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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Insulin aktiviert die Mikroglia und erhöht die Expression von COX-2/IL-1b im jungen, nicht aber im gealterten Hippocampus – Eine Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob im Gehirn verabreichtes Insulin die Mikroglia, also die residenten Immunzellen des zentralen Nervensystems, im Hippocampus von jungen und alten Ratten verändern kann. Bei jungen Ratten erhöhte die wiederholte Insulinexposition Marker der mikroglialen Aktivierung sowie die Spiegel von COX-2 und IL-1b; bei alten Ratten waren diese Anstiege nicht signifikant. In primären Mikroglia-Kulturen steigerte Insulin zudem die Phosphorylierung von AKT, einem mit dem Insulinrezeptor assoziierten intrazellulären Signalweg.Im Abschnitt 5.5 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Aussage bei, dass Insulin in der Mikroglia COX-2 induzieren kann, ein Enzym, das für die Synthese von Prostaglandinen notwendig ist. Unabhängige Belege stützen die Annahme, dass Hyperinsulinämie ein pro-inflammatorisches Mikroglia-Profil begünstigen kann und dass in der Mikroglia der Anstieg von COX-2 mit einer erhöhten Produktion von PGE2 einhergehen kann. Die spezifische Verbindung Insulin → MAPK-ERK → COX-2 → PGE2 ist jedoch weder durch die Originalstudie vollständig belegt noch beim Menschen bestätigt.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461427

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob Insulin den Aktivierungszustand der Mikroglia im Hippocampus verändern kann und ob sich diese Reaktion mit dem Alter ändert. Die Hypothese war, dass das Insulinsignal mit Entzündungssignalen in den Immunzellen des Gehirns interagieren könnte. Das Thema ist relevant, da die Mikroglia Mediatoren produzieren kann, die das neuronale Umfeld beeinflussen; ihre Aktivierung ist jedoch nicht automatisch mit einem neurologischen Schaden gleichzusetzen.Der Bezug zu Abschnitt 5.5 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft einen präzisen Teil der vorgeschlagenen Kette: Insulin kann mit einem Anstieg von COX-2 in der Mikroglia oder im hippokampalen Gewebe, das diese enthält, assoziiert sein. COX-2, oder Cyclooxygenase-2, ist ein Enzym, das an der Umwandlung von Arachidonsäure in Vorstufen von Prostaglandinen beteiligt ist, einschließlich Prostaglandin E2. Die Studie hat die Produktion von PGE2 nicht direkt gemessen, den MAPK-ERK-Signalweg nicht überprüft und erlaubt es nicht, die Ergebnisse auf gesunde oder kranke Menschen zu übertragen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract; Informationen, die nicht im Abstract enthalten sind, müssen daher als im verfügbaren Material nicht aufgeführt betrachtet werden. Die Forscher verabreichten den Tieren fünf Tage lang Insulin oder ein Kontrollvehikel auf intrazerebroventrikulärem Weg, das heißt direkt in die Hirnventrikel. Die angegebene Dosis betrug 20 mU. Untersucht wurden junge Wistar-Ratten im Alter von 3 Monaten sowie alte Ratten im Alter von 22 Monaten.Im Hippocampus wurden Marker für eine mikrogliale Aktivierung bewertet, die als Iba-1-positive und CD68-positive Zellen identifiziert wurden, sowie die Spiegel von COX-2 und Interleukin-1b (IL-1b), einem Protein, das an Entzündungsreaktionen beteiligt ist. Bei den jungen Ratten war zudem eine Untersuchung acht Tage nach der letzten Verabreichung vorgesehen, zusammen mit einem Test für das räumliche Gedächtnis, dem Morris Water Maze. In primären Mikroglia-Kulturen wurde die Phosphorylierung von AKT an Ser473 bewertet, eine chemische Modifikation, die die Aktivierung eines intrazellulären Signalwegs in Verbindung mit dem Insulinrezeptor anzeigt.Die Gruppengrößen, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Methode der Behandlungszuweisung, die Randomisierungs- und Verblindungsverfahren, die vollständigen analytischen Techniken, die detaillierten statistischen Analysen sowie die numerischen Werte der Ergebnisse sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Bei jungen Ratten führte eine fünftägige intrazerebrale Insulingabe zu einer Zunahme der Mikroglia mit Iba-1- und CD68-Markern im Hippocampus sowie zu erhöhten COX-2- und IL-1b-Spiegeln im Vergleich zur Kontrollgruppe (Vehikel). Einfach ausgedrückt war die Behandlung mit einer Veränderung der Immunzellen im Gehirn und einem Anstieg zweier Indikatoren verbunden, die auf eine Entzündungsreaktion hindeuten. Das Abstract enthält keine absoluten Werte, prozentualen Veränderungen, Konfidenzintervalle oder P-Werte für diese Vergleiche.Bei alten Ratten führte dieselbe Insulinexposition nicht zu einem signifikanten Anstieg der Iba-1-positiven und CD68-positiven Mikroglia oder der COX-2- und IL-1b-Spiegel. Acht Tage nach der letzten Verabreichung waren die Mikroglia-Aktivierung und der Anstieg von COX-2 bei den jungen Ratten weiterhin vorhanden; dieser Verlauf ging mit einer besseren Leistung im räumlichen Gedächtnistest einher. Die zeitliche Übereinstimmung beweist jedoch nicht, dass COX-2, aktivierte Mikroglia oder Insulin die Verbesserung des Gedächtnisses verursacht haben.In primärer Mikroglia erhöhte Insulin die Phosphorylierung von AKT an Ser473. Dieses Ergebnis zeigt, dass diese Zellen direkt auf das Insulinsignal reagieren können. Es beweist jedoch nicht, dass AKT für den im lebenden Hippocampus beobachteten Anstieg von COX-2 verantwortlich ist, noch dass MAPK-ERK oder die Produktion von PGE2 daran beteiligt sind.

5. INTERPRETATION

Die zentrale Bedeutung liegt darin, dass im verwendeten experimentellen Modell die wiederholte Verabreichung von Insulin in das Gehirn junger Ratten mit einem Anstieg mikroglialer Marker und von COX-2 im Hippocampus assoziiert war. Da COX-2 zur Produktion von Prostanoiden beiträgt, macht diese Beobachtung es biologisch plausibel, dass ein Insulinsignal zur Entstehung eines lokalen proinflammatorischen Milieus beitragen kann.Das durch die Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, belegte Segment lautet daher: Insulin im zentralen Nervensystem Mikroglia-Aktivierung und Anstieg von COX-2 im Hippocampus junger Ratten. Das Buch schlägt eine umfassendere Kette vor, in der Insulin MAPK-ERK aktiviert und COX-2 induziert, was die Umwandlung von Arachidonsäure in PGE2 begünstigt. Die Originalstudie misst jedoch weder MAPK-ERK, freie Arachidonsäure, cPLA2a, mPGES-1, PGE2 noch den biochemischen Fluss zwischen diesen Schritten.Darüber hinaus deutet das unterschiedliche Ergebnis bei alten Ratten darauf hin, dass die Reaktion nicht universell ist: Alter, der entzündliche Basisstatus und eine cerebrale Insulinresistenz können den Effekt beeinflussen. Die Forschung liefert somit einen relevanten, aber begrenzten experimentellen Beleg und nicht den vollständigen Nachweis der im Buchabschnitt vorgeschlagenen Sequenz.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung des ersten Schritts, nämlich dass ein überschüssiges Insulinsignal ein pro-inflammatorisches Mikroglia-Profil begünstigen kann, stammt aus einem Mausmodell für eine durch fettreiche Ernährung induzierte Insulinresistenz sowie aus Experimenten an primärer Mikroglia und BV2-Zellen. Bei den Mäusen führte die Diät zu erhöhten Insulinwerten im Blut und im Liquor, was mit einer mikroglialen Aktivierung im Hippocampus und einem Anstieg von IL-1b einherging. In den Zellkulturen steigerte Insulin die mikrogliale Proliferation, Marker für eine pro-inflammatorische Polarisierung sowie die Zytokinproduktion. Die Studie untersuchte COX-2 oder PGE2 nicht als primäre Endpunkte; sie bestätigt daher zwar die Verbindung Insulin pro-inflammatorische Mikroglia-Antwort, jedoch nicht die gesamte im Buch beschriebene Lipidkette [1].Eine zweite Studie, die an primärer Ratten-Mikroglia durchgeführt wurde, verdeutlicht den nachgeschalteten Schritt: Wenn Mikroglia mit Poly(I:C), einem experimentellen Analogon viraler RNA, stimuliert werden, steigen COX-2, mPGES-1 und die PGE2-Freisetzung an. Die Hemmung von MEK1/2, einem Enzym oberhalb von ERK, reduzierte den Anstieg von COX-2 und mPGES-1. Dies stützt die Annahme, dass in Mikroglia ein Signalweg über MEK-ERK dazu beitragen kann, einen Entzündungsreiz mit dem enzymatischen Apparat zur PGE2-Produktion zu verknüpfen. Der Stimulus war hierbei nicht Insulin; die Bestätigung der Insulin-Verbindung bleibt daher indirekt.In einem weiteren Modell mit primärer Ratten-Mikroglia erhöhte der bakterielle Stimulus LPS die COX-2-Expression und die PGE2-Synthese. Hier erwies sich jedoch p38 MAPK als das entscheidende Signal und nicht der ERK1/2-Weg. Die Studie bestätigt biologisch konsistent, dass die Induktion von COX-2 in Mikroglia zu einer erhöhten PGE2-Produktion führen kann, weist aber auch darauf hin, dass die maßgebliche Kinase vom Stimulus und dem experimentellen Kontext abhängt [2].Ein Experiment an BV2-Zellen zeigte, dass die Zugabe von Insulin nach LPS-Gabe Stickstoffmonoxid, TNF und IL-6 über AKT/NF-kB erhöhte, während gleichzeitig der intrazelluläre oxidative Stress reduziert wurde. Die Autoren identifizierten MAPK-ERK nicht als Mediator der Insulinwirkung und maßen weder COX-2 noch PGE2. Dieses Ergebnis ist wichtig, da es darauf hindeutet, dass Insulin gleichzeitig bestimmte Entzündungsreaktionen verstärken und oxidative Komponenten reduzieren kann, was eine einseitige Darstellung seiner Wirkung auf Mikroglia unangemessen macht [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Es gibt direkt relevante Erkenntnisse, die zur Vorsicht hinsichtlich der obligatorischen Rolle von MAPK-ERK mahnen. In primären Mikroglia, die mit LPS stimuliert wurden, hing der Anstieg von COX-2 und PGE2 von p38 MAPK ab und nicht von ERK1/2; daher kann COX-2 in Mikroglia über andere MAPK-Signalwege als ERK induziert werden [2]. Dies

widerlegt nicht, dass MEK-ERK in anderen Kontexten einen Beitrag leisten kann, zeigt jedoch, dass dieser Weg nicht als der einzige Regulationsmechanismus betrachtet werden kann.In BV2-Zellen, die bereits durch LPS aktiviert waren, verstärkte Insulin die Produktion einiger proinflammatorischer Zytokine über AKT/NF-kB, reduzierte jedoch reaktive Sauerstoffspezies und die Aktivität der NADPH-Oxidase. Die Richtung des Effekts hängt also vom beobachteten Indikator ab: Anstieg bei einigen Immunmediatoren, Reduktion bei einigen oxidativen Signalen [3]. Es wurden keine ausreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Erkenntnisse über die genaue Wirkung von wiederholtem intrazerebralem Insulin auf die hippokampalen COX-2-Spiegel bei jungen Ratten identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen den Ergebnissen der Originalstudie und unabhängigen Publikationen, die spezifische Aspekte der Darstellung bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Tier- und Zellmodell	Junge und alte Wistar-Ratten; primäre Mikroglia	Intrazerebrales Insulin erhöhte die mikrogliale Aktivierung, COX-2 und IL-1b im Hippocampus junger, aber nicht alter Ratten.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Tier- und Zellmodell	Mäuse mit diätinduzierter Insulinresistenz; primäre Mikroglia und BV2-Zellen	Hyperinsulinämie und Insulinbehandlung erhöhten proinflammatorische Marker und die proinflammatorische mikrogliale Polarisierung.	indirekte Bestätigung	moderat
	Zellmodell	Primäre Ratten-Mikroglia, stimuliert mit poly(I:C)	Der Anstieg von COX-2 und mPGES-1 war mit einem höheren PGE2-Spiegel assoziiert und wurde durch MEK-Inhibitoren reduziert.	biologisch konsistente Evidenz	moderat

[2], [3]	Zellmodell	Primäre Ratten-Mikroglia, stimuliert mit LPS; BV2-Zellen behandelt mit LPS und Insulin	COX-2/PGE2 kann eher von p38 MAPK als von ERK abhängen; Insulin kann Zytokine erhöhen, aber oxidativen Stress reduzieren.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt experimentell die Annahme, dass wiederholt in das Gehirn junger Ratten verabreichtes Insulin die Mikroglia-Aktivierung sowie die hippokampalen Spiegel von COX-2 und IL-1b erhöhen kann. Dies macht die Verwendung im Abschnitt über die Induktion von COX-2 relevant.Der darauffolgende Teil der Darstellung, also die Verbindung zu PGE2, wird auf mechanistischer Ebene durch unabhängige Studien an Mikroglia gestützt. Der MAPK-ERK-Signalweg erscheint jedoch weder als einzigartig noch als direkt nachgewiesener Vermittler der Insulinwirkung in der Originalstudie. Die gesamte Sequenz bleibt daher eine biologisch plausible und moderat durch experimentelle Modelle gestützte Rekonstruktion, die eine Validierung am Menschen erfordert.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Hyperinsulinemia-induced microglial mitochondrial dynamic and metabolic alterations lead to neuroinflammation in vivo and in vitro**
Yang et al., 2022
Frontiers in Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1036872

[2] **Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase 2 in lipopolysaccharide activated primary rat microglia**
Akundi et al., 2005
Glia
DOI: https://doi.org/10.1002/glia.20198

[3] **Insulin Mediates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses and Oxidative Stress in BV2 Microglia**
Huang et al., 2024
Journal of Inflammation Research
DOI: https://doi.org/10.2147/JIR.S481101