine dans les cellules nerveuses.Les auteurs rapportent également que l'hyperinsulinémie était associée à une insulinorésistance dans l'hypothalamus, la région cérébrale qui régule la faim et la dépense énergétique. Cette altération, associée à la réponse réduite à la leptine, contribuait à une alimentation accrue et à une activité physique moindre. Les expériences d'alimentation appariée indiquaient que l'hyperphagie contribuait ensuite à l'insulinorésistance systémique observée à 8-9 mois, incluant une réponse moindre à l'insuline dans le tissu adipeux blanc et une lipolyse accrue.Le résultat central pour le paragraphe du livre est donc la direction temporelle observée : la réduction de la clairance hépatique de l'insuline et l'hyperinsulinémie sont apparues avant l'insulinorésistance hépatique et avant l'augmentation de la lipolyse. Les valeurs quantitatives des différences et la significativité statistique relative ne sont pas

rapportées dans le matériel disponible.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique est que l'insulinorésistance ne doit pas être considérée uniquement comme la condition qui pousse le pancréas à produire davantage d'insuline. Dans ce modèle, un foie qui élimine moins d'insuline augmente avant tout l'exposition chronique des tissus à l'hormone. Par la suite, une réponse hépatique moindre à l'insuline apparaît.Le segment de la chaîne directement documenté est : perte de la fonction hépatique de CEACAM1 diminution de la clairance hépatique de l'insuline hyperinsulinémie précoce insulinorésistance hépatique ultérieure. Les expériences d'alimentation appariée renforcent l'interprétation selon laquelle la lipolyse n'était pas l'événement initial, car l'altération hépatique apparaissait avant l'augmentation de la lipolyse.L'interprétation causale est forte dans le contexte du modèle génétique utilisé, mais elle ne constitue pas une preuve que CEACAM1 est le déterminant principal de l'hyperinsulinémie chez tous les individus. La délétion complète et sélective d'un gène dans le foie est une condition expérimentale beaucoup plus nette que les variations métaboliques habituellement observées chez l'homme. De plus, comme le matériel disponible ne contient que le résumé, certains détails essentiels pour juger de l'ampleur et de la précision des effets ne sont pas disponibles.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation concerne le fait que la réduction de la clairance puisse contribuer à l'hyperinsulinémie dès les phases initiales de la prise de poids. Dans une étude expérimentale menée sur 10 hommes en bonne santé, une augmentation intentionnelle de 2 points de l'indice de masse corporelle en environ quatre mois et demi a entraîné une hausse de l'insuline, du peptide C et de la glycémie basale. Les estimations des chercheurs indiquaient que la réduction de la clairance contribuait davantage à l'hyperinsulinémie à jeun que l'augmentation de la sécrétion ; après un repas, une charge orale de glucose et une stimulation intraveineuse, l'élévation de l'insuline était attribuée à une clairance réduite, tandis que le peptide C et la glycémie ne différaient pas. Il s'agit d'une confirmation chez l'humain du passage clairance réduite augmentation de l'insuline circulante, mais l'échantillon était très restreint et l'étude ne démontrait pas que la clairance réduite causait à elle seule l'insulinorésistance [1].Une deuxième étude a examiné 460 participants dans une cohorte et 81 dans une seconde cohorte soumise également à un clamp hyperinsulinémique-euglycémique. Chez les adultes souffrant d'obésité sans diabète, la clairance de l'insuline était réduite chez tous les participants obèses et diminuait davantage avec l'augmentation de l'insulinorésistance. Aux stades initiaux de la détérioration métabolique, la sécrétion insulinique restait substantiellement inchangée selon les auteurs. Ces données sont cohérentes avec le récit du livre, car elles montrent que l'élimination de l'insuline peut contribuer à l'hyperinsulinémie sans nécessiter nécessairement une augmentation initiale de la sécrétion. S'agissant toutefois d'une analyse observationnelle transversale, la temporalité proposée ne peut être considérée comme démontrée [2].Une troisième preuve provient de 1 116 adultes hispaniques et afro-américains sans diabète suivis pendant environ cinq ans. Chez 71 participants, soit 6,4 %, un diabète de type 2 est apparu. Une vitesse de clairance métabolique de l'insuline plus faible au départ était associée à une probabilité plus élevée de diabète incident, avec un odds ratio de 2,01 pour chaque réduction d'un écart-type de la clairance après ajustement pour plusieurs facteurs métaboliques et pour la sécrétion insulinique ; l'intervalle de confiance à 95 % était de 1,30-3,10 et la valeur P était de 0,0064. Cette donnée ne démontre pas le mécanisme hépatique observé chez les souris, mais indique qu'une clairance plus basse peut précéder une issue métabolique défavorable chez l'homme [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Une analyse menée sur 92 personnes non diabétiques montre que la contribution relative de la sécrétion et de la clairance varie selon le contexte. Les personnes souffrant d'obésité mais conservant une sensibilité à l'insuline présentaient une aire sous la courbe de l'insuline plus importante et une sécrétion insulinique plus élevée que les personnes en surpoids sensibles à l'insuline, tandis que la clairance était similaire. La diminution de la clairance apparaissait en revanche

dans le sous-groupe présentant une obésité et une insulinorésistance, chez lequel l'insuline et la sécrétion étaient augmentées, et la clairance réduite [4].Ce résultat ne contredit pas la séquence expérimentale observée chez la souris, mais en limite la généralisation : chez l'homme, l'hyperinsulinémie associée à l'obésité ne découle pas toujours principalement d'une clairance réduite. Chez certains individus, elle peut être soutenue avant tout par une sécrétion pancréatique accrue, tandis que chez d'autres, l'élimination réduite de l'insuline devient plus pertinente lorsqu'une insulinorésistance est déjà présente. Aucune autre preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas pour autant l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue le modèle expérimental original des vérifications indépendantes chez l'homme et des preuves qui délimitent le contexte de la narration.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animale, intervention génétique	Souris mâles avec délétion hépatique de Ceacam1	Clairance réduite et hyperinsulinémie à 2 mois ; insulinorésistance hépatique ultérieure, avant l'augmentation de la lipolyse.	confirmation directe	modérée
[1]	Intervention expérimentale chez l'homme	10 hommes sains avec prise de poids intentionnelle	La clairance réduite a contribué à l'augmentation de l'insuline, surtout après une stimulation alimentaire ou glucidique.	confirmation directe	modérée
[2]	Observationnelle transversale	541 adultes dans deux cohortes, incluant des participants obèses sans diabète	La clairance était réduite dans l'obésité et diminuait davantage avec une insulinorésistance accrue.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Observationnelle prospective	1 116 adultes hispaniques et afro-américains sans diabète	Une clairance métabolique plus faible était associée à une probabilité plus élevée de diabète incident à cinq ans.	preuve biologiquement cohérente	modérée

[4]	Observationnelle transversale	92 adultes sans diabète, en surpoids ou obèses	Dans l'obésité sensible à l'insuline, la sécrétion augmentait sans réduction de la clairance ; la clairance diminuait avec l'insulinorésistance.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière convaincante, dans son modèle murin, qu'un défaut de la clairance hépatique de l'insuline peut précéder l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance hépatique qui en découle, sans que l'augmentation de la lipolyse ne soit l'événement initial. Les preuves indépendantes chez l'homme confirment que la clairance contribue de manière significative aux taux d'insuline et peut précéder des résultats métaboliques défavorables.La conclusion la plus prudente est que la réduction de la clairance de l'insuline représente un régulateur initial possible de l'hyperinsulinémie dans certains contextes, et non une explication unique. La contribution relative de la clairance et de la sécrétion pancréatique varie en fonction de l'obésité, de la sensibilité à l'insuline, de la répartition des graisses et du stade de la maladie. La causalité complète chez l'homme nécessite des études longitudinales supplémentaires avec des mesures directes et répétées de la clairance hépatique.

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. 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] **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