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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'insulina a digiuno riflette processi fisiologici eterogenei: ruolo della clearance dell'insulina - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato quali fattori contribuiscano ai livelli di insulina a digiuno in 470 adulti ispano-americani. Attraverso clamp euglicemico-iperinsulinemico, test da carico orale di glucosio e analisi multivariate, la clearance metabolica dell'insulina è risultata il fattore associato più fortemente, in senso inverso, all'insulinemia basale. Anche minore sensibilità insulinica, maggiore indice di massa corporea, maggiore circonferenza vita e glicemia a digiuno più elevata contribuivano indipendentemente.La ricerca è pertinente ai paragrafi 3.4 e 14.7 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta che un valore elevato di insulina nel sangue non identifica automaticamente un'aumentata secrezione pancreatica né la sola insulino-resistenza. Evidenze indipendenti confermano che secrezione, clearance e sensibilità insulinica interagiscono; tuttavia, studi sperimentali e clinici mostrano anche che il peso relativo di ciascun processo cambia secondo il contesto metabolico e il momento della giornata. La conclusione più prudente è che l'insulina a digiuno sia un indicatore composito, da non interpretare isolatamente.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24305936

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 di ricerca era semplice solo in apparenza: quando l'insulina misurata al mattino a digiuno è elevata, quale processo conta di più? L'ipotesi era che il risultato non dipendesse esclusivamente dall'insulino-resistenza, cioè dalla minore risposta di muscoli, fegato e tessuto adiposo all'ormone, ma dalla combinazione di produzione pancreatica, eliminazione dell'insulina e caratteristiche corporee.Questa domanda è centrale per i passaggi di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi dedicati alla clearance insulinica. La clearance è la velocità con cui l'organismo rimuove l'insulina dal sangue; il fegato svolge una parte importante di questo compito. Se la clearance diminuisce, una stessa quantità di insulina secreta può restare più a lungo in circolo e produrre un valore ematico più alto.Lo studio può quindi documentare quali variabili risultavano associate indipendentemente all'insulina a digiuno nella popolazione esaminata. Non può però stabilire se una clearance ridotta causi nel tempo l'insulino-resistenza, né estendere automaticamente i risultati a tutte le popolazioni, alle persone con diabete o alla risposta insulinica dopo i pasti.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione ha analizzato 470 soggetti ispano-americani. Il disegno era osservazionale, con misurazioni fisiologiche approfondite effettuate in un singolo periodo di valutazione. Il materiale disponibile è il solo abstract: criteri di inclusione ed esclusione, periodo di reclutamento, distribuzione per sesso ed età e caratteristiche cliniche dettagliate non sono riportati nel materiale disponibile.La sensibilità insulinica è stata misurata con il clamp euglicemico-iperinsulinemico, una procedura sperimentale nella quale si somministra insulina mantenendo stabile il glucosio nel sangue; la quantità di glucosio necessaria per mantenere tale equilibrio permette di stimare la risposta dei tessuti all'insulina. Dallo stesso esame è stata ricavata la clearance metabolica dell'insulina, indicata dagli autori come MCRI. La secrezione insulinica precoce è stata stimata con l'indice insulinogenico a 30 minuti durante il test orale di tolleranza al glucosio.Gli autori hanno prima valutato le associazioni una variabile alla volta e poi hanno applicato modelli multivariati con equazioni di stima generalizzate. Questo approccio consente di verificare se un fattore resti associato all'insulina a digiuno anche considerando contemporaneamente gli altri fattori inclusi nel modello. I dettagli completi sulle covariate, sulla gestione dei dati mancanti e sulle analisi di sensibilità non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che l'insulina a digiuno non seguiva un solo meccanismo. Nel modello multivariato, una minore clearance metabolica dell'insulina e una minore sensibilità insulinica erano associate a concentrazioni più elevate di insulina a digiuno. Anche un maggiore indice di massa corporea, una maggiore circonferenza della vita e una glicemia basale più elevata erano associati a valori insulinici maggiori.Tra le variabili considerate, la clearance mostrava l'associazione standardizzata più forte e inversa: coefficiente −0,35, con $P < 0,0001$. In parole semplici, al diminuire della capacità di eliminare l'insulina, il valore a digiuno tendeva ad aumentare. Seguivano la sensibilità insulinica, anch'essa inversamente associata all'insulina a digiuno, con coefficiente −0,24 e $P < 0,0001$, l'indice di massa corporea con coefficiente 0,20 e $P = 0,0011$, la circonferenza vita con coefficiente 0,16 e $P = 0,021$, e la glicemia a digiuno con coefficiente 0,11 e $P = 0,014$.Il coefficiente standardizzato permette di confrontare la forza relativa delle associazioni all'interno dello stesso modello, ma non prova una relazione di causa-effetto. L'abstract non riporta il valore di varianza complessivamente spiegata dal modello. Per questo motivo, l'affermazione del paragrafo del libro secondo cui i parametri spiegherebbero circa il 52% della variabilità non è verificabile nel materiale disponibile per questa Revisione delle prove.L'indice insulinogenico, utilizzato come stima della secrezione insulinica precoce, non figura tra le variabili riportate come indipendentemente associate nel modello finale dell'abstract. Questo non significa che la secrezione sia irrilevante per l'insulinemia: significa soltanto che, con le variabili e il modello descritti nel materiale disponibile, gli autori hanno evidenziato soprattutto il contributo della clearance, della sensibilità, dell'adiposità e della glicemia basale.

5. INTERPRETAZIONE

Per il lettore, il messaggio è che l'insulina nel sangue è il risultato di un bilancio. Il pancreas la secerne, mentre fegato e altri tessuti la rimuovono. Un valore alto può quindi nascere da una maggiore immissione dell'ormone nella circolazione, da una minore eliminazione oppure da entrambi i fenomeni.Il segmento della narrazione documentato direttamente dallo studio analizzato è: una minore clearance metabolica dell'insulina è associata indipendentemente a una maggiore insulinemia a digiuno, e questa associazione era quantitativamente più forte di quella con la sensibilità insulinica nel campione esaminato. Questo sostiene l'invito a non usare automaticamente l'insulina a digiuno come misura della sola insulino-resistenza.Il dato non consente invece di concludere che la clearance ridotta sia sempre il principale determinante dell'iperinsulinemia, né che sia necessariamente il primo evento biologico nello sviluppo del diabete di tipo 2. La direzione causale può essere bidirezionale: l'insulino-resistenza, la quantità di insulina secreta e la clearance possono influenzarsi reciprocamente. Inoltre, le associazioni osservate in adulti ispano-americani non equivalgono a una prova valida per ogni fascia d'età, origine geografica o condizione clinica.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una validazione ampia proviene da un'analisi basata su nove studi fisiologici indipendenti, per un totale di 2.067 partecipanti. Gli autori hanno standardizzato matematicamente la clearance rispetto alla velocità di secrezione insulinica, per separare per quanto possibile la minore eliminazione dell'ormone dall'effetto della maggiore produzione. Nei 1.410 partecipanti con dati sia di clamp sia di test orale di tolleranza al glucosio, la sensibilità insulinica è risultata il determinante più forte della clearance standardizzata: il suo contributo era circa quattro volte quello dell'ipersecrezione associata all'insulino-resistenza. Lo studio sostiene quindi il passaggio del libro secondo cui clearance e sensibilità sono processi distinti ma collegati, e che l'interpretazione della sola insulina circolante è insufficiente. Il limite principale è l'uso di modellizzazione e l'integrazione di protocolli diversi, non una misura diretta della clearance in ogni partecipante [1].Un esperimento controllato in dieci uomini sani ha poi mostrato che un aumento ponderale intenzionale di due punti di indice di massa corporea, da 21,8 a 23,8 kg/m² in circa quattro mesi e mezzo, era accompagnato da aumento dell'insulina basale, del peptide C e del glucosio. I calcoli degli autori indicavano che, nello stato basale, la riduzione della clearance contribuiva più della secrezione all'iperinsulinemia. Dopo un pasto, glucosio orale o stimolazione endovenosa, l'aumento dell'insulina era attribuito alla minore clearance, perché peptide C e glucosio non differivano in modo significativo. Questo conferma sperimentalmente che un cambiamento della rimozione dell'ormone può aumentare l'insulina misurata senza una corrispondente crescita della secrezione stimolata. Il campione molto piccolo e composto solo da uomini sani limita la generalizzabilità [2].Un'ulteriore prova del fatto che la clearance possa variare molto tra individui è venuta da dodici cani giovani sani studiati con infusioni accoppiate nella vena porta e in una vena periferica. L'estrazione epatica di primo passaggio, cioè la quota di insulina rimossa dal fegato al primo transito, variava dal 22,4% al 77,2%, con media 50,4%. Una maggiore estrazione epatica era associata a maggiore sensibilità insulinica e a minore insulina a digiuno; la correlazione tra estrazione e insulina a digiuno era inversa, con coefficiente di Spearman –0,64. Il risultato è biologicamente coerente con la narrazione del libro, ma è un modello animale e non dimostra l'ampiezza della variabilità nell'uomo [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le evidenze non indicano che la riduzione della clearance spieghi sempre nello stesso modo l'iperinsulinemia. In uno studio clinico su 60 adulti, suddivisi in 14 soggetti magri, 24 obesi con normale contenuto epatico di trigliceridi e 22 obesi con steatosi epatica e prediabete, la risposta dopo 75 g di glucosio è stata valutata con clamp, traccianti isotopici e modellizzazione del peptide C. La quota frazionale di insulina estratta dal fegato diminuiva progressivamente dal gruppo magro ai gruppi obesi, ma la quantità totale di insulina rimossa dal fegato per unità di tempo aumentava nei gruppi obesi rispetto al gruppo magro.Gli autori hanno concluso che l'iperinsulinemia dopo glucosio nei gruppi obesi

dipendeva soprattutto da una maggiore secrezione insulinica, non da una diminuzione dell'estrazione totale epatica o extraepatica. Il fegato mostrava però una capacità di estrazione saturabile: quando l'arrivo di insulina aumentava molto, l'estrazione totale tendeva a raggiungere un plateau. Questo dato non nega che la clearance influenzi l'insulina circolante; chiarisce invece che bisogna distinguere la frazione estratta dalla quantità assoluta rimossa e separare digiuno e fase postprandiale [4].Questa evidenza è direttamente pertinente alla narrazione del libro perché definisce il limite della formula semplificata "insulina alta uguale clearance bassa". Il contributo relativo di secrezione e rimozione dell'ormone cambia con l'adiposità, con il carico di glucosio e con il parametro di clearance considerato. Non sono state individuate ulteriori evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio analizzato dalle pubblicazioni indipendenti e riassume il livello al quale ciascuna evidenza contribuisce alla narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Osservazionale fisiologico con analisi multivariata	470 adulti ispano-americani	Minore clearance metabolica associata indipendentemente a maggiore insulina a digiuno; associazione standardizzata più forte tra le variabili riportate.	conferma diretta	moderata
[1]	Analisi fisiologica multicohort con modellizzazione	Nove studi con infusioni di glucosio e insulina; fino a 2.067 partecipanti	La sensibilità insulinica era il principale determinante della clearance standardizzata; la clearance diminuiva con insulino-resistenza e disfunzione beta-cellulare.	conferma diretta	moderata
[2]	Studio sperimentale prima-dopo	10 uomini sani sottoposti ad aumento ponderale controllato	Dopo aumento di peso, la minore clearance contribuiva più della secrezione all'iperinsulinemia basale e spiegava l'aumento insulinico stimolato.	conferma diretta	moderata

[3]	Studio sperimentale animale	12 cani giovani sani	L’estrazione epatica di primo passaggio variava ampiamente ed era associata a minore insulina a digiuno quando più elevata.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[4]	Studio clinico fisiologico trasversale	60 adulti magri, obesi e obesi con steatosi e prediabete	Dopo glucosio, l’iperinsulinemia era attribuita soprattutto a maggiore secrezione; l’estrazione totale non diminuiva, pur riducendosi quella frazionale.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro che l’insulina a digiuno è un indicatore fisiologicamente composito. Nel campione esaminato, una minore clearance metabolica era associata a valori insulinici più elevati in modo indipendente dalla sensibilità insulinica, dall’adiposità e dalla glicemia basale. Questo rende improprio interpretare un singolo valore di insulina come misura esclusiva della secrezione pancreatica o dell’insulino-resistenza.Le evidenze indipendenti confermano moderatamente questa interpretazione e mostrano che la clearance può cambiare anche in fasi iniziali dell’aumento di peso. Tuttavia, il contributo di secrezione e clearance varia secondo popolazione, stato metabolico e fase della giornata. L’uso clinico dell’insulina a digiuno richiede quindi contesto e non può sostituire una valutazione metabolica completa.

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] **New Insights on the Interactions Between Insulin Clearance and the Main Glucose Homeostasis Mechanisms**
Bizzotto et al., 2021
Diabetes Care
DOI: https://doi.org/10.2337/dc21-0545

[2] **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

[3] **Variability of Directly Measured First-Pass Hepatic Insulin Extraction and Its Association With Insulin Sensitivity and Plasma Insulin**
Asare-Bediako et al., 2018
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db17-1520

[4] **Influence of adiposity, insulin resistance, and intrahepatic triglyceride content on insulin kinetics**
Smith et al., 2020
Journal of Clinical Investigation
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI136756