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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Clearance epatica dell'insulina: meccanismo e fisiologia - Revisione delle prove

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata è una revisione narrativa dedicata alla clearance epatica dell'insulina, cioè alla capacità del fegato di captare e degradare una parte dell'ormone appena secreto dal pancreas. Il suo obiettivo è descrivere i meccanismi che regolano questo processo e le possibili conseguenze di una sua riduzione. Il materiale disponibile è il solo abstract, pertanto non sono disponibili dettagli completi sulla selezione degli studi inclusi nella revisione.Nella narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce al passaggio secondo cui la quantità di insulina nel sangue dipende sia dalla secrezione delle cellule beta pancreatiche sia dalla sua eliminazione, soprattutto epatica. Studi indipendenti nell'uomo indicano che una ridotta clearance può accompagnare l'insulino-resistenza e contribuire alla maggiore concentrazione circolante di insulina; dati sperimentali nei topi sostengono un meccanismo cellulare basato sull'endocitosi del complesso insulina-recettore. Tuttavia, la direzione causale e l'ordine temporale degli eventi possono variare tra popolazioni e condizioni metaboliche.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 13, 2026
Updated: November 13, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24204650

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda affrontata dalla pubblicazione è come il fegato contribuisca a determinare la quantità di insulina che resta disponibile nel sangue dopo la secrezione delle cellule beta pancreatiche. L'ipotesi discussa è che la concentrazione circolante dell'ormone derivi dall'equilibrio tra due processi: quanta insulina viene secreta dal pancreas e quanta viene rimossa, soprattutto dal fegato.Questo punto è direttamente pertinente al paragrafo 2.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi. Il paragrafo non presenta l'iperinsulinemia soltanto come risultato di una maggiore produzione pancreatica, ma come esito della regolazione coordinata di secrezione e clearance. La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è stata citata proprio per sostenere questo livello fisiologico generale.Lo studio analizzato è una revisione e non un singolo esperimento clinico. Può quindi integrare conoscenze meccanicistiche e fisiologiche già disponibili, ma non può stabilire da solo che una specifica riduzione della clearance causi diabete di tipo 2 in una popolazione umana. Inoltre, poiché è disponibile soltanto l'abstract, le procedure adottate dagli autori per cercare, selezionare e valutare gli studi inclusi non sono riportate nel materiale disponibile.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione è descritta come una revisione della fisiologia e dei meccanismi della clearance epatica dell'insulina. Non presenta, nel materiale disponibile, un nuovo campione di partecipanti, un gruppo di controllo, un intervento terapeutico o un follow-up. La numerosità complessiva degli studi discussi, i criteri di inclusione ed esclusione delle fonti, le banche dati consultate, il periodo di ricerca e una valutazione strutturata della qualità metodologica non sono riportati nel materiale disponibile.L'abstract riferisce che la revisione discute il ruolo dell'assorbimento dell'insulina mediato dal suo recettore e della successiva degradazione negli epatociti, le cellule principali del fegato. Descrive inoltre CEACAM1, una proteina che dopo l'attivazione del recettore dell'insulina favorisce l'internalizzazione del complesso formato da ormone e recettore. Internalizzare significa trasferire questo complesso dall'esterno all'interno della cellula, dove l'insulina può essere indirizzata alla degradazione.La pubblicazione considera anche il possibile rapporto tra ridotta clearance, iperinsulinemia cronica, insulino-resistenza epatica e steatosi epatica. Tuttavia, nel solo abstract non sono riportati protocolli sperimentali, dosaggi, analisi statistiche, valori di significatività o risultati quantitativi degli studi primari discussi.

4. RISULTATI

Il messaggio principale è che l'insulina secreta dal pancreas raggiunge inizialmente il fegato attraverso la circolazione portale. Qui una quota dell'ormone viene captata dagli epatociti e degradata. Di conseguenza, la concentrazione di insulina che raggiunge muscoli, tessuto adiposo e altri organi non riflette soltanto la secrezione pancreatica, ma anche l'efficienza con cui il fegato rimuove l'ormone.L'abstract indica che la clearance avviene principalmente attraverso l'assorbimento mediato dal recettore dell'insulina e la degradazione successiva. In termini semplici, il recettore riconosce l'insulina sulla superficie dell'epatocita; il complesso viene poi portato all'interno della cellula e indirizzato verso sistemi che degradano l'ormone. CEACAM1 partecipa a questo processo: dopo essere stata fosforilata, cioè modificata chimicamente dall'attivazione del recettore, aumenta la velocità di endocitosi del complesso insulina-recettore.La revisione riferisce inoltre che una ridotta clearance può collaborare con un'aumentata secrezione nel compensare l'insulino-resistenza. L'insulino-resistenza è una condizione nella quale i tessuti rispondono meno efficacemente all'insulina. Ridurre la rimozione dell'ormone può quindi mantenere più elevata la sua concentrazione nel sangue senza richiedere immediatamente un aumento della produzione pancreatica.L'abstract collega anche la riduzione cronica della clearance a insulino-resistenza epatica e steatosi epatica, cioè accumulo di grasso nel fegato, attraverso l'iperinsulinemia persistente e la lipogenesi de novo epatica, la sintesi di nuovi grassi nel fegato. Questo collegamento è presentato come interpretazione fisiopatologica della letteratura discussa; nel materiale disponibile non sono riportati valori quantitativi o dimostrazioni cliniche dirette di

questa catena.

5. INTERPRETAZIONE

Per il lettore, il significato più importante è che la quantità di insulina nel sangue non è un contatore diretto di quanto ormone abbia prodotto il pancreas. È il risultato di un bilancio: produzione da una parte, rimozione dall'altra. Il fegato è particolarmente rilevante perché riceve per primo l'insulina appena secreta.Il segmento documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è quindi: secrezione pancreatica arrivo dell'insulina al fegato captazione mediata dal recettore e degradazione negli epatociti regolazione della quantità di ormone che raggiunge la circolazione sistemica. Questa è la base scientifica per l'affermazione del libro secondo cui secrezione e clearance sono meccanismi complementari.Il dettaglio molecolare proposto è biologicamente coerente: l'attivazione del recettore dell'insulina favorisce la fosforilazione di CEACAM1, e CEACAM1 favorisce l'endocitosi del complesso insulina-recettore. Tuttavia, una revisione narrativa non consente di attribuire un unico peso a tutti gli studi disponibili né di trasferire automaticamente all'uomo risultati ottenuti in cellule o animali. La pubblicazione non dimostra neppure che ogni caso di iperinsulinemia dipenda principalmente da una clearance ridotta: secrezione, sensibilità dei tessuti all'insulina, funzione epatica e condizioni cliniche possono contribuire in misura diversa.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma sperimentale del meccanismo cellulare viene da uno studio su topi transgenici nei quali il fegato esprimeva una forma di CEACAM1 non correttamente fosforilabile. Gli animali hanno sviluppato iperinsulinemia per una ridotta clearance dell'insulina. Hanno inoltre mostrato insulino-resistenza, ridotta tolleranza al glucosio, aumento del grasso viscerale e incremento dei trigliceridi nel sangue e nel fegato. Questo esperimento sostiene in modo causale, nel modello murino, il passaggio secondo cui la captazione epatica dell'insulina contribuisce alla regolazione della sua concentrazione circolante [1]. Il limite è evidente: il modello animale chiarisce il meccanismo, ma non quantifica quanto CEACAM1 determini la clearance nelle persone.Un secondo studio ha analizzato 91 adulti con obesità e senza diabete, suddivisi in tre gruppi in base al grado di insulino-resistenza misurato con un test di soppressione dell'insulina. Gli autori hanno stimato sia il tasso di secrezione insulinica sia la clearance. Passando dal gruppo più sensibile all'insulina a quello con resistenza intermedia, la clearance diminuiva senza un aumento statisticamente significativo della secrezione. Nel gruppo con insulino-resistenza più marcata diminuiva ulteriormente la clearance e aumentava anche la secrezione. Il dato conferma nell'uomo che le due componenti possono adattarsi in modo coordinato e che la riduzione della clearance può precedere l'incremento della secrezione in questa popolazione [2]. Essendo uno studio trasversale, non dimostra però la sequenza causale individuale nel tempo.Un'ulteriore indagine clinica ha studiato 368 persone con normale tolleranza al glucosio, ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2, con e senza obesità. Durante il clamp euglicemico-iperinsulinemico, una tecnica che mantiene controllata la glicemia mentre valuta la risposta all'insulina, la clearance metabolica dell'insulina era inferiore negli individui obesi con normale tolleranza al glucosio rispetto ai non obesi con normale tolleranza: 0,60 contro 0,73 L/min per metro quadrato, con P inferiore a 0,001. La clearance era inoltre inversamente correlata all'insulino-resistenza, con r uguale a −0,52 e P inferiore a 0,0001: maggiore insulino-resistenza si associava a minore clearance. Durante il carico orale di glucosio, la clearance si riduceva entro 15-30 minuti nei soggetti con tolleranza normale o ridotta, mentre questa soppressione era minima nel diabete di tipo 2 [3]. Lo studio rafforza l'idea che la clearance sia dinamica e integrata con le richieste metaboliche; le stime restano tuttavia modellistiche e non equivalgono a una misura diretta della sola clearance epatica.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le evidenze disponibili non autorizzano a considerare una ridotta clearance epatica come la causa unica o inevitabile dell'insulino-resistenza, della steatosi o del diabete. In una coorte di 3.311 persone, la clearance epatica stimata dal test orale di glucosio era inversamente associata sia al grasso nel fegato sia alla sensibilità insulinica. Tuttavia, l'analisi di

randomizzazione mendeliana, un metodo che usa varianti genetiche come indicatori per esplorare relazioni potenzialmente causali, non ha sostenuto un effetto causale del grasso epatico sulla clearance. Inoltre, alcune componenti del profilo metabolico, come una maggiore proteina C-reattiva e un minore colesterolo HDL, risultavano associate geneticamente a una maggiore estrazione epatica di insulina [4].Questi risultati non negano il ruolo regolatorio della clearance. Indicano piuttosto che le relazioni tra fegato, quantità di grasso epatico, infiammazione, sensibilità insulinica e rimozione dell'ormone sono bidirezionali e dipendenti dal contesto. Per la frase del libro, che riguarda l'integrazione tra secrezione pancreatica e clearance epatica, l'evidenza discordante riduce soprattutto la certezza delle estensioni causali verso specifiche complicanze metaboliche.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o delimitare il passaggio narrativo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Revisione narrativa	Letteratura su fisiologia e meccanismi della clearance insulinica	Descrive la clearance epatica come componente complementare della secrezione insulinica e il ruolo dell'endocitosi mediata dal recettore.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Animale transgenico	Topi con espressione epatica di CEACAM1 mutata	La ridotta funzione di CEACAM1 ha ridotto la clearance e aumentato l'insulina circolante, con insulino-resistenza.	conferma diretta	moderata
[2]	Osservazionale trasversale	91 adulti con obesità senza diabete	Con l'aumento dell'insulino-resistenza la clearance diminuiva; l'aumento della secrezione compariva soprattutto nel gruppo più resistente.	conferma diretta	moderata
[3]	Studio fisiologico clinico	368 adulti con diversa tolleranza al glucosio e diverso grado di obesità	Minore clearance associata a maggiore insulino-resistenza; soppressione postprandiale della clearance attenuata nel diabete di tipo 2.	conferma diretta	moderata

[4]	Osservazionale con randomizzazione mendeliana	Fino a 3.311 partecipanti, con sottogruppi per risonanza e genetica	Le associazioni tra clearance, grasso epatico e sensibilità insulinica non hanno dimostrato un effetto causale del grasso epatico sulla clearance.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente che il fegato non è soltanto un organo bersaglio dell'insulina, ma partecipa a regolarne la disponibilità nel sangue. Il passaggio del libro relativo all'equilibrio tra secrezione pancreatica e clearance epatica è abbastanza ben sostenuto da evidenze indipendenti sperimentali e cliniche.La conclusione più solida è fisiologica: una minore clearance può contribuire ad aumentare o prolungare l'esposizione dei tessuti all'insulina. È invece necessario maggiore rigore nel definire, per ogni persona e in ogni fase della malattia, se la riduzione della clearance sia causa, compensazione o conseguenza
dell'insulino-resistenza. Le implicazioni per steatosi e diabete richiedono ulteriori validazioni causali nell'uomo.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **CEACAM1 regulates insulin clearance in liver**
Poy et al., 2002
Nature Genetics
DOI: https://doi.org/10.1038/ng840

[2] **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

[3] **Adaptation of Insulin Clearance to Metabolic Demand Is a Key Determinant of Glucose Tolerance**
Gastaldelli et al., 2021
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db19-1152

[4] **Determinants of hepatic insulin clearance – Results from a Mendelian Randomization study**
Lamprinou et al., 2021
Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154776