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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Clearance insulinica compromessa come causa piuttosto che conseguenza dell'insulino-resistenza - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata esamina l'ipotesi secondo cui una ridotta clearance dell'insulina, cioè la minore capacità dell'organismo e soprattutto del fegato di rimuovere l'ormone dal sangue, possa essere un evento iniziale dell'insulino-resistenza. Non presenta un nuovo esperimento clinico, ma integra dati precedenti sull'uomo e su modelli animali per proporre una sequenza: minore eliminazione dell'insulina, iperinsulinemia persistente e successiva riduzione della risposta dei tessuti all'ormone.Il richiamo nella "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda precisamente questa possibile inversione del paradigma tradizionale, nel quale la minore clearance era considerata soltanto una compensazione dell'insulino-resistenza. Una coorte prospettica in adulti nativi americani associa una minore clearance a un maggiore rischio futuro di diabete di tipo 2; esperimenti mirati nei topi mostrano inoltre una sequenza temporale compatibile con un ruolo causale. Tuttavia, uno studio più antico in persone con diabete già manifesto ha rilevato una clearance maggiore, indicando che il fenomeno può dipendere dallo stadio della malattia. Nel complesso, la narrazione è sostenuta in modo moderato, con causalità dimostrata soprattutto nel modello animale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24305640

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 è se la clearance dell'insulina ridotta possa essere una causa, e non soltanto una conseguenza, dell'insulino-resistenza. La clearance insulinica indica la velocità con cui l'insulina viene rimossa dal circolo sanguigno dopo la secrezione pancreatica; il fegato è il principale organo coinvolto nel primo passaggio dell'ormone dalla vena porta alla circolazione generale.La pubblicazione è pertinente al paragrafo 3.3 del libro perché affronta il passaggio centrale della sua narrazione: una ridotta eliminazione epatica dell'insulina può aumentare stabilmente l'esposizione di muscolo, fegato e tessuto adiposo all'ormone. Gli autori propongono che questa iperinsulinemia cronica possa favorire una risposta insulinica meno efficace, con ridotta utilizzazione del glucosio e persistente accumulo di lipidi.Si tratta però di un articolo di ipotesi e sintesi interpretativa, non di uno studio sperimentale originale con una nuova coorte o un nuovo intervento. Può quindi organizzare in modo biologicamente plausibile risultati precedenti, ma non dimostrare da solo che la ridotta clearance causi l'insulino-resistenza nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione analizzata non descrive un protocollo sperimentale proprio, non arruola partecipanti e non assegna trattamenti. Gli autori discutono studi precedenti condotti con clamp iperinsulinemico-euglicemico, una procedura che permette di misurare in condizioni controllate sia la sensibilità all'insulina sia la clearance metabolica dell'ormone.Il testo richiama osservazioni in uomini giapponesi non obesi, modelli murini con alterazioni di *Slc30A8* o di CEACAM1 e dati genetici sull'ereditarietà della clearance. CEACAM1 è una proteina che facilita l'ingresso dell'insulina nelle cellule del fegato e contribuisce alla sua rimozione. Tuttavia, per gran parte degli studi richiamati non sono riportati nel materiale disponibile numerosità, criteri di selezione, periodi di osservazione, valori quantitativi completi o analisi statistiche dettagliate.La struttura dell'articolo è quindi argomentativa. La sua ipotesi fisiopatologica è che una clearance ridotta aumenti l'insulina circolante; l'iperinsulinemia persistente ridurrebbe soprattutto i segnali che dipendono dalla proteina IRS-2, una componente della trasmissione del segnale insulinico, mentre lascerebbe relativamente più conservati alcuni segnali collegati alla sintesi di grassi.

4. RISULTATI

La pubblicazione non genera risultati nuovi in senso sperimentale. Il suo risultato principale è una reinterpretazione della letteratura disponibile: nelle persone metabolicamente sane possono esistere differenze nella clearance dell'insulina e una clearance più bassa può accompagnarsi a minore sensibilità insulinica del muscolo. Gli autori sottolineano che tale associazione è compatibile sia con una risposta compensatoria sia con l'ipotesi opposta, cioè che la clearance ridotta preceda almeno una parte dell'insulino-resistenza.Il testo propone un possibile meccanismo. Se il fegato rimuove meno insulina, la concentrazione dell'ormone nel sangue aumenta. Un'esposizione prolungata a concentrazioni elevate potrebbe attenuare alcuni effetti dell'insulina, in particolare il trasporto del glucosio nel muscolo e la soppressione della produzione di glucosio da parte del fegato. Nello stesso tempo, la sintesi e il deposito di lipidi potrebbero restare relativamente attivi. Questo quadro viene definito insulino-resistenza selettiva.Gli autori citano inoltre modelli murini nei quali la riduzione della funzione di CEACAM1 è stata accompagnata da minore clearance, iperinsulinemia e insulino-resistenza. Tuttavia, nel materiale disponibile non sono riportati per la pubblicazione analizzata valori assoluti, intervalli di confidenza, valori di probabilità o una metanalisi quantitativa. La conclusione proposta resta quindi un'ipotesi supportata da dati eterogenei, non una prova clinica definitiva.

5. INTERPRETAZIONE

In termini semplici, la pubblicazione invita a non leggere un valore elevato di insulina nel sangue come prova automatica di una maggiore secrezione da parte del pancreas. La concentrazione circolante dipende infatti da due processi: quanta insulina viene prodotta e quanta viene eliminata. Una ridotta clearance può aumentare l'insulina nel sangue anche senza un aumento proporzionale della secrezione pancreatica.Il segmento della catena documentato più direttamente dalla pubblicazione è: ridotta clearance dell'insulina

iperinsulinemia persistente possibile insulino-resistenza selettiva. L'ipotesi è biologicamente coerente con il ruolo del fegato e con modelli sperimentali che modificano CEACAM1. Non dimostra però che tutte le persone con insulino-resistenza abbiano iniziato il processo da una ridotta clearance, né che l'obesità perda importanza come fattore causale.La pubblicazione analizzata è stata quindi inserita nel paragrafo del libro per sostenere il cambiamento di prospettiva: la minore eliminazione dell'insulina può essere un elemento patogenetico iniziale in una parte dei casi. La successiva letteratura indipendente permette di valutare quanto questa ipotesi sia sostenuta nell'uomo e nei modelli animali.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La conferma più rilevante nell'uomo proviene da una coorte longitudinale di 570 adulti nativi americani senza diabete all'arruolamento. La clearance metabolica dell'insulina e la sensibilità insulinica sono state misurate con clamp
iperinsulinemico-euglicemico. Tra i 448 partecipanti seguiti per una mediana di 7,9 anni, 146 hanno sviluppato diabete. Una clearance più elevata era associata a una minore probabilità di sviluppare diabete: hazard ratio o HR pari a 0,77 per una deviazione standard in più della clearance, intervallo di confidenza al 95% da 0,61 a 0,98; P = 0,03. Pertanto, nella direzione opposta, una clearance più bassa era associata a un maggiore rischio futuro di diabete, anche dopo aggiustamento per adiposità, secrezione insulinica e sensibilità insulinica [1]. Questo studio conferma il passaggio prognostico della narrazione del libro, ma essendo osservazionale non prova che la minore clearance sia la causa dell'evento.Un passaggio causale è stato studiato in topi con delezione selettiva nel fegato del gene *Ceacam1*. Rispetto ai controlli, gli animali mutanti hanno mostrato già a due mesi minore clearance e iperinsulinemia; in seguito hanno sviluppato insulino-resistenza epatica, misurata con clamp, e steatoepatite. Gli esperimenti di alimentazione controllata hanno inoltre distinto la fase iniziale della minore clearance dalla successiva iperfagia, cioè dall'aumento dell'assunzione di cibo [2]. Questa sequenza sperimentale sostiene il modello ridotta clearance iperinsulinemia insulino-resistenza, ma resta una prova nel topo e non una dimostrazione diretta nell'uomo.Le due evidenze sono complementari. Lo studio umano mostra che una clearance più bassa precede statisticamente un maggiore rischio di diabete in una popolazione definita; il modello murino mostra che una modifica epatica mirata può precedere l'insulino-resistenza. Insieme, sostengono la plausibilità della direzione proposta dalla pubblicazione analizzata, pur senza rendere universale il meccanismo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esiste un'evidenza direttamente pertinente che richiede prudenza. In un piccolo studio trasversale, dieci persone Pima con diabete di tipo 2 già presente hanno avuto una clearance metabolica dell'insulina maggiore rispetto a otto controlli non diabetici con obesità comparabile: 436 ± 22 contro 325 ± 24 ml/m²/min, P < 0,005. Anche l'estrazione dell'insulina secreta dopo glucosio orale è risultata maggiore nel gruppo con diabete, 88,9 ± 2,5% contro 72,0 ± 2,8%, P < 0,001 [3].Questo risultato non smentisce necessariamente la possibilità che una clearance ridotta contribuisca alle fasi iniziali in altre persone. Lo studio confrontava infatti soggetti con diabete già diagnosticato e un gruppo molto piccolo, mentre la coorte più recente valutava persone inizialmente senza diabete e seguiva l'incidenza della malattia. Mostra però che la clearance non ha una direzione unica in tutti gli stadi clinici: nel diabete manifesto, la ridotta secrezione pancreatica, le modificazioni epatiche e altri adattamenti possono modificare il quadro.Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti che confutino, in modo sperimentale nell'uomo prima dell'insorgenza del diabete, l'intera sequenza proposta; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue l'ipotesi formulata nello studio originale dalle conferme indipendenti e dall'evidenza che ne delimita la generalizzabilità.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Articolo di ipotesi e sintesi narrativa	Letteratura umana e animale precedentemente pubblicata	Propone che una clearance ridotta possa precedere iperinsulinemia e insulino-resistenza selettiva.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Osservazionale prospettico	570 adulti nativi americani senza diabete; 448 seguiti	Una clearance più bassa era associata a maggiore incidenza futura di diabete di tipo 2.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale sperimentale	Topi maschi con delezione epatica di Ceacam1 e controlli	Minore clearance e iperinsulinemia hanno preceduto insulino-resistenza epatica.	conferma diretta	moderata
[3]	Osservazionale trasversale	10 persone Pima con diabete di tipo 2 e 8 controlli con obesità comparabile	Nel diabete già manifesto, la clearance era maggiore nel gruppo con diabete.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente l'ipotesi che la clearance dell'insulina sia un regolatore attivo dell'iperinsulinemia e non un semplice meccanismo di eliminazione. La narrazione è moderatamente sostenuta da una coorte prospettica nell'uomo e da un modello animale nel quale la sequenza temporale è stata sperimentalmente manipolata.Le prove non consentono però di concludere che una clearance ridotta sia la causa iniziale dell'insulino-resistenza in tutte le persone o in ogni forma di diabete di tipo 2. I risultati divergenti nel diabete già manifesto suggeriscono che la clearance può cambiare con lo stadio della malattia. Il meccanismo resta promettente, ma richiede validazione in coorti diverse e con misure ripetute nel tempo.

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] **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