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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La insulina activa la microglía y aumenta la expresión de COX-2/IL-1b en el hipocampo joven, pero no en el envejecido: revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la insulina administrada en el cerebro puede modificar la microglía, es decir, las células inmunitarias residentes del sistema nervioso central, en el hipocampo de ratas jóvenes y ancianas. En las ratas jóvenes, la exposición repetida a la insulina aumentó los marcadores de activación microglial y los niveles de COX-2 e IL-1b; en las ratas ancianas, estos aumentos no resultaron significativos. En cultivos primarios de microglía, la insulina también aumentó la fosforilación de AKT, una señal intracelular asociada al receptor de insulina.En el apartado 5.5 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye al argumento de que la insulina puede inducir en la microglía la COX-2, enzima necesaria para la síntesis de prostaglandinas. Evidencias independientes sostienen que la hiperinsulinemia puede favorecer un perfil microglial proinflamatorio y que, en la microglía, el aumento de COX-2 puede acompañarse de una mayor producción de PGE2. Sin embargo, el vínculo específico insulina → MAPK-ERK → COX-2 → PGE2 no está demostrado integralmente por el estudio original ni confirmado en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24461423

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la insulina puede modificar el estado de activación de la microglía en el hipocampo y si esta respuesta cambia con la edad. La hipótesis era que la señalización de la insulina podría integrarse con señales inflamatorias en las células inmunitarias del cerebro. El tema es relevante porque la microglía puede producir mediadores que influyen en el entorno nervioso; sin embargo, su activación no equivale automáticamente a un daño neurológico.La pertinencia con el apartado 5.5 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere a un segmento preciso de la cadena propuesta: la insulina puede estar asociada a un aumento de COX-2 en la microglía o en el tejido hipocampal que la contiene. La COX-2, o ciclooxigenasa-2, es una enzima que participa en la transformación del ácido araquidónico en precursores de las prostaglandinas, incluida la prostaglandina E2. El estudio no midió directamente la producción de PGE2, no verificó la vía MAPK-ERK y no permite trasladar los resultados a personas sanas o enfermas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen; por lo tanto, la información que no aparece en el resumen debe considerarse no incluida en el material disponible. Los investigadores administraron insulina o un vehículo de control por vía
intracerebroventricular, es decir, directamente en los ventrículos cerebrales, durante cinco días. La dosis indicada fue de 20 mU. Se estudiaron ratas Wistar jóvenes de 3 meses y ratas ancianas de 22 meses.En el hipocampo se evaluaron marcadores de activación microglial identificados como células Iba-1 positivas y CD68 positivas, además de los niveles de COX-2 y de interleucina-1b, o IL-1b, una proteína implicada en las respuestas inflamatorias. En las ratas jóvenes también se previó una evaluación ocho días después de la última administración, junto con una prueba de memoria espacial, el test de laberinto acuático de Morris (Morris Water Maze). En cultivos primarios de microglía se evaluó la fosforilación de AKT en Ser473, una modificación química que señala la activación de una vía intracelular vinculada al receptor de insulina.El tamaño de los grupos, los criterios de inclusión y exclusión, el método de asignación a los tratamientos, los procedimientos de aleatorización y cegamiento, las técnicas analíticas completas, los análisis estadísticos detallados y los valores numéricos de los resultados no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En ratas jóvenes, cinco días de insulina intracerebral aumentaron en el hipocampo el número de microglía con marcadores Iba-1 y CD68, y elevaron los niveles de COX-2 e IL-1b en comparación con el vehículo. En términos sencillos, el tratamiento estuvo acompañado de un cambio en las células inmunitarias cerebrales y de un aumento de dos indicadores compatibles con una respuesta inflamatoria. El resumen no informa de valores absolutos, variaciones porcentuales, intervalos de confianza ni valores P para estas comparaciones.En ratas ancianas, la misma exposición a la insulina no produjo un aumento significativo de la microglía positiva para Iba-1 y CD68, ni de los niveles de COX-2 e IL-1b. Ocho días después de la última administración, en las ratas jóvenes la activación microglial y el aumento de COX-2 seguían presentes; esta tendencia se acompañó de un mejor rendimiento en la prueba de memoria espacial. El paralelismo temporal no demuestra que la COX-2, la microglía activada o la insulina hayan causado la mejora de la memoria.En la microglía primaria, la insulina aumentó la fosforilación de AKT en Ser473. Este resultado muestra que estas células pueden responder directamente a la señal de insulina. Sin embargo, no demuestra que AKT sea responsable del aumento de COX-2 observado en el hipocampo vivo, ni que intervengan MAPK-ERK o la producción de PGE2.

5. INTERPRETACIÓN

El significado principal es que, en el modelo experimental utilizado, la insulina administrada repetidamente en el cerebro de ratas jóvenes se asoció con un aumento de marcadores microgliales y de COX-2 en el hipocampo. Dado que la COX-2 contribuye a la producción de prostanoides, esta observación hace biológicamente plausible que una señal insulínica pueda participar en la predisposición de un entorno proinflamatorio local.El segmento documentado por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es, por tanto: insulina en el sistema

nervioso central activación microglial y aumento de COX-2 en el hipocampo de ratas jóvenes. El libro propone una cadena más amplia, en la que la insulina activa MAPK-ERK e induce la COX-2, predisponiendo la conversión del ácido araquidónico en PGE2. El estudio original no mide MAPK-ERK, ácido araquidónico libre, cPLA2a, mPGES-1, PGE2 ni el flujo bioquímico entre estos pasos.Además, el resultado diferente en ratas ancianas indica que la respuesta no es universal: la edad, el estado inflamatorio basal y la resistencia insulínica cerebral pueden modificar el efecto. La investigación ofrece, por tanto, una prueba experimental pertinente pero circunscrita, no la demostración completa de la secuencia propuesta en el párrafo del libro.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación independiente del primer paso, es decir, que un exceso de señalización insulínica puede favorecer un perfil microglial proinflamatorio, proviene de un modelo murino de resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en grasas y de experimentos en microglía primaria y células BV2. En los ratones, la dieta aumentó la insulina en sangre y en el líquido cefalorraquídeo, lo cual estuvo acompañado de activación microglial hipocampal y un aumento de IL-1b. En los cultivos, la insulina aumentó la proliferación microglial, los marcadores de polarización proinflamatoria y la producción de citocinas. El estudio no midió COX-2 o PGE2 como puntos finales principales, por lo que confirma el vínculo insulina respuesta microglial proinflamatoria, pero no toda la cadena lipídica descrita en el libro [1].Un segundo estudio, realizado en microglía primaria de rata, aclara el paso posterior: cuando las células microgliales son estimuladas con poly(I:C), un análogo experimental de ARN viral, aumentan la COX-2, la mPGES-1 y la liberación de PGE2. La inhibición de MEK1/2, enzima situada aguas arriba de ERK, redujo el aumento de COX-2 y mPGES-1. Esto respalda que, en la microglía, una vía que incluye a MEK-ERK puede contribuir a conectar un estímulo inflamatorio con el aparato enzimático que produce PGE2. El estímulo no fue la insulina; por lo tanto, la confirmación del vínculo insulínico sigue siendo indirecta.En otro modelo de microglía primaria de rata, el estímulo bacteriano LPS aumentó la COX-2 y la síntesis de PGE2. Aquí, sin embargo, la señal crucial resultó ser p38 MAPK y no la vía ERK1/2. El estudio confirma de manera biológicamente coherente que la inducción de COX-2 en la microglía puede traducirse en una mayor cantidad de PGE2, pero también señala que la quinasa predominante depende del estímulo y del contexto experimental [2].Un experimento en células BV2 mostró que la insulina añadida después de LPS aumentó el óxido nítrico, el TNF y la IL-6 a través de AKT/NF-kB, mientras que redujo el estrés oxidativo intracelular. Los autores no identificaron a MAPK-ERK como mediador del efecto insulínico y no midieron COX-2 o PGE2. Este resultado es importante porque indica que la insulina puede aumentar simultáneamente algunas respuestas inflamatorias y reducir algunos componentes oxidativos, lo que hace inapropiada una representación unívoca de su efecto sobre la microglía [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Existen evidencias directamente pertinentes que exigen prudencia sobre el papel obligatorio de MAPK-ERK. En microglía primaria estimulada con LPS, el aumento de COX-2 y PGE2 dependió de p38 MAPK y no de ERK1/2; por lo tanto, la COX-2 puede ser inducida en la microglía a través de vías MAPK distintas a ERK [2]. Esto no desmiente que MEK-ERK pueda contribuir en otros contextos, pero demuestra que no es posible considerarla la única vía reguladora.En células BV2 ya activadas por LPS, la insulina potenció la producción de algunas citocinas proinflamatorias a través de AKT/NF-kB, pero redujo las especies reactivas del oxígeno y la actividad de la NADPH oxidasa. La dirección del efecto depende, por tanto, del indicador observado: aumento para algunos mediadores inmunitarios, reducción para algunas señales oxidativas [3]. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre el efecto exacto de la insulina intracerebral repetida en los niveles hipocampales de COX-2 en ratas jóvenes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el resultado del estudio original de las publicaciones independientes que confirman o delimitan pasos específicos de la narrativa.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal y celular	Ratas Wistar jóvenes y ancianas; microglía primaria	La insulina intracerebral aumentó la activación microglial, COX-2 e IL-1b en el hipocampo joven, pero no en el anciano.	confirmación directa	moderada
[1]	Animal y celular	Ratones con resistencia a la insulina inducida por la dieta; microglía primaria y BV2	La hiperinsulinemia y el tratamiento con insulina aumentaron los marcadores proinflamatorios y la polarización microglial proinflamatoria.	confirmación indirecta	moderada
	Celular	Microglía primaria de rata estimulada con poly(I:C)	El aumento de COX-2 y mPGES-1 se asoció con una mayor PGE2 y fue reducido por inhibidores de MEK.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[2], [3]	Celular	Microglía primaria de rata estimulada con LPS; células BV2 tratadas con LPS e insulina	COX-2/PGE2 puede depender de p38 MAPK en lugar de ERK; la insulina puede aumentar las citoquinas pero reducir el estrés oxidativo.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma experimental que la insulina administrada repetidamente en el cerebro de ratas jóvenes puede aumentar la activación microglial y los niveles hipocampales de COX-2 e IL-1b. Esto hace que su uso sea pertinente en el párrafo dedicado a la inducción de COX-2.La parte siguiente de la narración, es decir, la conexión con la PGE2, está respaldada a nivel mecanístico por estudios independientes sobre la microglía. Sin embargo, la vía MAPK-ERK no parece ser única ni estar directamente demostrada como mediadora del efecto de la insulina en el estudio original. Por lo tanto, toda la secuencia sigue siendo una reconstrucción biológicamente plausible y moderadamente respaldada por modelos experimentales, que requiere validación en humanos.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

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