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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Compromissione della clearance insulinica come regolatore iniziale dell'iperinsulinemia associata all'obesità: nuove indicazioni sul meccanismo sottostante basate sui profili degli acidi biliari sierici - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'iperinsulinemia, cioè una concentrazione elevata di insulina nel sangue, nell'obesità dipenda soprattutto da una maggiore secrezione pancreatica o da una minore eliminazione dell'ormone. In due coorti per un totale di 541 partecipanti, gli autori hanno osservato una clearance insulinica ridotta in tutti i soggetti con obesità. Nei primi livelli di insulino-resistenza, la secrezione insulinica non risultava aumentata.Questo dato contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui l'aumento dell'insulina circolante non richiede necessariamente una maggiore produzione pancreatica, ma può dipendere dalla riduzione della clearance. Studi indipendenti sull'uomo confermano che la clearance ridotta può precedere un incremento rilevabile della secrezione in alcuni soggetti con obesità e insulino-resistenza. Altri studi, tuttavia, mostrano che nell'obesità insulino-sensibile l'aumento della secrezione può avere un ruolo prevalente. La narrazione è quindi moderatamente sostenuta, ma non dimostra una sequenza causale universale.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 16, 2026
Updated: November 16, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24293910

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 l'iperinsulinemia associata all'obesità derivi inizialmente soprattutto da una maggiore produzione di insulina da parte delle cellule b pancreatiche oppure da una minore clearance insulinica, cioè dalla ridotta velocità con cui l'ormone viene rimosso dal sangue. Gli autori hanno inoltre esplorato l'associazione tra clearance e acidi biliari circolanti, molecole prodotte dal fegato che partecipano alla digestione e svolgono anche funzioni di segnalazione metabolica.La pubblicazione è pertinente al paragrafo 3.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché esamina direttamente i due determinanti dell'insulinemia: secrezione e clearance. Il passaggio specificamente sostenuto è che, nelle fasi iniziali dell'insulino-resistenza nell'obesità senza diabete, l'aumento dell'insulina nel sangue può comparire anche senza un incremento misurabile della secrezione pancreatica, in presenza di una clearance ridotta.Lo studio può descrivere differenze e associazioni tra obesità, insulino-resistenza, clearance, secrezione e acidi biliari. Non può invece stabilire con certezza che la riduzione della clearance sia la causa iniziale dell'iperinsulinemia in ogni persona con obesità, né dimostrare che gli acidi biliari identificati modifichino direttamente la clearance nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Lo studio ha utilizzato due coorti. Nella prima sono stati reclutati 460 partecipanti e sono stati valutati secrezione insulinica, sensibilità insulinica e clearance endogena dell'insulina mediante test orale di tolleranza al glucosio. Questo test misura la risposta dell'organismo dopo l'assunzione di glucosio.Nella seconda coorte, composta da 81 partecipanti, gli autori hanno eseguito un test di tolleranza al glucosio per via endovenosa e un clamp iperinsulinemico-euglicemico. Il clamp è una procedura sperimentale che mantiene controllata la glicemia mentre viene somministrata insulina, permettendo di stimare la sensibilità insulinica e la rimozione dell'ormone dal sangue. In questa coorte sono state stimate la secrezione, la clearance dell'insulina prodotta dall'organismo, la clearance dell'insulina infusa e la sensibilità insulinica.I partecipanti con obesità senza diabete sono stati poi suddivisi in base alla gravità dell'insulino-resistenza: in dieci gruppi ordinati nella prima coorte e in tre gruppi nella seconda. Nella seconda coorte sono stati misurati 40 acidi biliari sierici per esaminarne l'associazione con la clearance insulinica. I criteri di inclusione ed esclusione dettagliati, l'età, la distribuzione per sesso, il periodo di reclutamento, i valori assoluti dei parametri metabolici e il piano statistico completo non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che tutti i partecipanti con obesità presentavano una clearance insulinica compromessa. In termini semplici, il loro organismo eliminava l'insulina dal sangue meno efficacemente. Nei soggetti con obesità senza diabete, la clearance peggiorava ulteriormente al crescere dell'insulino-resistenza.Il dato più rilevante per il paragrafo del libro riguarda la fase iniziale. Nella prima coorte, la secrezione insulinica non cambiava tra il primo e il terzo dei dieci gruppi ordinati per insulino-resistenza. Nella seconda coorte non sono state osservate differenze della secrezione tra i tre gruppi. Pertanto, nelle fasce meno compromesse esaminate, l'aumento dell'insulina circolante era compatibile con una ridotta eliminazione dell'ormone senza una parallela maggiore secrezione rilevabile.Gli autori hanno inoltre identificato associazioni tra alcuni acidi biliari e la clearance. Dopo aggiustamento per i fattori confondenti considerati, concentrazioni maggiori di acidi biliari coniugati, in particolare acido glicodeossicolico e acido taurodeossicolico, erano associate a una minore clearance insulinica: rispettivamente b = −0,335, P = 0,004 e b = −0,333, P = 0,003. Un rapporto più alto tra acidi biliari non coniugati e coniugati era invece associato a una maggiore clearance, b = 0,335, P = 0,002. Il coefficiente b indica la direzione dell'associazione nel modello statistico; questi dati non dimostrano che gli acidi biliari siano la causa delle variazioni della clearance.L'abstract non riporta i valori assoluti della clearance, dell'insulina o della secrezione nei singoli gruppi, né le dimensioni esatte dei sottogruppi. Non sono quindi disponibili nel materiale fornito ulteriori differenze quantitative, intervalli di confidenza o analisi dettagliate per sesso, età e composizione

corporea.

5. INTERPRETAZIONE

Per mantenere stabile la glicemia, l'organismo regola sia quanta insulina viene prodotta sia quanto rapidamente viene rimossa. Se il fegato e gli altri tessuti eliminano meno insulina, una quantità maggiore dell'ormone rimane in circolo anche se il pancreas non aumenta la propria produzione. Questo è il significato fisiologico essenziale del risultato osservato.La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove documenta soprattutto il segmento: obesità con iniziale peggioramento della sensibilità insulinica riduzione della clearance insulinica maggiore esposizione del sangue all'insulina. Il confronto tra gruppi suggerisce che, nei primi livelli di insulino-resistenza studiati, la riduzione della clearance possa essere rilevabile prima di un aumento della secrezione. Questo corrisponde alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, ma non prova che tale ordine temporale si verifichi in ogni individuo.La definizione di "regolatore iniziale" richiede particolare prudenza. Le coorti sono state analizzate in un determinato momento e non seguono nel tempo le stesse persone dalla normosensibilità insulinica fino allo sviluppo dell'iperinsulinemia. Inoltre, l'associazione con gli acidi biliari è interessante dal punto di vista biologico, ma resta osservazionale: potrebbe riflettere altri cambiamenti epatici, intestinali o metabolici che influenzano contemporaneamente acidi biliari e clearance.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Un primo studio indipendente ha confrontato 23 persone con obesità e 45 persone senza obesità durante normali attività quotidiane, usando le concentrazioni integrate di insulina e peptide C nell'arco di 24 ore. Il peptide C viene secreto insieme all'insulina, ma viene eliminato con modalità differenti; il suo confronto con l'insulina permette di stimare indirettamente il peso relativo della secrezione e della clearance. Nelle persone con obesità, l'insulina integrata era superiore del 69%, mentre il peptide C aumentava del 13%. Il rapporto peptide C/insulina diminuiva del 33%, un risultato interpretato come riduzione della clearance; gli autori stimarono che circa il 75% dell'iperinsulinemia osservata fosse attribuibile alla minore eliminazione dell'insulina [1]. Questo studio conferma direttamente il concetto che l'iperinsulinemia dell'obesità non equivale automaticamente a ipersecrezione. Il limite principale è il disegno osservazionale e l'uso di una stima indiretta della clearance epatica.Una prova più vicina all'idea di evento precoce proviene da uno studio sperimentale condotto in dieci uomini sani sottoposti a un aumento intenzionale di due punti di indice di massa corporea. Dopo l'aumento di peso, l'insulina a digiuno aumentava; gli autori calcolarono che la minore clearance contribuiva più della secrezione a questo incremento. Dopo un pasto, glucosio orale o stimolazione endovenosa, l'insulina aumentava, mentre peptide C e secrezione non cambiavano significativamente; l'aumento dell'insulina veniva quindi attribuito alla riduzione della clearance [2]. La natura prospettica, con misure prima e dopo l'aumento di peso, rende questa evidenza particolarmente pertinente alla narrazione del libro. Il campione era tuttavia molto piccolo, esclusivamente maschile e non consente generalizzazioni ampie.Un terzo studio ha analizzato 91 persone con obesità senza diabete, tutte con indice di massa corporea almeno pari a 30 kg/m², suddividendole in tre gruppi con sensibilità insulinica progressivamente minore. Nel gruppo intermedio, la clearance insulinica diminuiva rispetto al gruppo più sensibile, mentre la secrezione non mostrava una variazione significativa. Nel gruppo con maggiore insulino-resistenza diminuiva la clearance e aumentava anche la secrezione. Durante il test di soppressione insulinica, la clearance mediana diminuiva progressivamente da 0,48 a 0,43 e a 0,34 nei tre gruppi [3]. Questa sequenza è indipendente dallo studio originale e conferma direttamente il passaggio secondo cui una riduzione della clearance può essere la prima risposta misurabile al peggioramento della sensibilità insulinica. Rimane comunque uno studio trasversale, quindi l'ordine temporale è dedotto dal confronto tra gruppi e non osservato nel singolo partecipante.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un risultato parzialmente discordante deriva da uno studio su 92 adulti senza diabete che ha distinto persone sovrappeso insulino-sensibili, persone con obesità insulino-sensibili e persone con obesità insulino-resistenti. Rispetto al gruppo sovrappeso

insulino-sensibile, il gruppo con obesità ma conservata sensibilità insulinica mostrava una maggiore concentrazione di insulina e una maggiore secrezione durante l'infusione graduata di glucosio, senza differenze della clearance. La clearance diminuiva invece nel gruppo con obesità e insulino-resistenza, insieme a una secrezione più elevata [4].Questa evidenza non nega che una clearance ridotta contribuisca all'iperinsulinemia nell'obesità con insulino-resistenza. Riduce però la generalizzabilità dell'idea che la clearance sia sempre il primo o il principale determinante: nell'obesità insulino-sensibile, la maggiore secrezione può risultare più importante. Le differenze tra gli studi possono dipendere dalla selezione dei partecipanti, dalla gravità dell'insulino-resistenza, dalle metodiche di stima e dal fatto che obesità e insulino-resistenza non progrediscono necessariamente nello stesso modo in tutte le persone.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti che confermano o circoscrivono il passaggio del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Osservazionale con test metabolici	460 partecipanti nella prima coorte e 81 nella seconda	Nell'obesità la clearance era ridotta; nei livelli iniziali di insulino-resistenza la secrezione non differiva.	conferma diretta	moderata
[1]	Osservazionale fisiologico	23 persone con obesità e 45 senza obesità	L'iperinsulinemia integrata nelle persone con obesità era attribuita soprattutto a una minore clearance insulinica.	conferma diretta	moderata
[2]	Sperimentale prospettico	10 uomini sani sottoposti ad aumento di peso	Dopo l'aumento di peso, l'aumento dell'insulina stimolata era attribuito alla minore clearance e non alla secrezione.	conferma diretta	moderata
[3]	Osservazionale con test metabolici	91 persone con obesità senza diabete	Con insulino-resistenza intermedia diminuiva la clearance senza aumento significativo della secrezione.	conferma diretta	moderata

[4]	Osservazionale con test metabolici	92 adulti senza diabete, stratificati per obesità e insulino-resistenza	Nell'obesità insulino-sensibile aumentava la secrezione senza riduzione della clearance.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo coerente che, nell'obesità senza diabete, una diminuzione della clearance insulinica può contribuire all'iperinsulinemia prima che sia osservabile un aumento della secrezione pancreatica. Evidenze indipendenti confermano questo schema in alcuni contesti, compreso il peggioramento iniziale della sensibilità insulinica. Tuttavia, l'effetto non è universale: nell'obesità con sensibilità insulinica conservata, la maggiore secrezione può essere il determinante prevalente. Il ruolo iniziale della clearance è quindi moderatamente sostenuto, mentre la causalità, i meccanismi epatici e il possibile contributo degli acidi biliari richiedono ulteriori validazioni longitudinali e sperimentali.

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] **Hyperinsulinemia of obesity is due to decreased clearance of insulin**
Meistas et al., 1983
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.1983.245.2.E155

[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] **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

[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