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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Variabilità dell'estrazione epatica dell'insulina di primo passaggio misurata direttamente e sua associazione con sensibilità insulinica e insulina plasmatica - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio originale ha valutato se la quota di insulina rimossa dal fegato al primo passaggio nel circolo portale variasse tra soggetti sani e se tale variabilità fosse collegata all'insulina a digiuno e alla sensibilità insulinica. In 12 cani maschi sani, l'estrazione epatica di primo passaggio è stata misurata con un protocollo sperimentale diretto basato su infusioni di insulina nella vena porta e in una vena periferica. L'estrazione variava dal 22,4% al 77,2%; valori più elevati si associavano a maggiore sensibilità insulinica e a minori concentrazioni di insulina a digiuno.La ricerca contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui la clearance insulinica è una caratteristica fisiologica individuale e l'insulina plasmatica non riflette automaticamente la sola secrezione pancreatica. Studi indipendenti nell'uomo indicano che la clearance contribuisce in modo rilevante all'insulinemia a digiuno, presenta una componente ereditaria e può ridursi durante un modesto aumento di peso. Tuttavia, il nesso causale tra ridotta clearance e successiva insulino-resistenza richiede ulteriori studi longitudinali.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306178

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 il fegato, oltre al pancreas, contribuisse alle differenze individuali delle concentrazioni di insulina nel sangue. Gli autori hanno esaminato l'ipotesi che una maggiore estrazione epatica di primo passaggio, cioè la quota di insulina rimossa dal fegato prima che raggiunga il resto del corpo, fosse associata a una migliore sensibilità insulinica e a minori valori di insulina a digiuno.Il collegamento con il paragrafo del libro riguarda precisamente la grande variabilità individuale della clearance insulinica. La pubblicazione mostra direttamente che, in animali sani mantenuti in condizioni sperimentali controllate, l'estrazione epatica dell'insulina può differire molto da un soggetto all'altro e che questa differenza è associata alla quantità di ormone presente nel circolo periferico.Lo studio può documentare associazioni fisiologiche in un modello animale e utilizzare una misura diretta dell'estrazione epatica. Non può invece stabilire se una ridotta estrazione sia la causa dell'insulino-resistenza, una sua conseguenza o il risultato di fattori comuni. Non può inoltre trasferire automaticamente i valori misurati nei cani alla popolazione umana.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha incluso 12 cani maschi meticci, di circa un anno di età, con peso medio di 27,5 ± 1,0 kg. Gli animali erano sani, avevano esami di funzionalità epatica nei limiti indicati dagli autori e venivano studiati dopo digiuno notturno. Dopo una procedura chirurgica veniva posizionato un catetere nella vena porta, il vaso che trasporta al fegato il sangue proveniente dall'intestino e dal pancreas.Ogni cane ha svolto tre esperimenti randomizzati da sveglio, separati da almeno tre giorni. La sensibilità insulinica è stata stimata con il clamp iperinsulinemico-euglicemico, una tecnica nella quale l'insulina viene infusa mentre il glucosio è mantenuto stabile; la quantità di glucosio necessaria per mantenerlo stabile indica quanto l'organismo risponde all'insulina.L'estrazione epatica di primo passaggio è stata calcolata con due infusioni abbinate. In una prova l'insulina veniva infusa nella vena porta e nell'altra in una vena periferica. Confrontando le velocità di eliminazione dell'insulina nei due assetti, gli autori hanno stimato la percentuale rimossa dal fegato al primo passaggio. Hanno inoltre misurato nel fegato l'espressione di INSR, il gene del recettore dell'insulina, e di CEACAM1 e IDE, proteine coinvolte rispettivamente nell'ingresso cellulare e nella degradazione dell'insulina.Le associazioni tra variabili sono state analizzate con la correlazione di Spearman, indicata con rs. Questo indice descrive se due variabili tendono a crescere o a diminuire insieme, ma non dimostra un rapporto di causa-effetto. Per descrivere la distribuzione dell'estrazione epatica, gli autori hanno aggiunto i dati basali di altri sei cani provenienti da un precedente protocollo equivalente.

4. RISULTATI

Il risultato principale è stato un'ampia variabilità dell'estrazione epatica di primo passaggio. Nei 12 cani, il fegato rimuoveva dal 22,4% al 77,2% dell'insulina che riceveva attraverso la vena porta; il valore medio era 50,4 ± 19,1%. Considerando anche sei cani di un precedente esperimento, la media nei 18 animali era 53,4%, con una deviazione standard di 16,5 punti percentuali. In parole semplici, animali sani potevano eliminare quantità molto diverse di insulina pur non mostrando alterazioni glicemiche manifeste.Una maggiore estrazione epatica era associata ad una maggiore sensibilità insulinica dell'intero organismo: rs = 0,74; P = 0,006. Il valore P indica che, secondo il criterio statistico adottato dagli autori, l'associazione osservata era difficilmente compatibile con il solo caso. Una maggiore estrazione era invece associata a minori concentrazioni di insulina a digiuno: rs = −0,64; P = 0,03. Anche la sensibilità insulinica era inversamente associata all'insulina a digiuno: rs = −0,67; P = 0,02.Eliminando dall'analisi due cani con insulinemia a digiuno particolarmente elevata, le associazioni rimanevano presenti e diventavano più forti: estrazione epatica e sensibilità insulinica rs = 0,82; P = 0,004; estrazione epatica e insulina a digiuno rs = −0,78; P = 0,008. Questo controllo riduce il rischio che l'intero risultato dipenda solo da due osservazioni estreme, ma non elimina il limite della piccola numerosità.La relazione con la sensibilità insulinica era soprattutto collegata alla risposta dei tessuti periferici, in particolare muscolo e tessuto adiposo. L'estrazione epatica era positivamente associata alla sensibilità periferica, rs = 0,80; P = 0,002, ma non alla

sensibilità del fegato nel sopprimere la produzione di glucosio, rs = 0,31; P = 0,33. L'espressione epatica di INSR era positivamente associata all'estrazione, rs = 0,67; P = 0,02; CEACAM1 e IDE non mostravano invece associazioni statisticamente significative.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato fisiologico è che la concentrazione di insulina nel sangue dipende da due processi: quanta insulina il pancreas rilascia e quanta viene eliminata, soprattutto dal fegato. Se il fegato rimuove una quota minore dell'ormone, una quantità maggiore può raggiungere il circolo generale anche senza un aumento proporzionale della secrezione pancreatica.Il segmento documentato direttamente dallo studio è: differenze individuali nell'estrazione epatica di primo passaggio differenze nelle concentrazioni di insulina a digiuno e nella sensibilità insulinica. L'associazione positiva con INSR è biologicamente compatibile con il fatto che il recettore dell'insulina partecipa alla captazione dell'ormone da parte delle cellule epatiche. Tuttavia, la misurazione dell'espressione genica non dimostra che il recettore sia la causa delle differenze osservate.La ricerca sostiene quindi l'idea che la clearance non sia un dettaglio secondario nella lettura dell'insulinemia. Non dimostra però che una bassa clearance provochi insulino-resistenza. Poiché il disegno è trasversale, entrambe le caratteristiche potrebbero dipendere da altri determinanti fisiologici o metabolici. Inoltre, l'estrazione è stata misurata in cani sani e non in persone con obesità, prediabete o diabete.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma nell'uomo deriva da uno studio osservazionale condotto in 470 adulti ispano-americani senza diabete clinicamente manifesto. La clearance metabolica dell'insulina, misurata durante clamp euglicemico-iperinsulinemico, risultava il determinante quantitativamente più forte dell'insulina a digiuno in un modello che includeva sensibilità insulinica, indice di secrezione precoce, BMI, circonferenza vita e glicemia. Nel complesso, le variabili considerate spiegavano il 52% della variabilità dell'insulinemia a digiuno. Questo risultato conferma il passaggio del libro secondo cui un valore elevato di insulina non equivale automaticamente a ipersecrezione pancreatica [1].La componente individuale ipotizzata dal libro trova sostegno in un'analisi familiare di coorti ispano-americane. La clearance insulinica ha mostrato stime di ereditabilità comprese tra 0,35 e 0,73, a seconda della coorte e del metodo di misura. In termini semplici, una quota rilevante delle differenze osservate tra persone era compatibile con contributi genetici. Questo non identifica singoli geni responsabili né esclude l'influenza dell'ambiente, ma rende plausibile che la clearance sia un tratto fisiologico parzialmente ereditabile [2].Un terzo studio ha valutato il ruolo di fattori metabolici modificabili seguendo 10 uomini sani durante un aumento intenzionale di due punti di BMI, da 21,8 a 23,8 kg/m², nell'arco di circa quattro mesi e mezzo. Dopo l'aumento di peso, l'insulina basale era più elevata; le stime degli autori indicavano che la riduzione della clearance contribuiva più dell'aumento della secrezione a questo cambiamento. Dopo stimoli con pasto, glucosio orale o glucosio endovenoso, l'aumento dell'insulina era attribuito alla minore clearance, mentre peptide C e secrezione stimata non cambiavano in modo significativo. Pur essendo un campione molto piccolo e composto solo da uomini giovani, lo studio sostiene che la variabilità della clearance possa modificarsi anche in relazione a cambiamenti metabolici precoci [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.Esistono tuttavia importanti limiti interpretativi. Le metodiche impiegate negli studi umani spesso stimano la clearance metabolica dell'insulina nell'intero organismo, mentre lo studio originale misura specificamente l'estrazione epatica di primo passaggio. Inoltre, la clearance dipende dal contesto fisiologico: digiuno, pasto, concentrazione di insulina, peso corporeo e grado di insulino-resistenza possono modificarla. Per questo i risultati non autorizzano a considerare una singola misurazione di insulina a digiuno come prova di un solo meccanismo né a dedurre una sequenza causale universale.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle evidenze indipendenti selezionate perché pertinenti alla variabilità individuale della clearance insulinica e al suo rapporto con insulinemia e stato metabolico.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Sperimentale animale, trasversale	12 cani sani; distribuzione estesa a 18 con dati precedenti	Estrazione epatica di primo passaggio dal 22,4% al 77,2%; maggiore estrazione associata a maggiore sensibilità insulinica e minore insulina a digiuno	conferma diretta	moderata
[1]	Osservazionale fisiologico	470 adulti ispano-americani senza diabete clinicamente manifesto	La clearance metabolica era il determinante quantitativamente più forte dell'insulina a digiuno nel modello multivariato	conferma diretta	moderata
[2]	Osservazionale familiare	Coorti familiari ispano-americane senza diabete	La clearance insulinica mostrava ereditabilità stimata da 0,35 a 0,73	conferma indiretta	moderata
[3]	Intervento longitudinale non randomizzato	10 uomini sani sottoposti a modesto aumento di peso	La riduzione della clearance contribuiva all'aumento dell'insulina basale e spiegava l'aumento dell'insulina stimolata	evidenza biologicamente coerente	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato documenta una grande variabilità dell'estrazione epatica di primo passaggio dell'insulina in cani sani. Una maggiore estrazione era associata a minore insulinemia a digiuno e a maggiore sensibilità insulinica. Le evidenze indipendenti nell'uomo confermano che la clearance contribuisce in modo sostanziale alle differenze dell'insulina circolante e che può essere influenzata da fattori ereditari e metabolici.La narrazione del libro è quindi moderatamente sostenuta. È ben sostenuta l'idea che l'insulina plasmatica non misuri esclusivamente la secrezione pancreatica. Richiede invece ulteriore validazione l'ipotesi che la ridotta clearance preceda regolarmente e causi l'insulino-resistenza nelle persone.

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] **Fasting insulin reflects heterogeneous physiological processes: role of insulin clearance**
Goodarzi et al., 2011
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00013.2011

[2] **Insulin Sensitivity and Insulin Clearance Are Heritable and Have Strong Genetic Correlation in Mexican Americans**
Goodarzi et al., 2014
Obesity
DOI: https://doi.org/10.1002/oby.20639

[3] **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