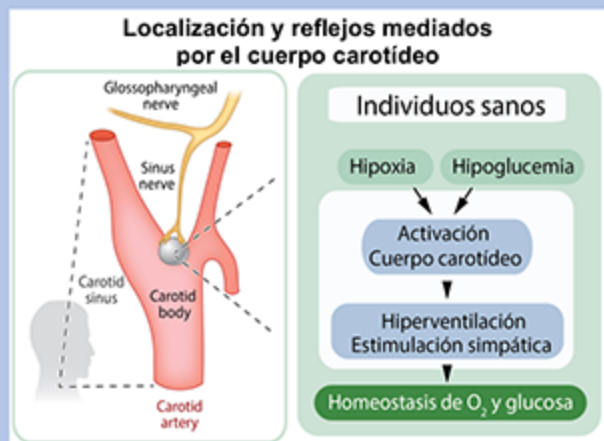


Sensibilidad del cuerpo carotídeo a la hipoglucemia: Mecanismos moleculares y posibles implicaciones en la DMT1

Patricia Ortega Sáenz^{1,2,3}, María Jesús Acosta Silva¹, Ana María Muñoz Cabello^{1,2,3}, José López Barneo^{1,2,3} y Lin Gao^{1,2,3}¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España²Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España³Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España

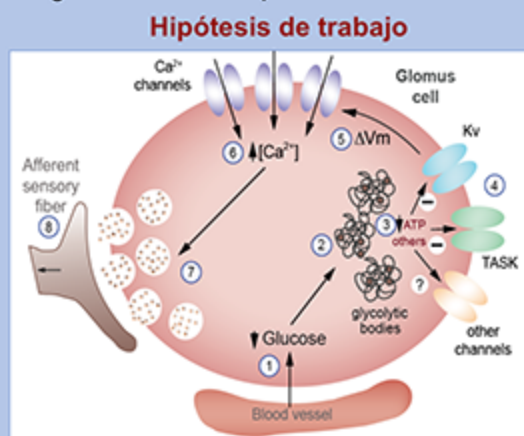
1. Introducción:

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es una enfermedad altamente prevalente, cuyo tratamiento se basa en la administración subcutánea de insulina. Una de las principales complicaciones del tratamiento son las hipoglucemias severas que pueden desencadenar un coma hipoglucémico. Las células glómicas del cuerpo carotídeo (CC), principal quimiorreceptor arterial periférico, se activan en respuesta a hipoxia e hipoglucemia iniciando respuestas adaptativas rápidas que aseguran el suministro de oxígeno y glucosa al cerebro. Una alteración en esta respuesta refleja podría contribuir a la elevada vulnerabilidad a hipoglucemia y la mayor incidencia de coma hipoglucémico de los pacientes con DMT1 tratados con insulina.



2. Objetivos:

1. Estudiar los mecanismos moleculares que subyacen a la detección de hipoglucemia por las células glómicas del cuerpo carotídeo.



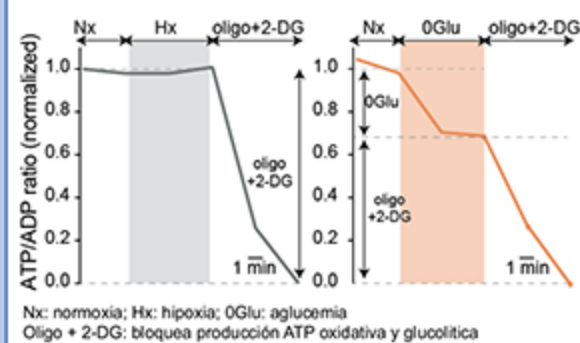
2. Investigar si una alteración de la respuesta a hipoglucemia del cuerpo carotídeo contribuye a la baja sensibilidad a hipoglucemia de pacientes con DMT1.

Hipótesis de trabajo

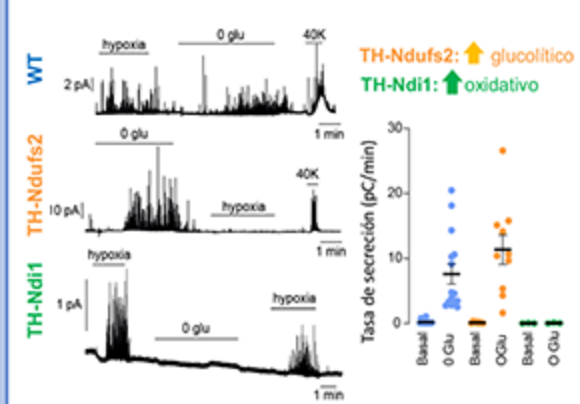


3. Resultados:

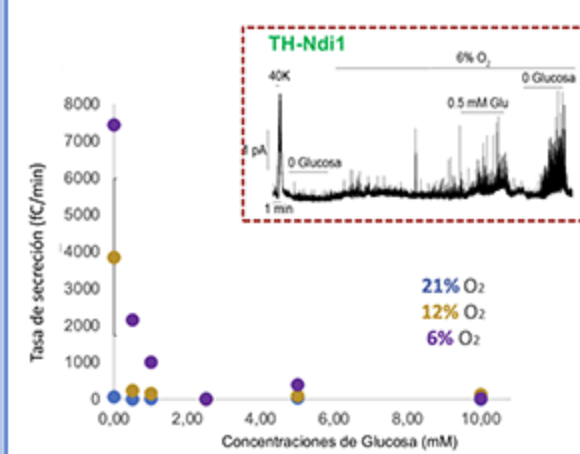
A. Caída selectiva de ATP en respuesta a hipoglucemia en células glómicas de cuerpo carotídeo de ratas



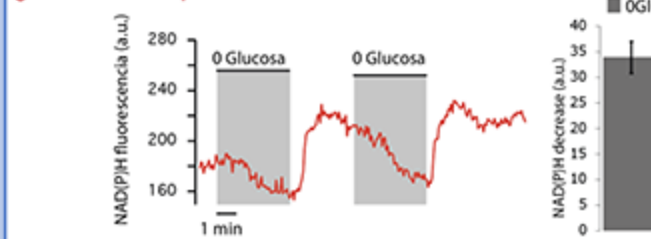
B. Variaciones en la tasa de producción de ATP oxidativo versus glucolítico modulan la sensibilidad a hipoglucemia de rodajas de cuerpo carotídeo de ratones



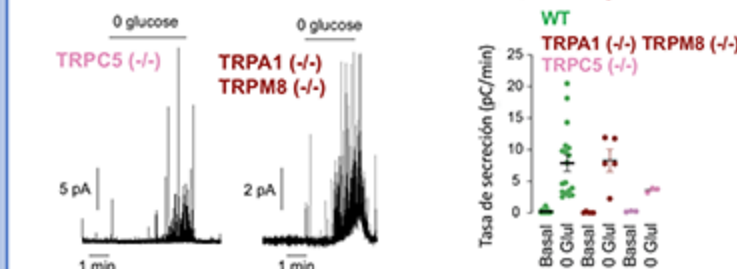
C. La hipoxia moderada recupera la sensibilidad a hipoglucemia de rodajas de cuerpo carotídeo de ratones TH-Nd1f1



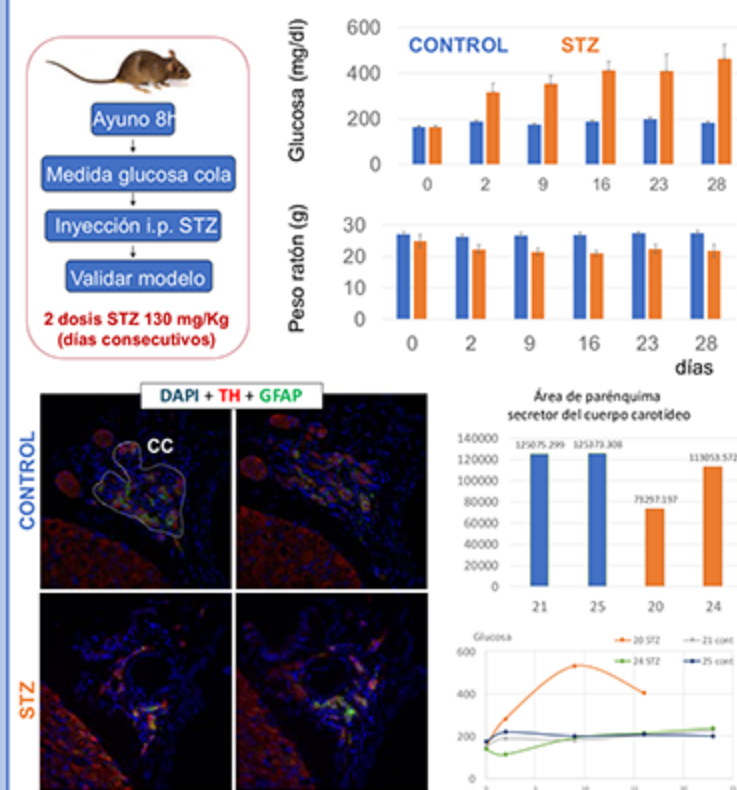
D. Caída de NADH durante la respuesta a hipoglucemia en células glómicas de cuerpo carotídeo de ratas



E. La respuesta a hipoglucemia del cuerpo carotídeo se conserva en ratones deficientes en los canales catiónicos TRPA1, TRPM8 y TRPC5



F. Disminución del parénquima secretor del cuerpo carotídeo de un modelo murino de DMT1 inducido por estreptozotocina (STZ)



4. Conclusiones:

- La hipoglucemia produce una reducción de los niveles de ATP que podría actuar como molécula de señalización capaz de modular la actividad de los canales iónicos de la membrana de las células glómicas del cuerpo carotídeo.
- La producción de ATP glucolítico incrementa la sensibilidad de las células glómicas del cuerpo carotídeo a la hipoglucemia, mientras que el incremento del metabolismo oxidativo la disminuye. La hipoxia moderada incrementa la sensibilidad a hipoglucemia, probablemente por disminución de la fosforilación oxidativa.
- La disminución de NADH en respuesta a la hipoglucemia podría contribuir adicionalmente a los mecanismos de señalización intracelular implicados en la respuesta a hipoglucemia.
- Los canales catiónicos TRPA1, TRPM8 y TRPC5 no son esenciales para la respuesta del cuerpo carotídeo a la hipoglucemia.
- En el modelo murino de DMT1, inducido por estreptozotocina, se produce una reducción del parénquima secretor del cuerpo carotídeo, sugiriendo que la falta de insulina produce alteraciones estructurales en el cuerpo carotídeo.

5. Referencias:

- Pardal, R. & López-Barneo, J. (2002). Low glucose-sensing cells in the carotid body. *Nature Neuroscience* 5(3):197-198.
- García-Fernández, M; Ortega-Sáenz, P et al. (2007) Mechanism of Low-Glucose Sensitivity in CB Glomus Cells. *Diabetes*. 56(12):2893-2900.
- Gao, L; Ortega Sáenz, P; et al., (2014). Glucose sensing by carotid body glomus cells: potential implications in diseases *Frontiers in physiology*. 5:398.
- Ortega-Sáenz, P and López-Barneo J. (2020). Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Ann. Rev. Physiol* 82:127-149.
- Torres-López, M., González-Rodríguez, P., et al., (2025). Intracellular signaling in arterial chemoreceptors during acute hypoxia and glucose deprivation: Role of ATP. *J. Physiology*. 603(5):1091-1107.