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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Relazione tra gravità della malattia, iperinsulinemia e compromessa clearance dell'insulina nei pazienti con steatoepatite non alcolica - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio originale ha confrontato 190 persone senza steatosi epatica, con steatosi semplice o con steatoepatite non alcolica, per chiarire perché l'insulina risulti elevata nel sangue. Ha rilevato che, nelle persone con accumulo di grasso nel fegato, la ridotta eliminazione epatica dell'insulina era presente già nella steatosi semplice e che la secrezione insulinica non differiva in modo significativo tra steatosi semplice e steatoepatite.Nella narrazione de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, questo dato contribuisce a spiegare perché un'insulinemia elevata non equivalga automaticamente a una maggiore produzione pancreatica. Studi indipendenti nell'adulto, nei giovani con obesità e in persone con alterazioni metaboliche sostengono un'associazione tra maggiore grasso epatico, minore clearance insulinica e iperinsulinemia. Tuttavia, un piccolo studio con misure più dettagliate non ha confermato un legame diretto con il grasso epatico, indicando che l'insulino-resistenza e i metodi di misura possono modificare il risultato. La relazione è quindi moderatamente sostenuta, ma non prova da sola che il grasso nel fegato causi il difetto di eliminazione dell'insulina.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306109

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, cioè una concentrazione di insulina nel sangue più elevata del necessario, nelle persone con malattia epatica associata ad accumulo di grasso dipendesse soprattutto da una maggiore secrezione del pancreas oppure da una minore clearance dell'insulina. La clearance è il processo con cui l'organismo rimuove un ormone dal circolo; il fegato rappresenta il principale organo che elimina l'insulina appena secreta.La pubblicazione è pertinente al paragrafo perché documenta direttamente il punto essenziale della narrazione: la quantità di insulina rilevata nel sangue dipende sia dalla secrezione delle cellule beta pancreatiche sia dalla velocità di eliminazione dell'ormone. In particolare, valuta la steatosi epatica non alcolica, o NAFLD (accumulo di grasso nel fegato non attribuito a un consumo rilevante di alcol), e la sua forma con infiammazione e danno cellulare, la steatoepatite non alcolica o NASH.Essendo uno studio osservazionale trasversale, confronta condizioni presenti nello stesso periodo e può quindi identificare differenze e associazioni tra gruppi. Non può stabilire con certezza se il grasso epatico abbia causato la riduzione della clearance, se il difetto di clearance abbia favorito l'accumulo di grasso oppure se entrambi derivino da altri fattori metabolici.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Secondo l'abstract disponibile, sono stati inclusi 190 partecipanti: 32 senza NAFLD, 36 con steatosi semplice e 122 con NASH confermata mediante biopsia epatica. La biopsia è l'analisi al microscopio di un piccolo campione di tessuto e ha permesso di valutare grado e stadio delle alterazioni del fegato.La secrezione insulinica e la clearance epatica dell'insulina sono state stimate durante un test orale di tolleranza al glucosio, nel quale si misura la risposta del corpo dopo l'assunzione di glucosio. La sensibilità all'insulina nei tessuti periferici e la clearance dell'insulina dell'intero organismo sono state misurate con clamp euglicemico-insulinemico, una procedura sperimentale considerata un riferimento per quantificare quanto l'insulina favorisca l'utilizzo del glucosio e quanto rapidamente venga eliminata.Nel materiale disponibile non sono riportati i criteri completi di inclusione ed esclusione, il periodo di arruolamento, la distribuzione per sesso ed età, i valori assoluti dei principali indicatori metabolici, né il piano statistico dettagliato. Non sono inoltre riportati eventuali aggiustamenti multivariati o dati di follow-up, coerentemente con un disegno trasversale.

4. RISULTATI

Il risultato più rilevante per il paragrafo del libro è che sia le persone con steatosi semplice sia quelle con NASH avevano una clearance epatica dell'insulina approssimativamente inferiore del 30% rispetto alle persone senza NAFLD; la differenza era statisticamente significativa, con P<0,01. In termini pratici, il fegato rimuoveva meno insulina dal sangue già quando era presente l'accumulo di grasso, senza che fosse necessario un quadro istologico più avanzato.La riduzione della clearance epatica non peggiorava in modo significativo con l'aumentare di infiammazione, ballooning cellulare o fibrosi. Il ballooning indica cellule epatiche gonfie e danneggiate; la fibrosi è la formazione di tessuto cicatriziale. Questo risultato suggerisce che, nel campione studiato, il difetto epatico di eliminazione dell'insulina fosse più strettamente collegato alla presenza di steatosi che alla gravità di queste lesioni.La clearance dell'insulina dell'intero organismo mostrava invece una riduzione progressiva al peggiorare dell'infiammazione e del ballooning, con P<0,001 per il trend. I partecipanti con NASH avevano anche iperinsulinemia e insulino-resistenza del tessuto adiposo più marcate rispetto a quelli con steatosi semplice, mentre la sensibilità insulinica epatica era simile tra questi due gruppi.Non è stata osservata una differenza significativa nella secrezione insulinica tra steatosi semplice e NASH. Perciò, nei confronti effettuati dagli autori, l'insulina circolante più elevata nella NAFLD risultava associata più chiaramente a una minore eliminazione che a una maggiore produzione pancreatica. L'abstract non riporta valori assoluti, intervalli di confidenza o stime numeriche dell'associazione tra iperinsulinemia e clearance.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è semplice: l'insulina presente nel sangue è il risultato di due flussi. Il pancreas la immette in circolo, mentre soprattutto il fegato la

intercetta e la degrada. Se il secondo processo rallenta, l'insulina può aumentare anche quando il pancreas non sta necessariamente producendo di più.La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove documenta quindi il segmento steatosi epatica minore clearance epatica dell'insulina maggiore esposizione del sangue all'insulina. Documenta inoltre che la secrezione insulinica non era significativamente diversa tra steatosi semplice e NASH. Non dimostra però che la minore clearance sia l'unica causa dell'iperinsulinemia, né che preceda sempre l'insulino-resistenza o la progressione della malattia epatica.Il dato sulla clearance dell'intero organismo richiede ulteriore prudenza. Il peggioramento con infiammazione e ballooning può indicare che il danno epatico più attivo si accompagni a un'alterazione metabolica sistemica più ampia. Tuttavia, anche gli autori non potevano distinguere pienamente una relazione causale diretta da fattori comuni, come adiposità, diabete o resistenza insulinica nei tessuti periferici.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Un primo studio indipendente ha esaminato 80 adulti senza diabete, misurando il grasso del fegato con spettroscopia a risonanza magnetica e la clearance insulinica con clamp euglicemico-insulinemico. Le persone con più grasso epatico avevano concentrazioni di insulina durante il clamp circa il 40% più alte e una clearance insulinica più bassa. La relazione inversa tra grasso epatico e clearance rimaneva significativa dopo considerazione di età, sesso e indice di massa corporea. Questo conferma direttamente l'associazione centrale della narrazione, pur restando uno studio trasversale e quindi non causale [1].Un'ulteriore conferma proviene da una coorte multietnica di 632 giovani con obesità, seguiti per due anni. Il grasso intraepatico è stato quantificato con risonanza magnetica e la clearance endogena dell'insulina è stata stimata durante test orali al glucosio. La clearance diminuiva nelle persone con NAFLD e lungo i terzili crescenti di grasso epatico. Inoltre, un aumento del grasso nel fegato al follow-up si associava a una diminuzione della clearance. Il disegno longitudinale rafforza la coerenza temporale, ma le stime derivavano da modelli basati su glucosio, insulina e peptide C, non da una misurazione diretta dell'estrazione epatica [2].In un campione di 50 adulti con sovrappeso o obesità e lievi alterazioni metaboliche, la presenza di malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica è stata associata a insulinemia più alta dopo glucosio orale e a clearance insulinica più bassa. Dopo aggiustamento per età, sesso e indice di massa corporea, una maggiore quota di grasso epatico restava associata sia a una maggiore risposta insulinica incrementale sia a una minore clearance. Questo studio sostiene il passaggio secondo cui l'iperinsulinemia postprandiale può accompagnarsi a minore eliminazione dell'ormone, ma ha dimensioni contenute e non separa con la precisione di un clamp la componente epatica da quella extraepatica [3].Nel loro insieme, queste ricerche indipendenti convergono sul fatto che il grasso nel fegato e la minore clearance insulinica tendono a comparire insieme. La convergenza riguarda persone adulte e giovani e utilizza tecniche differenti. Tuttavia, nessuna di queste ricerche dimostra che ridurre il grasso epatico ripristini necessariamente la clearance oppure che la clearance ridotta sia il primo evento della sequenza metabolica.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un piccolo studio trasversale ha confrontato 13 persone senza diabete con NAFLD e 15 controlli appaiati per età e indice di massa corporea. Usando tomografia computerizzata, test orale al glucosio e clamp con traccianti, non ha riscontrato differenze significative nell'estrazione epatica dell'insulina né nella clearance extraepatica tra i gruppi. L'estrazione epatica si associava invece positivamente alla sensibilità insulinica muscolare e adiposa, ma non al contenuto di grasso del fegato [4].Questo risultato non nega che la clearance totale possa essere ridotta nella NAFLD, ma contesta l'interpretazione più lineare secondo cui il solo grasso epatico determini direttamente un minore smaltimento dell'insulina. Le differenze rispetto allo studio originale possono dipendere dalla numerosità molto ridotta, dalla definizione radiologica della steatosi, dall'assenza di biopsia e dal fatto che estrazione epatica e clearance totale non sono misure sovrapponibili.Non sono state individuate ulteriori evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari. Le differenze tra tecniche di misurazione, grado di insulino-resistenza, presenza di diabete e

caratteristiche della popolazione restano elementi importanti per interpretare la letteratura.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della review dalle pubblicazioni indipendenti utilizzate per confermare o circoscrivere la narrazione del paragrafo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Osservazionale trasversale con misure metaboliche e biopsia	190 adulti: 32 senza NAFLD, 36 con steatosi semplice, 122 con NASH	Clearance epatica circa 30% più bassa nella steatosi semplice e nella NASH rispetto all'assenza di NAFLD; secrezione simile tra steatosi semplice e NASH	conferma diretta	moderata
[1]	Osservazionale trasversale con clamp	80 adulti senza diabete	Maggiore grasso epatico associato a clearance insulinica più bassa e a insulinemia durante clamp circa 40% più alta	conferma diretta	moderata
[2]	Coorte osservazionale trasversale e longitudinale	632 giovani con obesità, seguiti per due anni	Maggiore grasso intraepatico associato a minore clearance insulinica; aumento del grasso al follow-up associato a ulteriore diminuzione della clearance	conferma diretta	moderata
[3]	Osservazionale trasversale	50 adulti con sovrappeso o obesità e alterazioni metaboliche lievi	MAFLD associata a iperinsulinemia dopo glucosio orale e a minore clearance insulinica	conferma indiretta	moderata
[4]	Osservazionale trasversale con clamp e traccianti	13 adulti senza diabete con NAFLD e 15 controlli appaiati	Nessuna differenza significativa nell'estrazione epatica dell'insulina tra NAFLD e controlli; associazione con sensibilità insulinica, non con grasso epatico	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La riduzione della clearance insulinica rappresenta una spiegazione biologicamente plausibile e moderatamente sostenuta dell'iperinsulinemia osservata in molte persone con steatosi epatica. Lo studio analizzato mostra che il fenomeno può essere presente già nella steatosi semplice e che non coincide necessariamente con una maggiore secrezione pancreatica.Le evidenze indipendenti confermano l'associazione tra maggiore grasso epatico e minore eliminazione dell'insulina in diverse popolazioni. Tuttavia, i risultati non provano una causalità unidirezionale: insulino-resistenza, adiposità, infiammazione e caratteristiche individuali possono contribuire contemporaneamente. Per questo l'insulina plasmatica elevata non dovrebbe essere interpretata, da sola, come prova di ipersecrezione delle cellule beta.

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] **Effect of liver fat on insulin clearance**
Kotronen et al., 2007
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00444.2007

[2] **Intrahepatic fat, irrespective of ethnicity, is associated with reduced endogenous insulin clearance and hepatic insulin resistance in obese youths: A cross sectional and longitudinal study from the Y ale P ediatric NAFLD cohort**
Tricò et al., 2020
Diabetes, Obesity and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1111/dom.14076

[3] **Metabolic-associated fatty liver disease is characterized by a post-oral glucose load hyperinsulinemia in individuals with mild metabolic alterations**
Gignac et al., 2024
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00294.2023

[4] **Hepatic Insulin Extraction in NAFLD Is Related to Insulin Resistance Rather Than Liver Fat Content**
Utzschneider et al., 2019
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2018-01808