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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Iperinsulinemia e insulino-resistenza epatica nei topi con delezione epatica di Ceacam1

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato topi maschi con eliminazione selettiva nel fegato del gene *Ceacam1*, coinvolto nella rimozione dell'insulina dal sangue. I ricercatori hanno osservato prima una ridotta clearance epatica dell'insulina e iperinsulinemia, e solo successivamente insulino-resistenza epatica e steatoepatite. Il risultato sostiene una sequenza temporale nella quale l'alterata eliminazione dell'ormone può precedere altre alterazioni metaboliche.Nel paragrafo 3.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui una ridotta clearance insulinica può collocarsi all'inizio della cascata che porta all'iperinsulinemia e, in alcuni contesti, alla successiva insulino-resistenza. Studi indipendenti nell'uomo mostrano che la clearance ridotta contribuisce all'iperinsulinemia durante il lieve aumento di peso, è associata a un rischio metabolico futuro e può peggiorare con l'insulino-resistenza. Tuttavia, altri dati indicano che in alcune persone con obesità l'aumento della secrezione pancreatica può prevalere sulla riduzione della clearance. La conferma è quindi meccanicistica e moderata, non una dimostrazione causale completa nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24437879

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 se la perdita di CEACAM1 nel fegato possa alterare l'eliminazione dell'insulina e avviare, nel tempo, l'insulino-resistenza. CEACAM1 è una proteina che partecipa alla cattura e alla degradazione dell'insulina da parte delle cellule epatiche. Poiché il fegato è il principale organo che rimuove l'insulina subito dopo la sua secrezione dal pancreas, un suo rallentamento può aumentare la quantità dell'ormone che raggiunge il circolo generale.La pertinenza con il paragrafo del libro è precisa: la pubblicazione non viene usata per dimostrare che ogni caso di iperinsulinemia umana dipenda dalla clearance, ma per documentare sperimentalmente una possibile sequenza. Nel modello animale, il difetto di eliminazione epatica dell'insulina e l'iperinsulinemia erano osservabili prima dell'insulino-resistenza epatica, dell'obesità viscerale e dell'aumento della lipolisi, cioè della liberazione di acidi grassi dal tessuto adiposo.Lo studio può quindi mostrare un rapporto temporale e causale all'interno di uno specifico modello murino geneticamente modificato. Non può stabilire che la stessa sequenza avvenga necessariamente nelle persone, né quantificare quanto spesso una ridotta clearance sia la causa iniziale dell'insulino-resistenza nella popolazione generale.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

I ricercatori hanno generato topi maschi C57BL/6J con delezione di *Ceacam1* limitata al fegato, indicati come AlbCre+Cc1fl/fl, e li hanno confrontati con controlli della stessa cucciolata. Gli animali sono stati caratterizzati tra 2 e 9 mesi di età.La sensibilità all'insulina è stata valutata con il clamp iperinsulinemico-euglicemico, una tecnica nella quale si infonde insulina mantenendo stabile la glicemia: se serve meno glucosio per mantenere stabile la glicemia, ciò indica una minore risposta all'insulina. Sono state inoltre usate calorimetria indiretta, per stimare consumo energetico e attività metabolica, e prove di alimentazione appaiata, nelle quali i controlli ricevono la stessa quantità di cibo dei topi con mutazione.Il materiale disponibile è il solo abstract. La numerosità per ciascun gruppo, i criteri di inclusione ed esclusione degli animali, i dettagli completi dei protocolli sperimentali, i valori delle singole misurazioni, le analisi statistiche e i valori P non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

A 2 mesi di età, i topi con perdita epatica di CEACAM1 mostravano una ridotta clearance dell'insulina e iperinsulinemia. In termini semplici, il fegato rimuoveva meno efficacemente l'ormone dal sangue e l'insulina rimaneva elevata in circolo. In questa fase iniziale, secondo l'abstract, non erano ancora presenti obesità viscerale, steatosi, aumento della lipolisi o insulino-resistenza sistemica.Solo intorno ai 7 mesi comparivano insulino-resistenza epatica, valutata mediante clamp iperinsulinemico-euglicemico, e steatoepatite. Nello stesso periodo si sviluppavano obesità viscerale, maggiore assunzione di cibo e aumento della leptina. La leptina è un ormone che contribuisce al controllo della fame; nei topi mutanti la risposta ipotalamica alla leptina era attenuata, valutata attraverso una minore fosforilazione di STAT3, una proteina che trasmette il segnale della leptina nelle cellule nervose.Gli autori riferiscono inoltre che l'iperinsulinemia era associata a insulino-resistenza nell'ipotalamo, la regione cerebrale che regola fame e dispendio energetico. Questa alterazione, insieme alla ridotta risposta alla leptina, contribuiva a maggiore alimentazione e minore attività fisica. Gli esperimenti di alimentazione appaiata indicavano che l'iperfagia contribuiva poi all'insulino-resistenza sistemica osservata a 8-9 mesi, compresa una minore risposta all'insulina nel tessuto adiposo bianco e una maggiore lipolisi.Il risultato centrale per il paragrafo del libro è dunque la direzione temporale osservata: riduzione della clearance epatica dell'insulina e iperinsulinemia sono comparse prima dell'insulino-resistenza epatica e prima dell'aumento della lipolisi. I valori quantitativi delle differenze e la relativa significatività statistica non sono riportati nel materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che l'insulino-resistenza non deve essere considerata soltanto come la condizione che induce il pancreas a produrre più insulina. In questo modello, un fegato che elimina meno insulina aumenta anzitutto l'esposizione cronica dei tessuti all'ormone. In seguito compare una minore risposta

epatica all'insulina.Il segmento della catena documentato direttamente è: perdita della funzione epatica di CEACAM1 minore clearance epatica dell'insulina iperinsulinemia precoce successiva insulino-resistenza epatica. Gli esperimenti di alimentazione appaiata rafforzano l'interpretazione secondo cui la lipolisi non fosse l'evento iniziale, perché l'alterazione epatica emergeva prima dell'aumento della lipolisi.L'interpretazione causale è forte nel contesto del modello genetico impiegato, ma non equivale a una prova che CEACAM1 sia il determinante principale dell'iperinsulinemia in tutte le persone. La delezione completa e selettiva di un gene nel fegato è una condizione sperimentale molto più netta delle variazioni metaboliche abitualmente osservate nell'uomo. Inoltre, poiché il materiale disponibile riporta solo l'abstract, alcuni dettagli essenziali per giudicare ampiezza e precisione degli effetti non sono disponibili.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma riguarda il fatto che la riduzione della clearance possa contribuire all'iperinsulinemia fin dalle fasi iniziali dell'aumento ponderale. In uno studio sperimentale condotto su 10 uomini sani, un incremento intenzionale di 2 punti di indice di massa corporea in circa quattro mesi e mezzo ha aumentato insulina, peptide C e glicemia basali. Le stime dei ricercatori indicavano che la riduzione della clearance contribuiva più dell'aumento della secrezione all'iperinsulinemia a digiuno; dopo pasto, glucosio orale e stimolazione endovenosa, l'innalzamento dell'insulina era attribuito alla minore clearance, mentre peptide C e glicemia non differivano. È una conferma umana del passaggio clearance ridotta maggiore insulina circolante, ma il campione era molto piccolo e lo studio non dimostrava che la clearance ridotta causasse da sola l'insulino-resistenza [1].Un secondo studio ha esaminato 460 partecipanti in una coorte e 81 in una seconda coorte sottoposta anche a clamp iperinsulinemico-euglicemico. Negli adulti con obesità senza diabete, la clearance dell'insulina era ridotta in tutti i partecipanti obesi e diminuiva ulteriormente con l'aumentare dell'insulino-resistenza. Nelle fasi iniziali del peggioramento metabolico, la secrezione insulinica risultava sostanzialmente invariata secondo gli autori. Questi dati sono coerenti con la narrazione del libro, perché mostrano che l'eliminazione dell'insulina può contribuire all'iperinsulinemia senza richiedere necessariamente un incremento iniziale della secrezione. Trattandosi però di un'analisi osservazionale trasversale, la temporalità proposta non può essere considerata dimostrata [2].Una terza evidenza proviene da 1.116 adulti ispanici e afroamericani senza diabete seguiti per circa cinque anni. In 71 partecipanti, pari al 6,4%, è comparso diabete di tipo 2. Una minore velocità di clearance metabolica dell'insulina al basale era associata a una maggiore probabilità di diabete incidente, con odds ratio 2,01 per ogni riduzione di una deviazione standard della clearance dopo aggiustamento per più fattori metabolici e per la secrezione insulinica; l'intervallo di confidenza al 95% era 1,30-3,10 e il valore P era 0,0064. Questo dato non dimostra il meccanismo epatico osservato nei topi, ma indica che una clearance più bassa può precedere un esito metabolico sfavorevole nell'uomo [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'analisi condotta in 92 persone senza diabete mostra che il contributo relativo di secrezione e clearance cambia in base al contesto. Le persone con obesità ma conservata sensibilità insulinica avevano una maggiore area sotto la curva dell'insulina e una maggiore secrezione insulinica rispetto alle persone sovrappeso sensibili all'insulina, mentre la clearance era simile. La diminuzione della clearance compariva invece nel sottogruppo con obesità e insulino-resistenza, nel quale erano aumentate sia l'insulina sia la secrezione e ridotta la clearance [4].Questo risultato non nega la sequenza sperimentale osservata nei topi, ma ne limita la generalizzabilità: nell'uomo l'iperinsulinemia associata all'obesità non deriva sempre principalmente da una ridotta clearance. In alcuni individui può essere sostenuta soprattutto da una maggiore secrezione pancreatica, mentre in altri la ridotta eliminazione dell'insulina diventa più rilevante quando è già presente insulino-resistenza. 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 il modello sperimentale originale dalle verifiche indipendenti nell'uomo e dall'evidenza che delimita il contesto della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, intervento genetico	Topi maschi con delezione epatica di Ceacam1	Ridotta clearance e iperinsulinemia a 2 mesi; insulino-resistenza epatica successiva, prima della lipolisi aumentata.	conferma diretta	moderata
[1]	Intervento sperimentale sull'uomo	10 uomini sani con aumento ponderale intenzionale	La clearance ridotta ha contribuito all'aumento dell'insulina, soprattutto dopo stimolo alimentare o glucidico.	conferma diretta	moderata
[2]	Osservazionale trasversale	541 adulti in due coorti, inclusi partecipanti obesi senza diabete	La clearance era ridotta nell'obesità e diminuiva ulteriormente con maggiore insulino-resistenza.	conferma indiretta	moderata
[3]	Osservazionale prospettico	1.116 adulti ispanici e afroamericani senza diabete	Una clearance metabolica minore era associata a maggiore probabilità di diabete incidente a cinque anni.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[4]	Osservazionale trasversale	92 adulti senza diabete, con sovrappeso o obesità	Nell'obesità sensibile all'insulina aumentava la secrezione senza riduzione della clearance; la clearance diminuiva con insulino-resistenza.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente, nel proprio modello murino, che un difetto della clearance epatica dell'insulina possa precedere l'iperinsulinemia e la successiva insulino-resistenza epatica, senza che l'aumento della lipolisi sia l'evento iniziale. Le evidenze indipendenti nell'uomo confermano che la clearance contribuisce in modo importante ai livelli di insulina e può precedere esiti metabolici sfavorevoli.La conclusione più prudente è che la ridotta clearance insulinica rappresenti un possibile regolatore iniziale dell'iperinsulinemia in alcuni contesti, non una spiegazione unica. Il contributo relativo di clearance e secrezione pancreatica cambia con obesità, sensibilità insulinica, distribuzione del grasso e fase della malattia. La causalità completa nell'uomo richiede ulteriori studi longitudinali con misurazioni dirette e ripetute della clearance epatica.

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. 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] **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