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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'insulina attiva la microglia e aumenta l'espressione di COX-2/IL-1b nell'ippocampo giovane ma non in quello anziano - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'insulina somministrata nel cervello possa modificare la microglia, cioè le cellule immunitarie residenti del sistema nervoso centrale, nell'ippocampo di ratti giovani e anziani. Nei ratti giovani, l'esposizione ripetuta all'insulina ha aumentato marcatori di attivazione microgliale e i livelli di COX-2 e IL-1b; nei ratti anziani questi aumenti non sono risultati significativi. In colture primarie di microglia, l'insulina ha inoltre aumentato la fosforilazione di AKT, segnale intracellulare associato al recettore insulinico.Nel paragrafo 5.5 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio secondo cui l'insulina può indurre nelle microglia COX-2, enzima necessario alla sintesi di prostaglandine. Evidenze indipendenti sostengono che l'iperinsulinemia può favorire un profilo microgliale pro-infiammatorio e che, nelle microglia, l'aumento di COX-2 può accompagnarsi a una maggiore produzione di PGE2. Tuttavia, il collegamento specifico insulina → MAPK-ERK → COX-2 → PGE2 non è dimostrato integralmente dallo studio originale né confermato nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24461419

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'insulina possa modificare lo stato di attivazione della microglia nell'ippocampo e se questa risposta cambi con l'età. L'ipotesi era che il segnale insulinico potesse integrarsi con segnali infiammatori nelle cellule immunitarie del cervello. Il tema è rilevante perché la microglia può produrre mediatori che influenzano l'ambiente nervoso; tuttavia, la sua attivazione non equivale automaticamente a un danno neurologico.La pertinenza con il paragrafo 5.5 de "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda un segmento preciso della catena proposta: l'insulina può essere associata a un aumento di COX-2 nella microglia o nel tessuto ippocampale che la contiene. COX-2, o cicloossigenasi-2, è un enzima che partecipa alla trasformazione dell'acido arachidonico in precursori delle prostaglandine, compresa la prostaglandina E2. Lo studio non ha misurato direttamente la produzione di PGE2, non ha verificato la via MAPK-ERK e non consente di trasferire i risultati a persone sane o malate.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract; le informazioni non riportate nell'abstract devono quindi essere considerate non riportate nel materiale disponibile. I ricercatori hanno somministrato per via intracerebroventricolare, cioè direttamente nei ventricoli cerebrali, insulina oppure veicolo di controllo per cinque giorni. La dose indicata è stata di 20 mU. Sono stati studiati ratti Wistar giovani di 3 mesi e ratti anziani di 22 mesi.Nell'ippocampo sono stati valutati marcatori di attivazione microgliale identificati come cellule Iba-1 positive e CD68 positive, oltre ai livelli di COX-2 e dell'interleuchina-1b, o IL-1b, una proteina coinvolta nelle risposte infiammatorie. Nei ratti giovani è stata prevista anche una valutazione otto giorni dopo l'ultima somministrazione, insieme a un test di memoria spaziale, il Morris Water Maze. In colture primarie di microglia è stata valutata la fosforilazione di AKT in Ser473, modifica chimica che segnala l'attivazione di una via intracellulare collegata al recettore dell'insulina.La numerosità dei gruppi, i criteri di inclusione ed esclusione, il metodo di assegnazione ai trattamenti, le procedure di randomizzazione e cecità, le tecniche analitiche complete, le analisi statistiche dettagliate e i valori numerici dei risultati non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Nei ratti giovani, cinque giorni di insulina intracerebrale hanno aumentato nell'ippocampo il numero di microglia con marcatori Iba-1 e CD68 e hanno aumentato i livelli di COX-2 e IL-1b rispetto al veicolo. In parole semplici, il trattamento è stato accompagnato da un cambiamento delle cellule immunitarie cerebrali e da un aumento di due indicatori compatibili con una risposta infiammatoria. L'abstract non riporta valori assoluti, variazioni percentuali, intervalli di confidenza o valori P per questi confronti.Nei ratti anziani, la stessa esposizione all'insulina non ha prodotto un aumento significativo delle microglia Iba-1 positive e CD68 positive, né dei livelli di COX-2 e IL-1b. Otto giorni dopo l'ultima somministrazione, nei ratti giovani l'attivazione microgliale e l'aumento di COX-2 erano ancora presenti; questo andamento si è accompagnato a una migliore prestazione nel test di memoria spaziale. Il parallelismo temporale non dimostra che COX-2, microglia attivata o insulina abbiano causato il miglioramento della memoria.Nella microglia primaria, l'insulina ha aumentato la fosforilazione di AKT in Ser473. Questo risultato mostra che queste cellule possono rispondere direttamente al segnale insulinico. Non dimostra però che AKT sia responsabile dell'aumento di COX-2 osservato nell'ippocampo vivo, né che intervengano MAPK-ERK o la produzione di PGE2.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato principale è che, nel modello sperimentale utilizzato, l'insulina somministrata ripetutamente nel cervello dei ratti giovani è stata associata a un aumento di marcatori microgliali e di COX-2 nell'ippocampo. Poiché COX-2 contribuisce alla produzione di prostanoidi, questa osservazione rende biologicamente plausibile che un segnale insulinico possa partecipare alla predisposizione di un ambiente pro-infiammatorio locale.Il segmento documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è quindi: insulina nel sistema nervoso centrale attivazione microgliale e aumento di

COX-2 nell'ippocampo dei ratti giovani. Il libro propone una catena più ampia, nella quale l'insulina attiva MAPK-ERK e induce COX-2, predisponendo la conversione dell'acido arachidonico in PGE2. Lo studio originale non misura MAPK-ERK, acido arachidonico libero, cPLA2a, mPGES-1, PGE2 o il flusso biochimico tra questi passaggi.Inoltre, il risultato differente nei ratti anziani indica che la risposta non è universale: età, stato infiammatorio di base e resistenza insulinica cerebrale possono modificare l'effetto. La ricerca offre quindi una prova sperimentale pertinente ma circoscritta, non la dimostrazione completa della sequenza proposta nel paragrafo del libro.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del primo passaggio, cioè che un eccesso di segnale insulinico possa favorire un profilo microgliale pro-infiammatorio, proviene da un modello murino di insulino-resistenza indotta da dieta ricca di grassi e da esperimenti su microglia primaria e cellule BV2. Nei topi, la dieta ha aumentato l'insulina nel sangue e nel liquido cerebrospinale ed è stata accompagnata da attivazione microgliale ippocampale e aumento di IL-1b. Nelle colture, l'insulina ha aumentato proliferazione microgliale, marcatori di polarizzazione pro-infiammatoria e produzione di citochine. Lo studio non ha misurato COX-2 o PGE2 come endpoint principali, perciò conferma il collegamento insulina risposta microgliale pro-infiammatoria, ma non l'intera catena lipidica descritta nel libro [1].Un secondo studio, condotto su microglia primaria di ratto, chiarisce il passaggio a valle: quando le microglia sono stimolate con poly(I:C), un analogo sperimentale di RNA virale, aumentano COX-2, mPGES-1 e rilascio di PGE2. L'inibizione di MEK1/2, enzima a monte di ERK, ha ridotto l'aumento di COX-2 e mPGES-1. Questo sostiene che nelle microglia una via comprendente MEK-ERK può contribuire a collegare uno stimolo infiammatorio all'apparato enzimatico che produce PGE2. Lo stimolo non era l'insulina; la conferma del collegamento insulinico resta pertanto indiretta.In un altro modello di microglia primaria di ratto, lo stimolo batterico LPS ha aumentato COX-2 e la sintesi di PGE2. Qui, però, il segnale cruciale è risultato p38 MAPK e non la via ERK1/2. Lo studio conferma in modo biologicamente coerente che l'induzione di COX-2 nelle microglia può tradursi in maggiore PGE2, ma segnala anche che la chinasi prevalente dipende dallo stimolo e dal contesto sperimentale [2].Un esperimento su cellule BV2 ha mostrato che l'insulina aggiunta dopo LPS ha aumentato ossido nitrico, TNF e IL-6 attraverso AKT/NF-kB, mentre ha ridotto lo stress ossidativo intracellulare. Gli autori non hanno identificato MAPK-ERK come mediatore dell'effetto insulinico e non hanno misurato COX-2 o PGE2. Questo risultato è importante perché indica che l'insulina può contemporaneamente aumentare alcune risposte infiammatorie e ridurre alcune componenti ossidative, rendendo inappropriata una rappresentazione univoca del suo effetto sulle microglia [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esistono evidenze direttamente pertinenti che richiedono prudenza sul ruolo obbligato di MAPK-ERK. Nelle microglia primarie stimolate con LPS, l'aumento di COX-2 e PGE2 è dipeso da p38 MAPK e non da ERK1/2; pertanto, COX-2 può essere indotta nelle microglia attraverso vie MAPK diverse da ERK [2]. Questo non smentisce che MEK-ERK possa contribuire in altri contesti, ma mostra che non è possibile considerarla l'unica via regolatoria.In cellule BV2 già attivate da LPS, l'insulina ha potenziato la produzione di alcune citochine pro-infiammatorie tramite AKT/NF-kB, ma ha ridotto specie reattive dell'ossigeno e l'attività della NADPH ossidasi. La direzione dell'effetto dipende quindi dall'indicatore osservato: aumento per alcuni mediatori immunitari, riduzione per alcuni segnali ossidativi [3]. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sull'esatto effetto dell'insulina intracerebrale ripetuta sui livelli ippocampali di COX-2 nei ratti giovani; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il risultato dello studio originale dalle pubblicazioni indipendenti che confermano o delimitano specifici passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale e cellulare	Ratti Wistar giovani e anziani; microglia primaria	L'insulina intracerebrale ha aumentato attivazione microgliale, COX-2 e IL-1b nell'ippocampo giovane, ma non in quello anziano.	conferma diretta	moderata
[1]	Animale e cellulare	Topi con insulino-resistenza indotta da dieta; microglia primaria e BV2	Iperinsulinemia e trattamento insulinico hanno aumentato marcatori pro-infiammatori e polarizzazione microgliale pro-infiammatoria.	conferma indiretta	moderata
	Cellulare	Microglia primaria di ratto stimolata con poly(I:C)	L'aumento di COX-2 e mPGES-1 si è associato a maggiore PGE2 ed è stato ridotto da inibitori di MEK.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[2], [3]	Cellulare	Microglia primaria di ratto stimolata con LPS; cellule BV2 trattate con LPS e insulina	COX-2/PGE2 può dipendere da p38 MAPK anziché ERK; l'insulina può aumentare citochine ma ridurre stress ossidativo.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo sperimentale che l'insulina somministrata ripetutamente nel cervello dei ratti giovani può aumentare l'attivazione microgliale e i livelli ippocampali di COX-2 e IL-1b. Questo rende pertinente il suo impiego nel paragrafo dedicato all'induzione di COX-2.La parte successiva della narrazione, cioè il collegamento verso PGE2, è sostenuta a livello meccanicistico da studi indipendenti sulle microglia. Tuttavia, la via MAPK-ERK non appare unica né direttamente dimostrata come mediatore dell'effetto dell'insulina nello studio originale. L'intera sequenza resta quindi una ricostruzione biologicamente plausibile e moderatamente supportata da modelli sperimentali, che richiede validazione nell'uomo.

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. 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] **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