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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# Legge omeostatica del glucosio: la clearance insulinica predice la progressione dell'intolleranza al glucosio negli esseri umani - Revisione delle prove

**D.ssa D. Iodice**[1]

1 Biologa, Italy

## 1. ABSTRACT

Lo studio originale ha analizzato 113 persone con normale tolleranza al glucosio, ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2. Combinando clamp iperglicemico e clamp iperinsulinemico-euglicemico consecutivi con un modello matematico, gli autori hanno stimato sensibilità all'insulina, secrezione insulinica e clearance insulinica, cioè la velocità con cui l'insulina viene rimossa dal sangue. Il parametro matematico della clearance è diminuito nei gruppi con peggior tolleranza al glucosio ed è risultato associato a glicemia più alta dopo il carico orale di glucosio.Nella narrazione di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce al passaggio secondo cui la clearance dell'insulina è collegata alla glicemia postprandiale e al deterioramento della tolleranza al glucosio. Studi indipendenti nell'uomo confermano che una clearance più bassa si accompagna a insulino-resistenza e disglucemia; una coorte longitudinale la associa anche alla comparsa di disglucemia. Tuttavia, gli indici disponibili non sono equivalenti e non dimostrano che ridurre la clearance causi il diabete.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24141863

## 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 la clearance insulinica, oltre alla secrezione pancreatica e alla sensibilità dei tessuti all'insulina, potesse descrivere il peggioramento della tolleranza al glucosio. L'ipotesi era che questi tre processi fossero componenti integrate di uno stesso sistema di controllo e che la clearance dell'insulina diminuisse con il passaggio dalla normale regolazione glicemica alla ridotta tolleranza al glucosio e al diabete di tipo 2.La pertinenza con il paragrafo 2.2 è specifica. Lo studio non nasce per misurare direttamente quanta insulina il fegato estragga al primo passaggio, né per dimostrare che un cambiamento della clearance causi il diabete. Documenta invece un segmento preciso della narrazione: in persone con differenti livelli di tolleranza al glucosio, un parametro modellistico della degradazione dell'insulina diminuisce parallelamente al peggioramento metabolico e si associa inversamente alla glicemia dopo un carico di glucosio.Il lavoro può quindi mostrare associazioni tra misure sperimentali, parametri stimati dal modello e stato glicemico. Non può stabilire la sequenza causale individuale degli eventi, né trasformare la clearance insulinica in un biomarcatore clinico già validato per prevedere il diabete nella singola persona.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha incluso inizialmente 121 adulti reclutati presso il Kobe University Hospital tra ottobre 2008 e giugno 2014. Otto partecipanti sono stati esclusi come valori anomali dei parametri del modello; l'analisi finale ha riguardato 113 persone: 47 con normale tolleranza al glucosio, 16 con ridotta tolleranza al glucosio e 50 con diabete di tipo 2. Le caratteristiche dettagliate dei gruppi sono riportate nel materiale supplementare, ma criteri clinici completi di inclusione ed esclusione non sono riportati nel materiale disponibile.Entro dieci giorni, ogni partecipante ha eseguito un test orale con 75 g di glucosio e due clamp consecutivi. Nel clamp iperglicemico la glicemia veniva mantenuta a 200 mg/dL per 90 minuti per valutare soprattutto la risposta secretoria del pancreas. Dieci minuti dopo iniziava un clamp iperinsulinemico-euglicemico di 120 minuti, nel quale l'insulina veniva infusa a 40 mU per metro quadrato al minuto e il glucosio era mantenuto intorno a 90 mg/dL; questa procedura permette di stimare quanto efficacemente l'organismo utilizzi il glucosio in presenza di insulina.Gli autori hanno costruito un modello matematico personalizzato usando le serie temporali di glucosio e insulina. Nel modello, k4 rappresentava la sensibilità insulinica, k5 la secrezione insulinica e k7 la clearance insulinica, definita come velocità di degradazione dell'insulina. Sono stati calcolati anche l'indice di sensibilità insulinica, l'area incrementale dell'insulina nei primi dieci minuti del clamp iperglicemico e il disposition index o DI, cioè il prodotto tra secrezione e sensibilità, usato come indicatore integrato della capacità di controllare il glucosio. I confronti tra i tre gruppi sono stati effettuati con test di Steel-Dwass; P inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

## 4. RISULTATI

Il modello ha riprodotto le differenze cliniche attese tra i gruppi. La sensibilità insulinica era maggiore nelle persone con normale tolleranza al glucosio rispetto ai gruppi con ridotta tolleranza o diabete. La secrezione insulinica precoce era invece simile tra normale e ridotta tolleranza, ma risultava più bassa nel diabete di tipo 2. Di conseguenza, il DI diminuiva progressivamente dalla normale tolleranza alla ridotta tolleranza e poi al diabete: in parole semplici, la combinazione fra produzione di insulina e risposta dei tessuti diventava meno efficace.Il risultato centrale per il paragrafo del libro riguarda k7. Questo parametro, interpretato dagli autori come velocità di clearance insulinica, diminuiva significativamente nei tre gruppi seguendo l'ordine normale tolleranza, ridotta tolleranza, diabete di tipo 2. Anche il prodotto k4×k5, considerato l'analogo modellistico del DI, diminuiva con la stessa progressione. I valori mediani completi dei parametri per ciascun gruppo non sono riportati nel materiale disponibile.Un valore più basso di k7 era associato a una glicemia più elevata durante il test orale di tolleranza al glucosio, incluso il valore a 120 minuti, cioè la glicemia postprandiale tardiva. Gli autori riferiscono inoltre che k7 mostrava la correlazione più elevata con alcuni indici di smaltimento del glucosio e con il DI orale. L'associazione era inversa: al diminuire del parametro di clearance aumentava la glicemia dopo il carico. Il coefficiente di correlazione per la glicemia a 120

minuti non è riportato nel testo disponibile; viene invece precisato che l'indice clinico MCR, una stima della clearance basata sull'infusione di insulina, aveva correlazioni deboli con la glicemia a 120 minuti, pari a r = –0,17, e con il DI del clamp, pari a r = 0,32.Il modello ha infine suggerito una relazione matematica approssimativamente quadratica tra k7 e il prodotto k4×k5, con indice di potenza stimato a 1,98. Questo indica una regolarità nei dati modellizzati, non una legge fisiologica definitivamente dimostrata né un rapporto causale diretto fra i tre processi.

## 5. INTERPRETAZIONE

Il significato generale è che la quantità di insulina presente nel sangue non dipende soltanto da quanta insulina il pancreas rilascia. Dipende anche da quanto rapidamente l'organismo, soprattutto il fegato, la rimuove. Nel campione analizzato, una clearance modellistica più bassa si accompagnava a una minore capacità complessiva di regolare il glucosio e a una glicemia postprandiale più elevata.Il segmento documentato direttamente dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è: peggioramento della tolleranza al glucosio  riduzione di k7, parametro modellistico della clearance insulinica  associazione inversa con la glicemia dopo carico orale. Il lavoro sostiene quindi l'idea che clearance, secrezione e sensibilità insulinica siano interdipendenti, ma non dimostra che la riduzione della clearance sia sempre il primo evento biologico né che sia, da sola, la causa dell'insulino-resistenza.Esistono limiti importanti. Il disegno è trasversale: confronta gruppi con differenti condizioni metaboliche in un singolo periodo, perciò non osserva direttamente la loro evoluzione individuale verso il diabete. Inoltre, k7 non è una misura diretta della sola clearance epatica: è un parametro ottenuto da un modello costruito sui dati dei clamp. Il confronto con MCR mostra che diversi modi di stimare la clearance possono fornire informazioni non sovrapponibili.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente pertinente proviene da uno studio trasversale su 91 persone obese senza diabete. I partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi in base al grado di insulino-resistenza. Nei soggetti con resistenza insulinica moderata, la clearance insulinica era già ridotta mentre la secrezione insulinica non era ancora aumentata in modo significativo; nel gruppo con insulino-resistenza più marcata, alla minore clearance si associava anche una maggiore secrezione. Questo risultato conferma il passaggio della narrazione secondo cui la clearance può cambiare nelle fasi iniziali dell'adattamento all'insulino-resistenza. Poiché lo studio è osservazionale e trasversale, non dimostra che la minore clearance venga necessariamente prima in ogni persona né che ne sia la causa [1].Una coorte prospettica ha aggiunto un elemento temporale. Nello studio PROMISE, 492 adulti a rischio di diabete sono stati valutati in quattro visite nell'arco di nove anni mediante test orale di tolleranza al glucosio. Le stime della clearance insulinica, derivate dal rapporto tra peptide C e insulina, sono diminuite complessivamente del 20%; una clearance più bassa al basale e una sua diminuzione nel tempo erano associate alla comparsa di disglucemia. Questo conferma la direzione generale della relazione descritta nel libro, collegando una clearance ridotta al successivo peggioramento del controllo glicemico. Rimane però un'associazione osservazionale e gli indici ottenuti dal test orale sono misure indirette, non clamp consecutivi [2].Nel complesso, le due ricerche indipendenti convergono con lo studio originale su un punto essenziale: una minore clearance insulinica si osserva nelle condizioni di minore sensibilità insulinica e di peggiore regolazione del glucosio. La conferma è più solida per l'associazione fisiopatologica che per l'uso della clearance come predittore individuale o come bersaglio terapeutico.

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari. Esiste tuttavia una importante evidenza di complessità metodologica. Un'analisi basata su nove studi, con 2.067 partecipanti sottoposti a infusioni di glucosio e insulina, ha standardizzato la clearance per il livello di secrezione insulinica. In questo modello la sensibilità insulinica era il principale determinante della clearance standardizzata, ma il diabete di tipo 2 e glicemie medie più alte risultavano associati positivamente a tale indice. Gli autori hanno proposto che ciò rifletta processi adattativi multipli e disfunzionali, non una semplice relazione lineare tra diabete e clearance

[3].Questo apparente contrasto non invalida lo studio originale, perché le misure non sono identiche: k7 è un parametro di un modello di clamp consecutivi, mentre la clearance standardizzata per secrezione cerca di separare l'effetto della maggiore produzione di insulina. Il risultato impone prudenza: la direzione dell'associazione può dipendere dal metodo di stima, dal livello di secrezione e dalla fase metabolica considerata.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o circoscrivere il passaggio narrativo del libro.

### Quadro comparativo

| Riferimento | Tipo di studio | Popolazione o modello | Risultato principale | Direzione dell'evidenza | Forza dell'evidenza |
|---|---|---|---|---|---|
| Studio originale | Studio sperimentale umano con clamp consecutivi e modello matematico | 113 adulti: 47 con normale tolleranza, 16 con ridotta tolleranza, 50 con diabete di tipo 2 | Il parametro k7 della clearance diminuiva con il peggioramento della tolleranza al glucosio ed era associato a glicemia postprandiale più elevata. | conferma diretta | moderata |
| [1] | Osservazionale trasversale | 91 adulti obesi senza diabete | La riduzione della clearance compariva con l'insulino-resistenza; l'aumento della secrezione emergeva soprattutto nei soggetti più insulino-resistenti. | conferma diretta | moderata |
| [2] | Osservazionale longitudinale | 492 adulti a rischio di diabete, quattro visite in nove anni | La clearance è diminuita del 20%; valori più bassi e riduzioni nel tempo erano associati a disglucemia incidente. | conferma diretta | moderata |
| [3] | Analisi fisiologica con modellistica matematica | Nove studi con infusioni di glucosio e insulina, fino a 2.067 partecipanti | La relazione tra clearance, secrezione, sensibilità, glicemia e diabete cambia dopo la standardizzazione per secrezione insulinica. | evidenza discordante | moderata |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo chiaro che un parametro modellistico della clearance insulinica diminuisce nei gruppi con progressivamente peggiore tolleranza al glucosio e che valori più bassi si associano a glicemia postprandiale più elevata. Evidenze indipendenti confermano che la clearance ridotta accompagna insulino-resistenza e disglucemia, anche nel tempo. La narrazione è moderatamente sostenuta, ma non consente di concludere che la riduzione della clearance causi il diabete o che sia un test predittivo sufficiente nella pratica clinica.

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] **Determinants of longitudinal change in insulin clearance: the Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation cohort**
Semnani-Azad et al., 2019
*BMJ Open Diabetes Research & Care*
DOI: https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2019-000825

[3] **New Insights on the Interactions Between Insulin Clearance and the Main Glucose Homeostasis Mechanisms**
Bizzotto et al., 2021
*Diabetes Care*
DOI: https://doi.org/10.2337/dc21-0545