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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Ipotesi: ruolo della ridotta clearance epatica dell'insulina nella patogenesi del diabete di tipo 2 - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata è un articolo di ipotesi che propone un possibile cambiamento nella sequenza con cui si sviluppa il diabete di tipo 2. Gli autori suggeriscono che, in alcune persone predisposte, il fegato possa eliminare meno insulina del normale; di conseguenza, una quantità maggiore dell'ormone raggiungerebbe muscoli e tessuto adiposo. L'iperinsulinemia persistente potrebbe poi peggiorare l'insulino-resistenza e aumentare il carico funzionale delle cellule beta pancreatiche.Questa proposta contribuisce ai paragrafi sulla clearance insulinica, sull'iperinsulinemia e sull'insulino-resistenza de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi. Le evidenze indipendenti confermano che la clearance influenza in modo rilevante l'insulina circolante e che una clearance più bassa può precedere un maggiore rischio di diabete. Rimane tuttavia aperta la questione causale: altri studi interpretano la riduzione della clearance soprattutto come adattamento compensatorio all'insulino-resistenza già presente.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306141

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 una ridotta clearance epatica dell'insulina, cioè una minore capacità del fegato di rimuovere l'ormone durante il primo passaggio dal pancreas alla circolazione generale, possa essere un evento iniziale nella patogenesi del diabete di tipo 2. L'ipotesi valutata è quindi diversa dal modello più tradizionale, nel quale l'insulino-resistenza viene prima e la riduzione della clearance rappresenta soprattutto una risposta compensatoria.Il motivo della pertinenza con i paragrafi del libro è preciso: la pubblicazione sostiene il segmento della catena secondo cui una minore eliminazione epatica dell'insulina può aumentare l'insulina presente nel sangue senza richiedere un aumento proporzionale della secrezione pancreatica. In termini semplici, il livello di insulina dipende sia da quanto ormone esce dal pancreas sia da quanto rapidamente viene rimosso.Lo studio analizzato non è una sperimentazione clinica né una coorte prospettica. È un articolo di ipotesi fondato su dati già disponibili, inclusa l'ampia variabilità individuale della quota di insulina rimossa dal fegato e osservazioni secondo cui la clearance è inferiore in alcune popolazioni. Può quindi formulare una spiegazione fisiopatologica coerente, ma non dimostrare da solo che la ridotta clearance causi il diabete nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile contiene soltanto l'abstract della pubblicazione. Da questo risulta che si tratta di un articolo di ipotesi, non di un nuovo studio sperimentale con partecipanti reclutati dagli autori.Non sono riportati nel materiale disponibile una numerosità complessiva, criteri di inclusione o esclusione, periodo di raccolta dei dati, gruppo di controllo, interventi, follow-up, tecniche di laboratorio, endpoint predefiniti o analisi statistiche originali. Non sono quindi disponibili elementi per valutare il rischio di bias di selezione o la precisione di eventuali stime prodotte dagli autori.L'abstract riporta tuttavia alcuni dati di contesto usati per costruire l'ipotesi: la frazione di insulina eliminata dal fegato può variare approssimativamente dal 20% all'80% tra individui; inoltre, viene riferita una clearance epatica inferiore del 67% negli afroamericani rispetto agli euroamericani e una clearance più bassa anche in bambini afroamericani tra 7 e 13 anni. Le caratteristiche dettagliate degli studi da cui provengono questi dati non sono riportate nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il principale risultato dell'articolo è concettuale. Gli autori propongono che una ridotta eliminazione dell'insulina da parte del fegato aumenti l'insulina che raggiunge la circolazione sistemica. Questa condizione è definita iperinsulinemia periferica: significa che muscoli, tessuto adiposo e altri organi restano esposti a concentrazioni più alte di insulina.Secondo l'ipotesi, l'esposizione cronica ad elevate concentrazioni dell'ormone può peggiorare l'insulino-resistenza, cioè ridurre progressivamente la risposta dei tessuti all'insulina. Per mantenere il controllo della glicemia, le cellule beta pancreatiche dovrebbero allora lavorare di più; nel tempo questo sovraccarico potrebbe contribuire alla loro perdita funzionale e alla comparsa del diabete di tipo 2.L'abstract indica che la frazione di insulina rimossa dal fegato varia dal 20% all'80% e che la clearance epatica sarebbe inferiore del 67% negli afroamericani rispetto agli euroamericani. Questi dati mostrano che l'eliminazione dell'insulina non è un parametro fisso e può contribuire in misura importante ai livelli circolanti dell'ormone. Tuttavia, nell'articolo disponibile non sono riportati i campioni, gli intervalli di confidenza, i valori P o le modalità con cui sono stati ottenuti tali confronti.Il risultato direttamente pertinente al libro è dunque il seguente: una minore clearance può aumentare l'insulina circolante anche senza dimostrare un incremento proporzionale della secrezione pancreatica. L'ulteriore passaggio, dalla maggiore esposizione all'insulina allo sviluppo dell'insulino-resistenza e del diabete, viene presentato come una plausibile ipotesi fisiopatologica e non come una prova causale diretta fornita da questa pubblicazione.

5. INTERPRETAZIONE

Per il lettore, il punto essenziale è che un valore alto di insulina nel sangue non equivale automaticamente a un pancreas che produce troppo ormone. Può anche significare che il fegato, e in parte altri organi, lo stanno eliminando più lentamente. La clearance insulinica è quindi un regolatore della quantità di

insulina che raggiunge i tessuti.La catena proposta è biologicamente coerente: minore estrazione epatica dell'insulina maggiore insulina periferica possibile riduzione della risposta dei tessuti all'ormone maggiore richiesta funzionale alle cellule beta. Il segmento documentato direttamente dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è soprattutto quello iniziale, dalla ridotta clearance alla maggiore disponibilità sistemica di insulina.La forza dell'interpretazione è limitata dal disegno dell'articolo. Un'ipotesi può integrare osservazioni sperimentali, cliniche e fisiologiche, ma non stabilisce l'ordine temporale degli eventi in singole persone e non esclude spiegazioni alternative. Per esempio, obesità viscerale, accumulo di grasso nel fegato, aumento degli acidi grassi liberi e insulino-resistenza già presenti possono contemporaneamente ridurre la clearance e aumentare l'insulina circolante.Di conseguenza, la pubblicazione non dimostra che ogni caso di diabete di tipo 2 inizi con una ridotta clearance epatica. Sostiene invece in modo plausibile che questo processo può essere uno dei determinanti dell'iperinsulinemia e, in alcuni contesti, un possibile fattore precoce della progressione metabolica.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma riguarda il significato dei livelli di insulina a digiuno. In uno studio osservazionale su 470 adulti messicano-americani, la clearance metabolica dell'insulina è risultata il fattore indipendente più fortemente associato alle concentrazioni di insulina a digiuno. Un aumento della clearance era associato ad una riduzione dell'insulina a digiuno, mentre una minore clearance era associata a livelli più elevati. Il coefficiente standardizzato per la clearance è stato −0,35, con P <0,0001, superiore in valore assoluto a quello della sensibilità insulinica. Questo risultato conferma direttamente il passaggio del libro secondo cui l'insulinemia dipende non solo dalla secrezione pancreatica ma anche dalla velocità di eliminazione dell'ormone. Essendo uno studio trasversale, non stabilisce quale fenomeno venga prima. [1]Un'evidenza più vicina alla sequenza temporale proposta proviene da una coorte di 570 adulti nativi americani senza diabete al basale. Tra i 448 partecipanti osservati per una mediana di 7,9 anni, si sono verificati 146 nuovi casi di diabete, pari al 32%. Una maggiore clearance metabolica dell'insulina era associata a un minore rischio di sviluppare diabete: per ogni aumento di una deviazione standard della clearance, l'hazard ratio, o HR, era 0,77; ciò corrisponde a una riduzione relativa del 23% nella velocità di comparsa dell'evento. L'intervallo di confidenza al 95% era 0,61-0,98 e il valore P era 0,03, dopo correzione per adiposità, secrezione insulinica, sensibilità all'insulina e altri fattori. Il dato sostiene l'idea che una clearance più bassa possa precedere un maggiore rischio di diabete, ma resta un'associazione osservazionale e non una prova di causalità. [2]Nel complesso, queste due ricerche indipendenti costruiscono una catena convergente: la clearance contribuisce ai livelli di insulina circolante e una clearance più bassa, almeno in una coorte specifica, è associata ad una maggiore probabilità di diabete futuro. Esse confermano quindi i passaggi principali della narrazione del libro, pur senza dimostrare che la riduzione della clearance sia l'evento iniziale in tutte le popolazioni.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'importante interpretazione alternativa emerge da uno studio fisiologico condotto su 368 adulti con normale tolleranza al glucosio, ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2. La clearance metabolica dell'insulina durante clamp
euglicemico-iperinsulinemico, un test che misura la risposta dell'organismo a quantità controllate di insulina, era più bassa nei soggetti obesi e risultava inversamente associata all'insulino-resistenza, con r = −0,52 e P <0,0001. Gli autori hanno interpretato questa riduzione soprattutto come un adattamento che aiuta a mantenere temporaneamente una quantità di insulina sufficiente quando i tessuti rispondono meno all'ormone. [3]Nello stesso studio, dopo un carico orale di glucosio, la clearance diminuiva rapidamente nei partecipanti senza diabete o con ridotta tolleranza al glucosio, mentre questa risposta era ridotta nelle persone con diabete di tipo 2. Questa osservazione indica che la diminuzione della clearance può anche avere una funzione fisiologica compensatoria e non rappresenta necessariamente un difetto iniziale.L'evidenza discordante non nega che una clearance bassa possa contribuire all'iperinsulinemia. Riduce però la certezza sulla direzione causale universale proposta dall'ipotesi: in alcuni contesti la

ridotta clearance può precedere o favorire l'insulino-resistenza, mentre in altri può essere soprattutto una risposta adattativa a insulino-resistenza, obesità o modificazioni della secrezione insulinica.

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 la narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Articolo di ipotesi	Sintesi di dati precedenti; nessun nuovo campione riportato nel materiale disponibile	Propone che una ridotta clearance epatica aumenti l'insulina periferica e possa contribuire a insulino-resistenza e diabete tipo 2	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Osservazionale trasversale	470 adulti messicano-americani	Una minore clearance metabolica era associata a una maggiore insulina a digiuno; la clearance era il determinante indipendente più forte	conferma diretta	moderata
[2]	Osservazionale prospettico	570 adulti nativi americani senza diabete; 448 seguiti per mediana di 7,9 anni	Una maggiore clearance era associata a un minore rischio di diabete incidente, HR 0,77 per una deviazione standard	conferma indiretta	moderata
[3]	Osservazionale fisiologico trasversale	368 adulti con normale tolleranza al glucosio, ridotta tolleranza o diabete tipo 2	La clearance era ridotta negli stati di insulino-resistenza e gli autori la interpretavano soprattutto come compenso metabolico	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene una lettura fisiologicamente fondata dell'iperinsulinemia: l'insulina circolante non misura soltanto quanto ormone viene secreto dal pancreas, ma anche quanto rapidamente viene eliminato, soprattutto dal fegato. Questo passaggio è moderatamente sostenuto da studi indipendenti sull'uomo.

Le prove disponibili indicano che una clearance più bassa è associata a livelli più elevati di insulina e, in una coorte prospettica, ad un maggiore rischio di diabete di tipo 2. Non permettono però di concludere che la ridotta clearance sia universalmente la causa iniziale dell'insulino-resistenza. Il modello proposto è plausibile e rilevante, ma richiede ulteriori validazioni longitudinali e sperimentali in popolazioni diverse.

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] **Fasting insulin reflects heterogeneous physiological processes: role of insulin clearance**
Goodarzi et al., 2011
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00013.2011

[2] **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

[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