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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

La clearance epatica dell'insulina è il principale determinante della sensibilità insulinica nel cane sano - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 11, 2026
Updated: November 11, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24140888

1. ABSTRACT

Lo studio originale ha esaminato se, in 90 cani sani, la sensibilità all'insulina dipendesse soprattutto dall'adiposità, dalla secrezione pancreatica o dalla clearance dell'insulina, cioè dalla capacità dell'organismo di rimuovere l'ormone dal sangue. La clearance metabolica dell'insulina è risultata il fattore maggiormente associato a una maggiore sensibilità insulinica; al contrario, una clearance minore si accompagnava a insulinemia basale più elevata e a minore sensibilità.La ricerca contribuisce alla narrazione di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui la ridotta eliminazione dell'insulina può favorire iperinsulinemia e accompagnarsi all'insulino-resistenza. Studi indipendenti nell'uomo confermano l'associazione tra clearance minore, minore sensibilità e maggiore rischio metabolico; modelli murini sostengono anche una possibile sequenza causale. Tuttavia, alcuni dati umani indicano che, valutando simultaneamente secrezione e sensibilità insulinica, la clearance potrebbe non essere un determinante indipendente della disglicemia. La conclusione più prudente è che la clearance è un componente rilevante della regolazione metabolica, ma il suo ruolo causale nell'uomo richiede ulteriori conferme.

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 quale fattore spiegasse meglio le differenze di sensibilità all'insulina in condizioni basali, cioè dopo un digiuno notturno e prima di interventi dietetici o farmacologici. Gli autori hanno confrontato tre possibili determinanti: quantità e distribuzione del tessuto adiposo, risposta secretoria delle cellule b pancreatiche e clearance dell'insulina, ossia la velocità con cui l'ormone viene rimosso dalla circolazione.L'ipotesi era che una riduzione della clearance, soprattutto epatica, potesse aumentare l'insulina circolante e associarsi alla progressiva riduzione dell'efficacia dell'ormone nei tessuti. Questo è il segmento pertinente ai paragrafi 2.2 e 3.3 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: la clearance non sarebbe soltanto un processo di eliminazione, ma un regolatore dell'esposizione dei tessuti all'insulina.Lo studio documenta una forte associazione tra maggiore clearance e maggiore sensibilità insulinica nei cani sani. Poiché i dati sono raccolti prevalentemente in un singolo momento e in un modello animale, non può però stabilire da solo se la ridotta clearance preceda l'insulino-resistenza, ne sia una conseguenza oppure partecipi a entrambe le direzioni del rapporto.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno analizzato dati basali di 90 cani meticci maschi, di circa un anno e con peso medio di 28,7 ± 0,3 kg. Gli animali erano metabolicamente sani, con normale tolleranza al glucosio, e i dati provenivano da più studi precedenti. Tutte le misurazioni erano effettuate dopo digiuno notturno, prima dell'avvio di trattamenti farmacologici o dietetici. I criteri formali di inclusione ed esclusione non sono riportati oltre alla descrizione dello stato di salute e della normale tolleranza al glucosio.La sensibilità insulinica dell'intero organismo è stata misurata soprattutto con clamp euglicemico iperinsulinemico, una tecnica nella quale si infonde insulina mantenendo stabile la glicemia: maggiore glucosio necessario per mantenere tale equilibrio indica, in generale, maggiore risposta all'insulina. In 36 cani la sensibilità è stata valutata anche con test di tolleranza al glucosio endovenoso e modello matematico minimale. La massa adiposa totale, viscerale e sottocutanea è stata misurata con risonanza magnetica in tutti gli animali.La clearance dell'insulina è stata calcolata principalmente durante il clamp dividendo la quantità di insulina infusa per la sua concentrazione plasmatica stabile. In un sottogruppo è stata stimata anche dopo iniezione endovenosa di insulina. La secrezione stimolata dal glucosio è stata valutata in 86 cani mediante clamp iperglicemico a livelli progressivi e in 36 mediante test endovenoso. Le associazioni sono state esaminate con analisi di correlazione e regressione multipla, tenendo conto delle differenze procedurali tra gli studi aggregati.

4. RISULTATI

I cani avevano glicemia a digiuno relativamente uniforme, pari in media a 93,5 ± 0,7 mg/dl, ma mostravano differenze molto ampie sia nella quantità di grasso sia nella risposta all'insulina. La massa adiposa del tronco variava quasi di otto volte, da 172 a 1.363 cm^3. La sensibilità insulinica misurata con clamp variava quasi di tredici volte, da 5,9 a 75,9 dl/min/kg per µU/ml. Questo dato indica che animali con glicemia normale possono avere capacità molto diverse di rispondere all'insulina.Una maggiore quantità di grasso totale, viscerale e sottocutaneo era associata a minore sensibilità insulinica; le associazioni aggiustate erano statisticamente significative, rispettivamente con p<0,012, p<0,017 e p<0,025. Anche l'insulina a digiuno era inversamente associata alla sensibilità: concentrazioni più alte di insulina si accompagnavano a minore risposta dei tessuti all'ormone.Il risultato centrale era però la relazione positiva tra clearance e sensibilità insulinica. Una clearance maggiore era associata a maggiore sensibilità, mentre una clearance minore prediceva maggiore insulino-resistenza. La correlazione tra clearance e sensibilità derivata dal clamp era r=0,53, con p<0,00001; in parole semplici, nel campione la capacità di eliminare l'insulina era più strettamente collegata alla sensibilità rispetto agli indici di secrezione pancreatica. La relazione è stata confermata nel sottogruppo valutato con test endovenoso,Gli indici della secrezione insulinica stimolata dal glucosio non risultavano significativamente associati alla sensibilità nell'analisi principale. Gli autori riportano p=0,36 per la risposta insulinica acuta al glucosio e p=0,07 per la pendenza

della relazione glucosio-insulina ottenuta dal clamp iperglicemico. Questi risultati non dimostrano che la secrezione sia irrilevante nella fisiologia metabolica; indicano soltanto che, in questa coorte di cani sani e a digiuno, non era il predittore dominante della sensibilità insulinica.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che la quantità di insulina nel sangue dipende da due processi: quanta insulina il pancreas rilascia e quanta insulina l'organismo, soprattutto il fegato, rimuove. Se la clearance diminuisce, la stessa quantità secreta può rimanere più a lungo nel sangue e produrre iperinsulinemia, cioè concentrazioni persistentemente elevate dell'ormone.Lo studio analizzato sostiene direttamente il segmento della narrazione secondo cui una clearance minore si associa a minore sensibilità insulinica e a insulinemia più elevata. L'associazione è risultata più forte di quella osservata per adiposità e secrezione insulinica in questo modello sperimentale. Gli autori hanno quindi proposto una possibile catena: minore clearance epatica maggiore insulina circolante esposizione prolungata dei tessuti all'insulina riduzione della sensibilità insulinica.Questa sequenza causale resta tuttavia un'ipotesi nel contesto dello studio. La clearance e la sensibilità sono state misurate con tecniche rigorose e indipendenti, ma non è stata manipolata selettivamente la clearance nei cani per dimostrare che la sua riduzione producesse insulino-resistenza. Inoltre, i risultati negli animali non possono essere trasferiti automaticamente alla fisiologia e alla storia naturale del diabete nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma nell'uomo della relazione descritta nel libro proviene da uno studio su 91 adulti con obesità ma senza diabete. I partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla resistenza insulinica. Nella resistenza meno marcata, la riduzione della clearance insulinica rappresentava il primo adattamento rilevabile; nelle forme più resistenti si osservava anche un aumento della secrezione insulinica. Il disegno trasversale non definisce la causa, ma conferma il passaggio secondo cui la clearance minore può comparire prima di una maggiore risposta secretoria compensatoria [1].Un secondo studio ha valutato 110 adolescenti magri od obesi mediante clamp e test orale di tolleranza al glucosio, con rivalutazione dopo due anni. La sensibilità insulinica era direttamente correlata alla clearance dell'intero organismo: quando la sensibilità diminuiva, la clearance epatica diminuiva. Inoltre, una minore estrazione epatica iniziale dell'insulina era un determinante indipendente di una peggiore funzione delle cellule b al follow-up. Si tratta di un'evidenza umana longitudinalmente informativa, ma non di una prova che la clearance sia la causa primaria della ridotta sensibilità [2].La coerenza con un possibile impatto clinico è rafforzata da una coorte prospettica di 570 adulti nativi americani senza diabete. Dei 448 partecipanti seguiti per una mediana di 7,9 anni, 146 hanno sviluppato diabete di tipo 2. Una clearance metabolica minore era associata a maggiore adiposità, maggiore insulina a digiuno, minore sensibilità insulinica e maggiore rischio di diabete incidente dopo aggiustamento per i principali fattori metabolici. L'hazard ratio per una differenza di una deviazione standard della clearance era 0,77, con intervallo di confidenza al 95% 0,61-0,98 e p=0,03: poiché il valore è inferiore a uno, una clearance maggiore era associata a minore rischio, e quindi una clearance minore a maggiore rischio. Lo studio è osservazionale e riguarda una popolazione specifica, perciò non prova da solo il meccanismo causale [3].Un modello murino offre invece una verifica sperimentale della sequenza proposta. Nei topi con inattivazione di CEACAM1, proteina che favorisce la captazione e degradazione dell'insulina nel fegato, la clearance era ridotta e l'iperinsulinemia aumentava senza un aumento documentato della secrezione di insulina indotta dal glucosio. In seguito compariva insulino-resistenza, soprattutto epatica. La manipolazione genetica rende questa evidenza più vicina a un test causale, ma riguarda topi e una specifica alterazione molecolare, non l'insieme delle cause di insulino-resistenza umana [4].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'analisi di 353 adulti bianchi non ispanici e afroamericani con test orale di tolleranza al glucosio ha rilevato che clearance ridotta, minore sensibilità e minore funzione b-cellulare erano ciascuna associate alla disglicemia precoce quando considerate separatamente. Tuttavia, nel modello che includeva contemporaneamente clearance, sensibilità e

secrezione, solo insulino-resistenza e ridotta secrezione rimanevano associate in modo indipendente a prediabete o diabete di nuova diagnosi [5].Questo risultato non nega che la clearance minore accompagni l'iperinsulinemia o la ridotta sensibilità. Indica però che, in quel campione e con stime derivate dal test orale, la clearance potrebbe comportarsi principalmente come adattamento o biomarcatore correlato ad altri difetti metabolici, anziché come fattore indipendente dominante. La differenza rispetto allo studio originale può dipendere dal modello animale rispetto all'uomo, dal disegno trasversale, dai metodi di misura e dalla fase della malattia analizzata.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il risultato associativo osservato nello studio originale dalle conferme indipendenti nell'uomo e nei modelli sperimentali.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, osservazionale con misure fisiologiche dirette	90 cani meticci maschi sani	Clearance maggiore associata a sensibilità insulinica maggiore; secrezione non predittore dominante	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Osservazionale trasversale	91 adulti con obesità senza diabete	La riduzione della clearance emergeva come primo adattamento alla minore sensibilità; la secrezione aumentava nei gruppi più resistenti	conferma diretta	moderata
[2]	Osservazionale con follow-up	110 adolescenti magri e obesi	Sensibilità minore correlata a clearance minore; estrazione epatica iniziale associata a funzione b-cellulare successiva	conferma diretta	moderata
[3]	Coorte prospettica	570 adulti nativi americani senza diabete	Clearance minore associata a maggiore rischio successivo di diabete di tipo 2	conferma diretta	moderata
[4]	Animale genetico	Topi con inattivazione di CEACAM1 e controlli	Ridotta clearance e iperinsulinemia precedevano insulino-resistenza, senza aumento della secrezione stimolata dal glucosio	conferma diretta	moderata

[5]	Osservazionale trasversale	353 adulti bianchi non ispanici e afroamericani	La clearance ridotta non restava associata indipendentemente alla disglicemia dopo considerazione congiunta di sensibilità e secrezione	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio originale mostra in modo convincente che, nei cani sani esaminati, la clearance dell'insulina è strettamente associata alla sensibilità insulinica e alle concentrazioni basali dell'ormone. Questo sostiene la rilevanza fisiologica del fegato come regolatore dell'esposizione sistemica all'insulina. Le evidenze indipendenti nell'uomo sono coerenti con una clearance minore associata a minore sensibilità e a maggiore rischio metabolico, mentre gli esperimenti nei topi rendono plausibile una relazione causale. La dimostrazione che la ridotta clearance sia un evento iniziale e causale nel diabete di tipo 2 umano rimane però incompleta e richiede validazione in studi longitudinali e interventistici più ampi.

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] **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

[2] **Lower Insulin Clearance Parallels a Reduced Insulin Sensitivity in Obese Youths and Is Associated With a Decline in b-Cell Function Over Time**
Galderisi et al., 2019
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db19-0120

[3] **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

[4] **Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1**
DeAngelis et al., 2008
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db08-0379

[5] **Defining the Relative Role of Insulin Clearance in Early Dysglycemia in Relation to Insulin Sensitivity and Insulin Secretion: The Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES)**
Wood et al., 2021
Metabolites
DOI: https://doi.org/10.3390/metabo11070420