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

ORIGINAL RESEARCH

La clairance de l'insuline altérée comme cause plutôt que conséquence de l'insulinorésistance - Examen des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24305652

1. ABSTRACT

La publication analysée examine l'hypothèse selon laquelle une réduction de la clairance de l'insuline, c'est-à-dire une moindre capacité de l'organisme, et surtout du foie, à éliminer l'hormone du sang, pourrait être un événement initial de l'insulinorésistance. Elle ne présente pas de nouvel essai clinique, mais intègre des données antérieures chez l'homme et sur des modèles animaux pour proposer une séquence : une élimination réduite de l'insuline, une hyperinsulinémie persistante et une réduction ultérieure de la réponse des tissus à l'hormone.La référence dans « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi concerne précisément cette possible inversion du paradigme traditionnel, dans lequel la diminution de la clairance était considérée uniquement comme une compensation de l'insulinorésistance. Une cohorte prospective chez des adultes amérindiens associe une clairance plus faible à un risque futur accru de diabète de type 2 ; des expériences ciblées chez la souris montrent en outre une séquence temporelle compatible avec un rôle causal. Cependant, une étude plus ancienne chez des personnes atteintes d'un diabète déjà manifeste a révélé une clairance plus élevée, indiquant que le phénomène peut dépendre du stade de la maladie. Dans l'ensemble, le récit est soutenu de manière modérée, avec une causalité démontrée surtout dans le modèle animal.

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 est de savoir si une clairance réduite de l'insuline peut être une cause, et non seulement une conséquence, de l'insulinorésistance. La clairance de l'insuline indique la vitesse à laquelle l'insuline est éliminée de la circulation sanguine après sa sécrétion pancréatique ; le foie est le principal organe impliqué dans le premier passage de l'hormone de la veine porte vers la circulation générale.La publication est pertinente par rapport au paragraphe 3.3 du livre car elle aborde l'étape centrale de son récit : une élimination hépatique réduite de l'insuline peut augmenter durablement l'exposition du muscle, du foie et du tissu adipeux à l'hormone. Les auteurs suggèrent que cette hyperinsulinémie chronique pourrait favoriser une réponse insulinique moins efficace, avec une utilisation réduite du glucose et une accumulation persistante de lipides.Il s'agit toutefois d'un article d'hypothèse et de synthèse interprétative, et non d'une étude expérimentale originale avec une nouvelle cohorte ou une nouvelle intervention. Il peut donc organiser de manière biologiquement plausible des résultats antérieurs, mais ne peut pas démontrer à lui seul qu'une clairance réduite cause l'insulinorésistance chez l'homme.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

La publication analysée ne décrit pas de protocole expérimental propre, n'inclut pas de participants et n'attribue aucun traitement. Les auteurs discutent d'études antérieures menées avec un clamp hyperinsulinémique-euglycémique, une procédure qui permet de mesurer dans des conditions contrôlées à la fois la sensibilité à l'insuline et la clairance métabolique de l'hormone.Le texte rappelle des observations chez des hommes japonais non obèses, des modèles murins présentant des altérations de *Slc30A8* ou de CEACAM1, ainsi que des données génétiques sur l'hérédité de la clairance. CEACAM1 est une protéine qui facilite l'entrée de l'insuline dans les cellules hépatiques et contribue à son élimination. Toutefois, pour la plupart des études citées, les effectifs, les critères de sélection, les périodes d'observation, les valeurs quantitatives complètes ou les analyses statistiques détaillées ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.La structure de l'article est donc argumentative. Son hypothèse physiopathologique est qu'une clairance réduite augmente l'insuline circulante ; l'hyperinsulinémie persistante réduirait surtout les signaux qui dépendent de la protéine IRS-2, un composant de la transmission du signal insulinique, tout en laissant relativement mieux conservés certains signaux liés à la synthèse des graisses.

4. RÉSULTATS

La publication ne génère pas de nouveaux résultats sur le plan expérimental. Son résultat principal est une réinterprétation de la littérature disponible : chez les personnes métaboliquement saines, il peut exister des différences dans la clairance de l'insuline, et une clairance plus faible peut s'accompagner d'une moindre sensibilité à l'insuline au niveau musculaire. Les auteurs soulignent que cette association est compatible à la fois avec une réponse compensatoire et avec l'hypothèse inverse, à savoir qu'une clairance réduite précède au moins une partie de l'insulinorésistance.Le texte propose un mécanisme possible. Si le foie élimine moins d'insuline, la concentration de l'hormone dans le sang augmente. Une exposition prolongée à des concentrations élevées pourrait atténuer certains effets de l'insuline, en particulier le transport du glucose dans le muscle et la suppression de la production de glucose par le foie. Parallèlement, la synthèse et le stockage des lipides pourraient rester relativement actifs. Ce tableau est défini comme une insulinorésistance sélective.Les auteurs citent également des modèles murins dans lesquels la réduction de la fonction de CEACAM1 s'est accompagnée d'une clairance moindre, d'une hyperinsulinémie et d'une insulinorésistance. Toutefois, les valeurs absolues, les intervalles de confiance, les valeurs de probabilité ou une méta-analyse quantitative ne sont pas rapportés dans le matériel disponible pour la publication analysée. La conclusion proposée demeure donc une hypothèse étayée par des données hétérogènes, et non une preuve clinique définitive.

5. INTERPRÉTATION

En termes simples, la publication invite à ne pas interpréter un taux élevé d'insuline dans le sang comme la preuve automatique d'une sécrétion accrue par le pancréas. La concentration circulante dépend

en effet de deux processus : la quantité d'insuline produite et la quantité éliminée. Une clairance réduite peut augmenter le taux d'insuline dans le sang, même sans augmentation proportionnelle de la sécrétion pancréatique.Le segment de la chaîne documenté le plus directement par la publication est le suivant : clairance réduite de l'insuline hyperinsulinémie persistante possible insulinorésistance sélective. L'hypothèse est biologiquement cohérente avec le rôle du foie et avec les modèles expérimentaux modifiant CEACAM1. Elle ne démontre cependant pas que toutes les personnes souffrant d'insulinorésistance ont entamé ce processus par une clairance réduite, ni que l'obésité perd de son importance en tant que facteur causal.La publication analysée a donc été intégrée au paragraphe du livre pour soutenir ce changement de perspective : une élimination moindre de l'insuline peut constituer un élément pathogénique initial dans une partie des cas. La littérature indépendante ultérieure permet d'évaluer dans quelle mesure cette hypothèse est étayée chez l'homme et dans les modèles animaux.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

La confirmation la plus pertinente chez l'homme provient d'une cohorte longitudinale de 570 adultes amérindiens non diabétiques au moment de l'inclusion. La clairance métabolique de l'insuline et la sensibilité à l'insuline ont été mesurées par clamp hyperinsulinémique-euglycémique. Parmi les 448 participants suivis pendant une durée médiane de 7,9 ans, 146 ont développé un diabète. Une clairance plus élevée était associée à une probabilité plus faible de développer un diabète : hazard ratio ou HR de 0,77 pour un écart-type supplémentaire de la clairance, intervalle de confiance à 95 % de 0,61 à 0,98 ; P = 0,03. Par conséquent, dans la direction opposée, une clairance plus faible était associée à un risque futur plus élevé de diabète, même après ajustement pour l'adiposité, la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline [1]. Cette étude confirme le passage pronostique de la narration du livre, mais étant observationnelle, elle ne prouve pas que la clairance réduite soit la cause de l'événement.Un lien causal a été étudié chez des souris présentant une délétion sélective du gène *Ceacam1* dans le foie. Par rapport aux témoins, les animaux mutants ont montré dès l'âge de deux mois une clairance réduite et une hyperinsulinémie ; ils ont ensuite développé une insulinorésistance hépatique, mesurée par clamp, et une stéatohépatite. Les expériences d'alimentation contrôlée ont en outre permis de distinguer la phase initiale de clairance réduite de l'hyperphagie ultérieure, c'est-à-dire l'augmentation de la prise alimentaire [2]. Cette séquence expérimentale soutient le modèle clairance réduite hyperinsulinémie insulinorésistance, mais il s'agit d'une preuve obtenue chez la souris et non d'une démonstration directe chez l'homme.Les deux preuves sont complémentaires. L'étude humaine montre qu'une clairance plus faible précède statistiquement un risque accru de diabète dans une population définie ; le modèle murin montre qu'une modification hépatique ciblée peut précéder l'insulinorésistance. Ensemble, elles soutiennent la plausibilité de la direction proposée par la publication analysée, sans pour autant rendre le mécanisme universel.

7. PREUVES DISCORDANTES

Il existe une preuve directement pertinente qui appelle à la prudence. Dans une petite étude transversale, dix personnes Pima atteintes de diabète de type 2 déjà présent ont présenté une clairance métabolique de l'insuline supérieure à celle de huit témoins non diabétiques présentant une obésité comparable : 436 ± 22 contre 325 ± 24 ml/m²/min, P < 0,005. L'extraction de l'insuline sécrétée après une charge orale de glucose s'est également révélée plus élevée dans le groupe atteint de diabète, 88,9 ± 2,5 % contre 72,0 ± 2,8 %, P < 0,001 [3].Ce résultat ne dément pas nécessairement la possibilité qu'une clairance réduite contribue aux phases initiales chez d'autres personnes. L'étude comparait en effet des sujets déjà diagnostiqués diabétiques et un groupe très restreint, tandis que la cohorte la plus récente évaluait des personnes initialement sans diabète et suivait l'incidence de la maladie. Elle montre toutefois que la clairance n'évolue pas dans une direction unique à tous les stades cliniques : dans le diabète avéré, la réduction de la sécrétion pancréatique, les modifications hépatiques et d'autres adaptations peuvent altérer le tableau.Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée pour réfuter, de manière expérimentale chez l'homme avant l'apparition du diabète, l'ensemble de la

séquence proposée ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'hypothèse formulée dans l'étude originale des confirmations indépendantes et des preuves qui en délimitent la généralisabilité.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Article d'hypothèse et synthèse narrative	Littérature humaine et animale précédemment publiée	Suggère qu'une clairance réduite peut précéder l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance sélective.	preuve biologiquement cohérente	préliminaire
[1]	Observationnelle prospective	570 adultes amérindiens sans diabète ; 448 suivis	Une clairance plus faible était associée à une incidence future plus élevée de diabète de type 2.	confirmation directe	modérée
[2]	Animal expérimental	Souris mâles avec délétion hépatique de Ceacam1 et témoins	Une clairance réduite et une hyperinsulinémie ont précédé l'insulinorésistance hépatique.	confirmation directe	modérée
[3]	Observationnelle transversale	10 personnes Pima atteintes de diabète de type 2 et 8 témoins présentant une obésité comparable	Dans le diabète déjà manifeste, la clairance était plus élevée dans le groupe diabétique.	preuve discordante	faible

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée soutient de manière cohérente l'hypothèse selon laquelle la clairance de l'insuline est un régulateur actif de l'hyperinsulinémie et non un simple mécanisme d'élimination. Ce récit est modérément étayé par une cohorte prospective chez l'homme et par un modèle animal dans lequel la séquence temporelle a été expérimentalement manipulée.Les preuves ne permettent cependant pas de conclure qu'une clairance réduite est la cause initiale de l'insulinorésistance chez toutes les personnes ou dans chaque forme de diabète de type 2. Les résultats divergents dans le diabète déjà manifeste suggèrent que la clairance peut évoluer selon le stade de la maladie. Le mécanisme reste prometteur, mais nécessite une validation dans des cohortes différentes et avec des mesures répétées dans le temps.

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. 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] **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