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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Macrofagi, infiammazione di basso grado, insulino-resistenza e iperinsulinemia: una relazione reciproca e ambigua nello sviluppo delle malattie metaboliche - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24463688

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata è una revisione narrativa dedicata al rapporto bidirezionale tra infiammazione cronica di basso grado, insulino-resistenza, iperinsulinemia e macrofagi. Gli autori descrivono come queste cellule immunitarie possiedano recettori per l'insulina e possano modificare la loro attività in risposta al segnale insulinico. La revisione non presenta un nuovo esperimento, una nuova coorte di pazienti o una metanalisi quantitativa.Nel paragrafo 5.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla narrazione secondo cui l'esposizione persistente a insulina elevata può alterare la regolazione immunitaria dei macrofagi, favorendo circuiti che mantengono infiammazione e disfunzione metabolica. Studi indipendenti in monociti umani, modelli murini e colture cellulari sostengono alcuni passaggi di questa catena. Altri esperimenti mostrano però risposte anti-infiammatorie o simil-M2, indicando che l'effetto non è uniforme. La conclusione più prudente è che il circuito sia biologicamente plausibile e moderatamente sostenuto, ma non dimostrato in modo univoco nell'uomo.

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 comprendere se e come i macrofagi, cellule immunitarie che rimuovono microrganismi, residui cellulari e lipidi in eccesso, partecipino al rapporto reciproco tra alterazioni metaboliche e infiammazione. L'ipotesi discussa è che l'insulino-resistenza e il danno metabolico possano rendere i macrofagi più inclini a produrre segnali infiammatori e che, a loro volta, tali segnali peggiorino la risposta dei tessuti all'insulina.La pertinenza con il paragrafo 5.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda soprattutto un segmento della catena: i macrofagi esprimono il recettore dell'insulina e l'esposizione persistente a concentrazioni elevate di questo ormone può modificare i loro segnali regolatori, in alcune condizioni aumentando la risposta a stimoli pro-infiammatori.La pubblicazione non dimostra che l'iperinsulinemia sia sempre il primo evento delle malattie metaboliche, né prova che abbia lo stesso effetto in ogni tessuto o in ogni persona. Trattandosi di una revisione, il suo contributo consiste nel collegare risultati già pubblicati e nel descrivere una possibile rete di interazioni biologiche, non nello stabilire da sola un rapporto causale clinico.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio originale è una revisione narrativa della letteratura scientifica, con attenzione particolare al tessuto adiposo e al fegato. Gli autori hanno selezionato esempi sperimentali e osservazionali riguardanti la segnalazione dell'insulina nei macrofagi, il reclutamento di cellule immunitarie nei tessuti metabolicamente stressati e il ruolo di citochine pro-infiammatorie, cioè proteine che trasmettono segnali tra cellule.Non è riportato un protocollo di revisione sistematica. Non sono riportati database consultati, stringhe di ricerca, criteri formali di inclusione ed esclusione, periodo della ricerca bibliografica, valutazione standardizzata del rischio di bias o metanalisi. Non vi sono partecipanti arruolati direttamente dagli autori, gruppi di trattamento, follow-up o endpoint clinici propri della pubblicazione.La revisione discute risultati ottenuti in esseri umani, topi, macrofagi isolati, monociti e linee cellulari. Questa varietà è utile per ricostruire un possibile meccanismo, ma richiede cautela: un cambiamento osservato in cellule coltivate o in un topo non equivale automaticamente ad un effetto clinico dimostrato nelle persone.

4. RISULTATI

Il messaggio biologico centrale è che i macrofagi non sono semplici spettatori del metabolismo. In condizioni fisiologiche contribuiscono alla riparazione dei tessuti e alla rimozione di lipidi o cellule danneggiate. Quando il tessuto adiposo o il fegato sono sottoposti a sovraccarico energetico prolungato, possono invece accumularsi segnali di stress, lipidi e mediatori infiammatori che modificano l'attività di queste cellule.La revisione descrive che il recettore dell'insulina utilizza vie intracellulari condivise con segnali immunitari. Tra queste vi sono PI3K/Akt, una sequenza di proteine che regola metabolismo, sopravvivenza e risposta cellulare, e MAPK, una famiglia di segnali coinvolta nella risposta a stress e infiammazione. Gli autori riportano che l'attivazione di Akt1 può favorire segnali regolatori e anti-infiammatori, mentre altri nodi, inclusi Akt2 e MAPK, possono sostenere risposte pro-infiammatorie in specifici contesti.La pubblicazione riassume inoltre dati secondo cui l'insulina può aumentare, in alcuni modelli, la produzione di TNFa, IL-1b e IL-6, tre citochine pro-infiammatorie. Descrive però anche esperimenti nei quali l'insulina ha aumentato IL-10, una citochina generalmente associata alla limitazione dell'infiammazione, e ha ridotto alcuni segnali infiammatori. Non vengono presentati nuovi valori assoluti, intervalli di confidenza o valori P prodotti dagli autori della revisione, perché tali dati appartengono agli studi primari discussi.Il risultato più pertinente al libro è quindi qualitativo e meccanicistico: un'esposizione metabolica anomala, che comprende iperinsulinemia e insulino-resistenza, può spostare l'equilibrio dei macrofagi verso funzioni che mantengono l'infiammazione; l'infiammazione risultante può a sua volta aggravare l'insulino-resistenza.

5. INTERPRETAZIONE

In linguaggio semplice, l'insulina non agisce soltanto sulle cellule che gestiscono glucosio e grassi. Può anche modificare il comportamento delle cellule

immunitarie. Se questa regolazione resta equilibrata, può partecipare alla normale risposta ai danni e alla riparazione dei tessuti. Se invece l'ambiente metabolico rimane alterato nel tempo, il sistema può entrare in un circuito di rinforzo: tessuti in difficoltà attivano macrofagi, i macrofagi rilasciano mediatori infiammatori e questi rendono più difficile la risposta all'insulina.Il segmento effettivamente documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è il collegamento tra segnalazione insulinica nei macrofagi, loro polarizzazione funzionale e possibile amplificazione di segnali infiammatori. La polarizzazione non deve essere intesa come una divisione rigida tra macrofagi "buoni" e "cattivi": le definizioni M1 e M2 sono modelli semplificati e le cellule presenti nei tessuti metabolicamente alterati mostrano spesso caratteristiche
miste.L'interpretazione più ampia, secondo cui l'iperinsulinemia rappresenti un determinante patogenetico primario in ogni fase dell'obesità o del diabete di tipo 2, va oltre quanto questa revisione possa dimostrare. Gli stessi autori sottolineano che il problema dell'ordine temporale tra stress metabolico, insulino-resistenza e infiammazione non è definitivamente risolto. Il rapporto appare reciproco, dipendente dal tessuto e dalla durata dell'esposizione.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta nell'uomo a livello cellulare deriva da uno studio su monociti primari, cioè precursori circolanti dei macrofagi, ottenuti da volontari sani. L'esposizione acuta all'insulina ha attivato PI3K/Akt/mTOR, una via che coordina uso dell'energia e funzioni cellulari, e ha aumentato la secrezione di IL-6 indotta da lipopolisaccaride, un componente batterico usato sperimentalmente per stimolare l'immunità innata. Dopo 24 ore di esposizione all'insulina, i monociti hanno mostrato un aumento della produzione di TNFa indotta da lipopolisaccaride e una maggiore migrazione verso MCP-1. Lo studio ha inoltre osservato un'associazione positiva tra insulina plasmatica e numero di macrofagi nel tessuto adiposo di persone in sovrappeso. L'esperimento sostiene il passaggio "insulina elevata maggiore reattività pro-infiammatoria", ma non dimostra che tale effetto causi malattia metabolica nella popolazione generale [1].Un secondo studio murino ha identificato un passaggio più specifico della catena regolatoria. Nei macrofagi di animali con obesità, l'iperinsulinemia ha ridotto l'espressione di IRS2, una proteina che trasmette parte del segnale del recettore insulinico. La riduzione di IRS2 ha compromesso la risposta a IL-4, segnale normalmente coinvolto in programmi riparativi e regolatori dei macrofagi. I topi con delezione di IRS2 nelle cellule mieloidi hanno sviluppato maggiore infiammazione nel fegato e nel tessuto adiposo e insulino-resistenza con dieta ricca di grassi. Questo collega in modo causale, nel topo, iperinsulinemia, alterazione della segnalazione macrofagica e peggioramento metabolico; non costituisce però una prova clinica nell'uomo [2].Un terzo esperimento genetico nei topi rafforza l'idea che la segnalazione insulinica delle cellule mieloidi contribuisca al circuito infiammatorio dell'obesità. Eliminando il recettore dell'insulina nelle cellule della linea mieloide, gli animali esposti a dieta ricca di grassi hanno mantenuto un aumento di peso simile ai controlli, ma hanno mostrato minore accumulo di macrofagi nel tessuto adiposo, minori segnali infiammatori locali e minore deterioramento della sensibilità insulinica. Il risultato suggerisce che, in quel modello, il segnale insulinico nelle cellule immunitarie favorisca il reclutamento macrofagico e l'infiammazione associata all'obesità. Il limite principale è che la manipolazione genetica non riproduce semplicemente l'iperinsulinemia umana e può avere effetti propri del modello [3].Una conferma a livello tissutale viene da una ricerca che ha integrato campioni umani, topi obesi e adipociti in coltura. In 36 persone con differenti valori di indice di massa corporea, concentrazioni più elevate di insulina circolante erano associate a maggiore espressione nel tessuto adiposo di CCL2, IL6, TNFa e IL1B, anche dopo considerazione dell'indice di massa corporea. Nei topi, la riduzione dell'insulina circolante ha attenuato l'infiammazione adiposa e migliorato la sensibilità insulinica; l'infusione di insulina in topi magri mantenuti euglicemici ha aumentato l'espressione di citochine nel tessuto adiposo. Negli adipociti, l'insulina ha aumentato CCL2 attraverso ERK, un segnale che può favorire il richiamo di cellule immunitarie. Questa evidenza sostiene il contesto del circuito immuno-metabolico, ma non attribuisce l'intero effetto direttamente ai macrofagi [4].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esistono risultati pertinenti che invitano alla cautela. In uno studio su macrofagi murini resi insulino-resistenti mediante esposizione cronica all'insulina o alterazioni di componenti della segnalazione, le cellule hanno sviluppato un fenotipo simil-M2, con minore risposta al lipopolisaccaride e minore produzione di segnali pro-infiammatori dopo stimolazione. Gli autori hanno osservato anche un aumento dell'attività di mTORC1 e della glicolisi, cioè dell'uso del glucosio attraverso una via energetica rapida [5].Questo risultato non nega che l'insulina elevata possa favorire l'infiammazione in altri contesti. Mostra piuttosto che insulino-resistenza del macrofago, esposizione cronica all'ormone e attivazione infiammatoria non producono una risposta unica. Origine della cellula, presenza di microbi o lipidi, concentrazione di glucosio, tessuto di provenienza e durata dello stimolo possono cambiare la direzione dell'effetto.Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti che dimostrino nell'uomo l'assenza di qualsiasi collegamento tra iperinsulinemia e attivazione pro-infiammatoria delle cellule mieloidi; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti usate per verificare i passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Revisione narrativa	Letteratura su esseri umani, animali e cellule	Descrive una relazione reciproca tra macrofagi, infiammazione, insulino-resistenza e iperinsulinemia.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare su cellule umane primarie	Monociti primari di volontari sani e tessuto adiposo di persone in sovrappeso	L'insulina ha aumentato la reattività pro-infiammatoria indotta da lipopolisaccaride e la migrazione cellulare.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale e cellulare	Topi con delezione mieloide di Irs2 e macrofagi	L'iperinsulinemia ha ridotto IRS2 e compromesso il programma regolatorio indotto da IL-4.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale genetico	Topi con delezione del recettore insulinico nelle cellule mieloidi	La perdita del recettore ha ridotto infiammazione adiposa e insulino-resistenza indotte da dieta ricca di grassi.	conferma indiretta	moderata

[4]	Osservazionale umano, animale e cellulare	36 campioni umani, topi e adipociti 3T3-L1	Insulina elevata si è associata ad aumento dell'infiammazione adiposa e l'ha promossa nei modelli sperimentali.	conferma indiretta	moderata
[5]	Cellulare e animale	Macrofagi murini insulino-resistenti e topi	L'insulino-resistenza macrofagica ha prodotto un fenotipo simil-M2 e minori risposte al lipopolisaccaride.	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente il segmento della narrazione dedicato ai macrofagi come punto di incontro tra metabolismo e infiammazione. Le evidenze indipendenti confermano che l'insulina può modificare direttamente la funzione di monociti e macrofagi e che alterazioni di questi segnali possono accompagnarsi a infiammazione ed insulino-resistenza nei modelli sperimentali.

Il quadro è moderatamente sostenuto, non definitivo. L'effetto dell'insulina non è invariabilmente pro-infiammatorio: dipende dal tipo cellulare, dal tessuto, dalla presenza di lipidi o stimoli microbici, dal livello di glucosio e dalla durata dell'esposizione. Servono studi longitudinali e interventistici nell'uomo per chiarire quando l'iperinsulinemia agisca come fattore iniziale, quando come conseguenza e quando come amplificatore della disfunzione metabolica.

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] **Insulin acutely activates metabolism of primary human monocytes and promotes a proinflammatory phenotype**
Ratter et al., 2021
Journal of Leukocyte Biology
DOI: https://doi.org/10.1002/JLB.3AB0120-019RR

[2] **Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-indeuced M2a-subtype macrophage activation in obesity**
Kubota et al., 2018
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-018-07358-9

[3] **Myeloid Cell-Restricted Insulin Receptor Deficiency Protects Against Obesity-Induced Inflammation and Systemic Insulin Resistance**
Mauer et al., 2010
PLoS Genetics
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000938

[4] **A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation**
Pedersen et al., 2015
Molecular Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.04.003

[5] **Insulin Resistance in Macrophages Alters Their Metabolism and Promotes an M2-Like Phenotype**
Ieronymaki et al., 2019
The Journal of Immunology
DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800065