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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Approfondimenti sul CEACAM1 circolante nella clearance dell'insulina e nella progressione della malattia: evidenze dallo studio portoghese PREVADIAB2 - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se la concentrazione nel sangue di CEACAM1, una proteina coinvolta nell'eliminazione epatica dell'insulina, rifletta alterazioni del metabolismo insulinico in 1.019 adulti della coorte portoghese PREVADIAB2. Con il passaggio dalla normoglicemia al prediabete e al diabete di tipo 2 sono aumentati indice di massa corporea, insulino-resistenza, insulinemia e frequenza di steatosi epatica, mentre i livelli circolanti di CEACAM1 sono risultati inferiori rispetto alla normoglicemia.Nella narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio secondo cui i profili metabolici più compromessi presentano anche una minore capacità di eliminare l'insulina e che questa relazione è più riconoscibile nei soggetti meno compromessi. Studi indipendenti nell'uomo confermano che l'obesità e l'accumulo di grasso nel fegato si associano a una riduzione della clearance insulinica; modelli animali sostengono inoltre un possibile ruolo causale della perdita di CEACAM1 epatica. Tuttavia, il disegno trasversale non stabilisce la sequenza temporale nell'uomo, e CEACAM1 circolante non è ancora un biomarcatore clinicamente validato.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306407

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 i livelli nel sangue di CEACAM1, una glicoproteina presente soprattutto nelle cellule del fegato, possano riflettere la capacità dell'organismo di eliminare l'insulina. Questa eliminazione, chiamata *clearance insulinica*, evita che l'ormone rimanga in circolo più a lungo del necessario.L'ipotesi era biologicamente plausibile: nel fegato CEACAM1 partecipa all'ingresso del complesso insulina-recettore nella cellula, un passaggio necessario per la degradazione dell'ormone. Lo studio è pertinente al paragrafo 3.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché valuta, in una popolazione umana, se un profilo caratterizzato da maggiore adiposità, steatosi epatica e insulino-resistenza si accompagni a una minore eliminazione dell'insulina e a livelli inferiori di CEACAM1 circolante.La pubblicazione documenta associazioni osservate in un singolo momento. Può quindi mostrare che alcune caratteristiche metaboliche tendono a presentarsi insieme, ma non può dimostrare che la diminuzione di CEACAM1 nel sangue causi la riduzione della clearance insulinica, né che quest'ultima preceda necessariamente il diabete.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno analizzato una coorte trasversale, cioè una fotografia dello stato di salute raccolta in un determinato periodo, formata da 1.019 partecipanti del programma portoghese PREVADIAB2. L'età mediana era 62 anni e il 60% dei partecipanti era costituito da donne. Nel 2014, tutti hanno eseguito una curva da carico orale di glucosio con 75 g di glucosio, con prelievi a digiuno, 30 e 120 minuti.In base ai criteri dell'Organizzazione mondiale della sanità del 2019, 735 persone avevano normoglicemia, 226 prediabete e 58 diabete di tipo 2 di nuova diagnosi. Erano stati esclusi i soggetti già diagnosticati e trattati farmacologicamente per diabete e quelli senza campioni biologici disponibili. CEACAM1 è stata misurata nel siero mediante ELISA, una tecnica immunologica che quantifica una proteina usando anticorpi specifici.Gli autori hanno stimato la secrezione insulinica a digiuno e precoce dopo glucosio, la clearance insulinica a digiuno e l'insulino-resistenza tramite HOMA-IR, un indice calcolato da glicemia e insulina a digiuno. Hanno inoltre usato il Fatty Liver Index, un indice indiretto di probabile steatosi epatica. Le differenze tra gruppi sono state valutate con test non parametrici; i dati sono riportati come mediana e intervallo interquartile. Un'analisi gerarchica ha classificato 945 partecipanti, quelli con dati completi per tutte le variabili incluse, in quattro profili metabolici.

4. RISULTATI

Il peggioramento della tolleranza al glucosio si è accompagnato a un profilo metabolico meno favorevole. Il BMI mediano è passato da 26 kg/m² nella normoglicemia a 28 nel prediabete e 29 nel diabete di tipo 2. La quota con Fatty Liver Index almeno pari a 60, indicativa di elevata probabilità di steatosi, è aumentata dal 26% al 46% e al 60%. Anche HOMA-IR è aumentato da 1,2 a 1,9 e 2,5: un valore maggiore indica una maggiore insulino-resistenza.L'insulina a digiuno è aumentata da 5,8 µIU/mL nei normoglicemici a 8,5 nel prediabete e 10,0 nel diabete. Nello stesso confronto, la secrezione insulinica basale stimata è aumentata da 143 a 180 e 215 pmol/min. La risposta insulinica precoce al glucosio, invece, è diminuita: l'indice insulinogenico è passato da 0,73 nella normoglicemia a 0,45 nel prediabete e 0,26 nel diabete. In termini semplici, all'aumentare del danno metabolico il pancreas produceva più insulina a digiuno, ma rispondeva meno prontamente al glucosio.Il risultato più pertinente al libro riguarda la clearance e CEACAM1. La CEACAM1 circolante mediana era 29,8 ng/mL nella normoglicemia, 26,6 ng/mL nel prediabete e 27,3 ng/mL nel diabete; le differenze rispetto alla normoglicemia erano statisticamente significative. Nel prediabete, la clearance insulinica a digiuno era inferiore rispetto alla normoglicemia, con valori mediani di 3,8 contro 4,0 L/min; anche la clearance durante la curva da carico era inferiore, 0,16 contro 0,17. Nel gruppo con diabete di nuova diagnosi, invece, la clearance non risultava ulteriormente ridotta.Nell'analisi per profili metabolici, il gruppo con il peggior quadro complessivo, pari al 25% dei partecipanti classificati, aveva il BMI più alto, maggiore prevalenza di steatosi, HOMA-IR più elevato e la clearance più bassa. Rispetto al gruppo metabolicamente più favorevole, aveva una clearance a digiuno di 3,1 contro 4,9 L/min e livelli di CEACAM1 di 26,3 contro 27,5 ng/mL. Le

correlazioni positive tra CEACAM1 e clearance erano più riconoscibili nei cluster meno compromessi, ma gli autori stessi rilevano che la loro intensità era bassa e variava tra i gruppi.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato principale è che l'iperinsulinemia, cioè una quantità elevata di insulina nel sangue, non dipende soltanto da quanta insulina viene prodotta dal pancreas. Dipende anche da quanto rapidamente il fegato e altri organi la rimuovono dal circolo. Nella coorte portoghese, i profili associati a maggiore adiposità, steatosi epatica e insulino-resistenza mostravano in media una clearance insulinica minore.Il segmento specificamente documentato dalla pubblicazione è quindi: minore efficienza nell'eliminazione dell'insulina associata a un profilo metabolico più compromesso, con una relazione tra CEACAM1 circolante e clearance più riconoscibile nelle persone con normoglicemia o minore compromissione metabolica. Questo è il motivo per cui lo studio compare nel paragrafo dedicato alla clearance dell'insulina e all'iperinsulinemia.L'interpretazione biologica proposta dagli autori è che livelli inferiori di CEACAM1 nel sangue possano riflettere una minore disponibilità della stessa proteina nel fegato. Tuttavia, il sangue non indica con certezza la quantità o l'attività di CEACAM1 nelle cellule epatiche. Inoltre, altri processi possono modificare la clearance, inclusi il degradatore dell'insulina e l'eliminazione renale. Per questo CEACAM1 circolante va considerata un'associazione promettente, non una prova diagnostica o causale.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma umana particolarmente pertinente proviene da due coorti indipendenti studiate da Fu e collaboratori. La prima comprendeva 460 partecipanti valutati con curva da carico orale; nella seconda, 81 persone hanno eseguito test endovenosi e clamp euglicemico-iperinsulinemico, una procedura che misura in modo più diretto sensibilità all'insulina e dinamica dell'ormone. Tutti i partecipanti obesi mostravano una clearance insulinica inferiore rispetto ai controlli magri. Tra gli obesi senza diabete, la clearance diminuiva progressivamente con il peggioramento dell'insulino-resistenza, mentre la secrezione non aumentava nelle fasi iniziali. Questo conferma direttamente il passaggio del libro secondo cui una minore eliminazione dell'insulina può contribuire precocemente all'iperinsulinemia associata all'obesità [1]. Il limite è che anche questo lavoro è prevalentemente osservazionale e non dimostra quale alterazione biologica avvii il processo.Un secondo studio sull'uomo ha esaminato 190 persone, incluse 32 senza steatosi epatica, 36 con steatosi semplice e 122 con steatoepatite confermata da biopsia. La clearance epatica dell'insulina era approssimativamente inferiore del 30% sia nella steatosi semplice sia nella steatoepatite rispetto ai controlli senza steatosi. Non vi era una differenza significativa della secrezione insulinica tra steatosi semplice e steatoepatite. Questo rafforza il collegamento tra aumento della steatosi e ridotta eliminazione epatica dell'insulina presente nella narrazione del libro [2]. Il risultato non prova però che il grasso nel fegato sia l'unica causa della clearance ridotta, perché adiposità e insulino-resistenza possono concorrere simultaneamente.Il rapporto tra CEACAM1 epatica, clearance e conseguenze metaboliche è sostenuto sperimentalmente da un modello murino con delezione di Ceacam1 limitata al fegato. I topi hanno sviluppato prima una minore clearance dell'insulina e iperinsulinemia, già a due mesi, e successivamente insulino-resistenza epatica e steatoepatite, attorno ai sette mesi [3]. Questa sequenza sostiene a livello causale nel modello animale la catena ridotta funzione epatica di CEACAM1 minore clearance iperinsulinemia alterazioni metaboliche. È una conferma meccanicistica importante, ma non dimostra che negli esseri umani la CEACAM1 misurata nel sangue abbia la stessa funzione o lo stesso valore prognostico.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La relazione non appare uniforme in ogni condizione metabolica. Nello stesso studio originale, la clearance insulinica era ridotta nel prediabete ma non nel gruppo con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi; inoltre, alcuni cluster mostravano clearance ridotta senza livelli particolarmente bassi di CEACAM1. Ciò indica che il legame tra la proteina circolante e la clearance dipende dal contesto clinico e non può essere letto come rapporto costante uno-a-uno.Uno studio su 70 donne con diabete gestazionale e 70 gravide con

normale tolleranza al glucosio non ha rilevato una differenza statisticamente significativa nei livelli medi di CEACAM1 tra i gruppi. All'interno del gruppo con diabete gestazionale, però, CEACAM1 più elevata era associata a maggiore sensibilità insulinica e a minori livelli di insulina dopo il pasto [4]. Questa evidenza non contraddice la plausibilità biologica della proteina, ma ridimensiona l'idea che il suo valore circolante identifichi in modo affidabile ogni forma di disglicemia o di insulino-resistenza.Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sulla relazione specifica tra CEACAM1 circolante e clearance insulinica in adulti non gravidi; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il dato osservazionale della pubblicazione analizzata dalle conferme indipendenti e dall'evidenza che ne definisce i limiti di generalizzabilità.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Osservazionale trasversale	1.019 adulti della coorte PREVADIAB2	Prediabete e profili metabolici peggiori associati a minore clearance insulinica e CEACAM1 circolante inferiore; relazione più riconoscibile nei soggetti meno compromessi	conferma diretta	moderata
[1]	Osservazionale con due coorti e misure fisiologiche complementari	460 partecipanti nella prima coorte e 81 nella seconda	Nell'obesità la clearance insulinica era ridotta; nelle fasi iniziali di insulino-resistenza diminuiva prima dell'aumento della secrezione	conferma diretta	moderata
[2]	Osservazionale clinico	190 adulti con assenza di steatosi, steatosi semplice o steatoepatite	Steatosi semplice e steatoepatite associate a circa il 30% di riduzione della clearance epatica rispetto ai controlli	conferma diretta	moderata
[3]	Animale sperimentale	Topi con delezione epatica di Ceacam1 e controlli	La minore clearance e l'iperinsulinemia hanno preceduto insulino-resistenza epatica e steatoepatite	evidenza biologicamente coerente	moderata

[4]	Osservazionale clinico	70 donne con diabete gestazionale e 70 gravide con tolleranza normale	Nessuna differenza significativa di CEACAM1 tra gruppi; nel diabete gestazionale CEACAM1 più elevata associata a maggiore sensibilità insulinica	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo pertinente la narrazione secondo cui l'iperinsulinemia non dipende esclusivamente dalla secrezione pancreatica: una minore clearance dell'insulina contribuisce al profilo metabolico associato a obesità, steatosi e insulino-resistenza. Questa parte della narrazione è moderatamente sostenuta da evidenze indipendenti nell'uomo.Il possibile ruolo di CEACAM1 è ben sostenuto a livello meccanicistico nei modelli animali. Negli esseri umani, invece, i livelli circolanti della proteina rappresentano per ora un segnale osservazionale promettente, ma non un test diagnostico validato. Servono studi longitudinali che verifichino se CEACAM1 anticipi realmente la riduzione della clearance o la progressione verso diabete e steatosi.

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] **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

[2] **Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis**
Bril et al., 2014
Hepatology
DOI: https://doi.org/10.1002/hep.26988

[3] **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

[4] **Association of circulating CEACAM1 levels and insulin sensitivity in gestational diabetes mellitus**
Wu et al., 2020
BMC Endocrine Disorders
DOI: https://doi.org/10.1186/s12902-020-00550-3