

Enfoque actual

Instituto Nacional de Endocrinología

ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN COMO MODELOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Dra. Beatriz Hugués Hernandorena,¹ Lic. Julio César Rodríguez García,² Lic. Julio César Rodríguez González³ y Lic. María Teresa Marrero Rodríguez⁴

RESUMEN

Se sabe que los modelos animales utilizados en las investigaciones sobre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ayudan al estudio de los mecanismos patogénicos que conducen a la presentación de esta enfermedad, acompañada de severa o moderada hiperglucemia, intolerancia a la glucosa y otras alteraciones metabólicas relacionadas con la misma, y dan la oportunidad de explorar nuevos tratamientos y formas de prevenir estos cuadros morbosos. Se brindó información detallada sobre los biomodelos de la DM2, a partir de una revisión bibliográfica sobre el tema, que comprendió los que se originan espontáneamente y los que se logran de forma inducida. Se expusieron los factores ambientales que influyen sobre los mismos, y se describieron aquellos en los que se pueden presentar complicaciones crónicas de la diabetes mellitus no insulino dependiente. Se concluyó que estos biomodelos contribuyen al estudio de los mecanismos que originan esa afección y son de gran utilidad para los investigadores de esta rama de la Endocrinología, aunque no constituyan un reflejo exacto de esta enfermedad en el hombre.

DeCS: MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD; ANIMALES DE LABORATORIO; DIABETES MELLITUS NO INSULINO-DEPENDIENTE; RATONES; RATAS; MACACA MULATA.

En este artículo expondremos lo relacionado con los modelos animales empleados en el estudio de las enfermedades neuroendocrinas en el hombre. En esta oportunidad abordaremos los modelos

de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), antiguamente conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), criterio de clasificación que tendremos que tomar en consideración.

¹ Médico Veterinario. Diplomado en Homeopatía Veterinaria.

² Licenciado en Biología. Investigador Agregado.

³ Licenciado en Bioquímica. Investigador Agregado.

⁴ Licenciada en Biología. Aspirante a Investigadora.

La DM2 está caracterizada por un grado de hiposecreción de insulina y una mayor contribución de la resistencia a la acción de la misma en diferentes tejidos y órganos.¹ Esta enfermedad es considerada multifactorial, en ella influyen distintos genes y factores ambientales. Ha sido reconocida en muchos mamíferos incluyendo animales de compañía, de campo y los mantenidos en cautiverio. Aunque la enfermedad en estos animales no es un reflejo exacto de la que se presenta en el hombre, sí proporciona modelos experimentales que permiten investigar los mecanismos patogénicos que conducen a la hiperglucemia y sus consecuencias, además de ofrecer la oportunidad de explorar nuevos métodos para la prevención y el tratamiento de este síndrome.

Estos modelos de DM2 pueden presentarse espontáneamente, según la expresión en ellos de diversas alteraciones genéticas; también pueden ser inducidos de forma experimental, en laboratorios y, en ocasiones, se combinan ambas causas.²

BIOMODELOS ESPONTÁNEOS

La descripción de los biomodelos de esta categoría se hará atendiendo a una clasificación más práctica, según la naturaleza del síndrome.²

DM2 CON SEVERA HIPERGLUCEMIA

Se caracteriza por una hiperglucemia inicialmente moderada, pero que con el tiempo se va tornando severa (> 20 mmol/L). Se acompaña de hiperinsulinemia, pérdida de peso y, en ocasiones, cetosis. Algunos de estos animales pueden requerir eventualmente insulina. Diversos factores genéticos y ambientales –edad, alimentación,

cautiverio– influyen en la forma de manifestación de este síndrome, el cual ha sido estudiado en distintos modelos animales, en especial, en roedores obesos³ (tabla 1). El ratón db/db, mutante de los genes del receptor de la leptina, exhibe primeramente una fase inicial de hiperinsulinemia, hiperfagia y obesidad, y en la medida que se desarrolla la resistencia a la insulina, se incrementa la hiperglucemia, acompañada por el aumento de la insulinemia e hiperplasia de las células β.⁴ En estos animales, la composición de la dieta modifica el desarrollo característico del síndrome, por ejemplo, los azúcares refinados aceleran su comienzo e incrementan la severidad de la hiperglucemia y las lesiones que esta ocasiona.⁵

TABLA 1. Algunos modelos animales que desarrollan DM2 y severa hiperglucemia

| Especie | Líneas |
|---------|---|
| Ratón | db/db (mutante) C57BL/KsJ <i>Spiny</i> (<i>Acomys cirimus</i>) |
| Rata | <i>Sand</i> , (<i>Psammomys obesus</i>) <i>fa/fa</i> OLEFT (<i>Otsuka Long-Evans</i> <i>Tokushima Fatty</i>) <i>Obesa</i> BBZ/ Wor |
| Mono | <i>Rhesus</i> (<i>Macaca mulatta</i>) Celebes black (<i>Macaca nigra</i>) |
| Hámster | H. chino (<i>Cricetulus griseus</i>) H. húngaro (<i>Phodopus sungorus</i>) H. sudafricano (<i>Mystromys albicaudatus</i>) |
| Conejo | Nueva Zelandia |
| Curiel | <i>Hartley</i> |

Fuente: Clifford J, Flatt R. Animals syndromes of non insulin dependent diabetes mellitus. En: Pickup C, Wiññiams G, eds. Textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. New York: Blackwell Science; 1988:23.1-23.25.

En los ratones *spiny* y las ratas *sand* (rata del desierto) las características del síndrome varían de acuerdo con el ambiente. En estado salvaje, estos animales no desarrollan diabetes ya que ingieren dietas magras; sin embargo, en condiciones de laboratorio, si tienen libre acceso

a alimentos ricos en energía, manifiestan hiperinsulinemia, obesidad, insulino-resistencia e hiperglucemia.⁶

Los monos *Rhesus* mantenidos en cautiverio con libre acceso a la comida, se convierten en obesos cuando alcanzan la medianía de edad (10 años) y muchos de ellos desarrollan diabetes.⁷

Otros modelos de DM2 con hiperglucemia severa se han presentado espontáneamente en ratas machos OLEFT y en el *hámster* chino. En los primeros se manifiesta con ligera obesidad e hiperinsulinemia que preceden a la hiperglucemia y a la degeneración de los islotes pancreáticos,⁸ y en los segundos, se observa hiperfagia inicial, ligero aumento de la insulina circulante, hiperplasia de células β , e insulino-resistencia evidente que conduce a la posterior degeneración de las células β y a la hipoinsulinemia.⁹

DM2 CON HIPERGLUCEMIA MODERADA

Se caracteriza por una hiperglucemia moderada (< 20 mmol/L) y ausencia de cetosis, comúnmente se asocia a obesidad, hiperfagia, hiperplasia de las células β , hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

En la tabla 2 se exponen algunos biomodelos elegidos para las investigaciones al respecto, los más representativos son los ratones obesos y la rata obesa Zucker.^{2,3}

Distintas líneas de ratones y ratas se han obtenido de mutaciones espontáneas que conducen al desarrollo de la obesidad, DMNID e intolerancia a la glucosa (tabla 3). Exceptuando los ratones A^y cuya herencia es autosómica dominante, el resto se transmite por genes simples autosómicos recesivos, mientras que en los ratones KK y NZO, la expresión genética es poligénica.

TABLA2. Algunos modelos animales que desarrollan DM2 y moderada hiperglucemia

| Especie | Líneas |
|---------|---|
| Rata | Cohen diabética GK (Goto-kakisaki) Machos Ess Machos Wky obesos Machos Wistar WBN/Kob Machos ZDF SHR/Ncp (hipertensiva corpulenta) |
| Ratón | Japonés KK Machos Bristol CBA/Ca NZO Obeso(ob)C57BL/6J,VSTOCK, ASTON Obeso amarillo (A ^y , A ^{yy} , A ^{yy}) Tuco-Tuco <i>Ctenomys Talarum</i> Hibrido Wellesley Obeso |

Fuente: Clifford J, Flatt R. Animals syndromes of non insulin

TABLA3. Algunos ratones y ratas mutantes que presentan obesidad, DM2 e intolerancia a la glucosa

| Especie | Mutación |
|---------|--|
| Ratones | Ob Db Tub Fat A ^y |
| Ratas | Fa Cp |

Fuente: Clifford J, Flatt R. Animals syndromes of non insulin dependent diabetes mellitus. En: Pickup C, Wiññiams G, eds.

El síndrome de obesidad (ob /ob) ha sido caracterizado en algunas líneas de ratones, cuya expresión fenotípica depende del genoma y de factores nutricionales, pero siempre incluye la hiperinsulinemia, obesidad, hiperfagia y resistencia a la insulina, que son evidentes antes de la hiperglucemia.¹⁰ En estos ratones, el defecto genético radica en el gen que codifica para la leptina, hormona adipocitaria que controla el peso corporal y se interrelaciona estrechamente con la secreción y la acción de la insulina periférica. Podemos mencionar, además, la

variante *Lepr^{db}* (*Leptin Receptor*), que se caracteriza por una resistencia a la acción de la leptina, lo cual nos permite también estudiar la diabetes. Los animales *ob/ob* se distinguen de los normales por su obesidad que aparece a las 3-4 sem de nacidos. De los 10-14 d posteriores al nacimiento se observa una elevación de la insulina plasmática, y a las 4 sem, se hace evidente la hiperglucemia. Durante el curso de la enfermedad presentan polifagia, poliuria, polidipsia, aumento de la tasa de glucemia, y severa destrucción de las células secretoras de insulina. Finalmente, los animales mueren a los 10 meses de vida. En otros ratones obesos se manifiestan síndromes que despliegan características menos marcadas de hiperinsulinemia, obesidad y resistencia a la insulina. Por solo mencionar algunos, los ratones obesos amarillos *A^y*, los *KK*, *NZO*, *PBB LD* y los híbridos *Wellesley* muestran hiperinsulinemia tempranamente, hiperplasia de las células β , obesidad, hiperfagia y resistencia a la insulina junto con hiperglucemia moderada. Estos síndromes son denominados diabetes.⁶

Las ratas *ZDF*, lo mismo desarrollan hiperglucemia moderada acompañada de obesidad e hiperinsulinemia, que hiperglucemia más severa (sobre los 20 mmol/L).¹¹ La línea *WKY* exhibe rasgos intermedios,¹² mientras que las hipertensas *SHR/n cp* presentan obesidad y diabetes, además, tienen antecedentes de hipertensión.¹³

Hay modelos animales en los que aparece hiperglucemia moderada, pero no obesidad, como se manifiesta en la rata *Cohen*, que desarrolla la diabetes cuando ingiere una dieta rica en sacarosa y deficiente en cobre;¹⁴ las ratas *Wistar machos WBN/KOB* sufren de fibrosis pancreática generalizada, hipoinsulinemia, y diabetes sin aparente resistencia a la insulina, especialmente si la dieta es altamente energética.¹⁵

DISMINUCIÓN DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Este fenómeno se puede deber a una disminución de la secreción o de la acción de la insulina, o ambas.¹⁶ El modelo es la rata obesa *Zucker fa/fa* que presenta intolerancia a la glucosa y obesidad, pero sin diabetes manifiesta. En la tabla 4 se describen algunos modelos que se escogen para estudios al respecto.

TABLA 4. Algunos modelos animales que desarrollan DM2 e intolerancia a la glucosa

| Especie | Líneas |
|-----------------|--|
| Ratas y ratones | Envejecidas |
| Ratas | BHE (<i>bureau of home economics</i>) Zucker obesas (fa/fa) |
| Ratones | No diabéticos (no obeso no insulinoresistente) |
| <i>Gerbil</i> | De Mongolia (<i>Merion unguiculatus</i>) |
| Mono | Ardilla (<i>Sainuri sciureus</i>) |
| Cerdo | Yucatán Miniatura |

Fuente: Clifford J, Flatt R. Animals syndromes of non insulin dependent diabetes mellitus. En: Pickup C, Wiññiams G, eds. Textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. New York: Blackwell Science; 1988:23.1-23.25.

La rata *fa/fa* ha sido extensamente utilizada como modelo de insulino-resistencia y para investigar el origen de la hiperfagia y la hiperinsulinemia.¹⁷ Este modelo se asemeja al ratón *ob/ob*, ambos se tornan obesos al disminuir el estímulo termogénico *Brown Adipose Tissue* (BAT), entonces aparece la hiperfagia y la hiperinsulinemia temprana inapropiada, y están presentes también anomalías hipotalámicas y neuroendocrinas con aumento de la secreción de corticosteroides y pobre fertilidad.¹⁸

La rata *BHE* muestra resistencia a la insulina, particularmente si ingiere una dieta rica en grasas. En los ratones no obesos no insulinoresistentes (NON), la deficiencia

de la insulina ocurre sin evidencias de resistencia a la misma, causa intolerancia a la glucosa sin diabetes manifiesta.¹⁹ Los ratones NSY muestran un síndrome muy parecido a la DM2 del ser humano y en dependencia de la edad no son severamente obesos, y tanto la disminución de la resistencia a la insulina como la disminución de la misma, contribuyen al desarrollo de la enfermedad.²⁰

BIOMODELOS INDUCIDOS

ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS QUÍMICAS Y MÉTODOS QUIRÚRGICOS

La administración de estreptozotocina (STZ) o alloxán, en altas dosis, induce severa insulino-deficiencia y hasta cetosis, mientras que las bajas dosis causan una parcial reducción de la masa de células β , lo cual puede aprovecharse para producir un estado diabético sin tendencia a la cetosis. La STZ es preferida por su mayor acción citotóxica, pero la sensibilidad varía según la especie animal, la línea, el sexo, la edad y el estado nutricional.²¹ En los recién nacidos, ambas sustancias pueden ser inyectadas alternativamente. Cuando se administran durante la primera semana de vida, provocan la enfermedad tardíamente. Si la STZ es inoculada por vía intravenosa (100 mg/kg) el primer día del nacimiento, las células β se destruyen aunque aproximadamente la mitad se regenera gradualmente.

En relación con los métodos quirúrgicos, la pancreatectomía parcial puede provocar un estado de diabetes hipoinsulinémica. Se debe extirpar aproximadamente el 90 % de la glándula para lograr un incremento estable y moderado de la glucemia.²²

LESIONES EN EL HIPOTÁLAMO VENTRO MEDIAL

La administración de electrolitos en la zona ventro medial hipotalámica causa lesiones que provocan hiperfagia, hiperinsulinemia y obesidad. Tras un período inicial de sensibilidad al aumento de la insulina, se desarrolla el estado de resistencia, especialmente al nivel muscular.²³ Cuando se administran en el núcleo paraventral inducen hiperfagia, obesidad y, algunas veces, intolerancia moderada a la glucosa.

ALTERACIONES DIETÉTICAS

El consumo de alimentos enriquecidos con grasas saturadas o azúcares simples, como la sacarosa, puede acrecentar la concentración de insulina y aumentar su deposición en el tejido adiposo lo que reduce la sensibilidad a la insulina y la intolerancia a la glucosa en los tejidos. La aparición de la diabetes evidente requiere de una susceptibilidad genética, presente en los roedores desérticos ADAPTADOS y en las ratas diabéticas Cohen.

En los neonatos tratados con STZ o en los que se han producido lesiones en el hipotálamo, al ser alimentados con dietas de alto contenido en grasas se realzan los rasgos diabéticos.²⁴

INDUCCIÓN HORMONAL

Excesivas dosis de hormonas contrarreguladoras (glucagón, GH, glucocorticoides), pueden producir estados de hiperglucemia. La administración de glucocorticoides, especialmente la dexametasona, en distintos períodos de la vida,

puede afectar selectivamente la acción de la resistencia a la insulina en diferentes tejidos.²⁵ Sin embargo, la infusión de insulina durante algunos días junto con la glucosa, previene la hiperglucemia. Otras hormonas que pueden causar estos efectos son las catecolaminas, la somatostatina y las tiroideas.²

MANIPULACIÓN GENÉTICA

Los ratones transgénicos transportan múltiples copias del gen de la insulina del hombre y muestran hiperinsulinemia basal crónica, una respuesta alterada a la insulina y a la glucosa, insulinoresistencia e intolerancia a la glucosa.²⁶ Por ejemplo, la secreción de insulina se interrumpe en ratones machos que expresan oncoproteína humana H-ras y se manifiesta una diabetes con elevadas concentraciones de calmodulina en las células β .²⁷

Los ratones transgénicos pueden expresar transgenes que incluyen receptores de insulina humana, transportadores de glucosa humana GLUT 4 y polipéptidos amiloideos de islotes humanos.

En estos modelos animales, también se pueden estudiar otras alteraciones relacionadas con la DM2, las cuales se observan de forma espontánea o se inducen experimentalmente. Estas alteraciones generan hiperinsulinemia o hipoinsulinemia, cuyas manifestaciones son muy variables, pero típicamente incluyen trastornos de la biosíntesis y de la secreción de insulina, defectos en sitios específicos relacionados con la secreción de insulina y cambios producidos por influencias ambientales.

TRASTORNOS DE LA BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN DE INSULINA

Estos fenómenos se han observado en varios animales hiperglucémicos,

incluyendo ratas pancreatectomizadas, ratas sand y ratones obesos.²⁸ En ratas GK, ratones C57BL/KsJ db/db y otros modelos en los que la hiperglucemia es inducida experimentalmente, se ha observado una disminución de la expresión de los transportadores de la glucosa 2 (GLUT 2) en las células β , lo cual ocurre cuando las lesiones son muy severas.²⁹

Trastornos en los estadios iniciales de los procesos de secreción, como las alteraciones al nivel de la membrana de las células β o en la permeabilidad del potasio, entre otros, han sido notados en ratones C57BL/KsJ, obesos, hámster chino, ratas GK y en las que han sido tratadas con STZ al momento del nacimiento.³⁰

Varias alteraciones en el ambiente de las células β , contribuyen a un defecto en la secreción de insulina, como sucede en la exposición crónica a la hiperglucemia que produce toxicidad a la glucosa en estas células, lo cual ha sido demostrado en modelos *in vivo* en los que han sido inducidas, en neonatos tratados con STZ o infusiones de glucosa.³¹

La resistencia a la insulina ha sido observada en todos los síndromes obesidad/ diabetes y en la mayoría de los no obesos. El grado en que se manifiesta es muy variable en el mismo síndrome y en los distintos tejidos. Entre los animales más estudiados se encuentran la rata fa/fa y los ratones db/db y ob/ob.³²

Por último, trataremos sobre las complicaciones crónicas que han sido reconocidas en las animales de experimentación.

La coexistencia de la obesidad, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y dislipidemia se ha visto en muchos de estos animales, lo cual sugiere una similitud con el síndrome X, de Reaven's.³³ La rata SHR porta la mutación cp (corpulencia) y presenta un síndrome obesidad/diabetes

con hipertensión moderada, insulinoresistencia, hiperinsulinemia, hipertriglicéridemia e hipercolesterolemia moderada.³⁴ La línea obesa diabética SHHF/Mcc cp desarrolla hipertensión y miocardiopatías.³⁵ En el *hámster* chino y en los ratones envejecidos severamente diabéticos, ha sido evidente el engrosamiento de la membrana capilar basal, mientras que en las ratas GK y WDN/Kob envejecidas se engrosa la membrana basal glomerular y la matriz mesangial, y en las ratas ZDF se observa albuminuria y proteinuria como indicio de complicaciones renales

En conclusión, los modelos animales de DM2 contribuyen al estudio de los mecanismos que conducen a la presentación de esta enfermedad, acompañada de

severa o moderada hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, otros síndromes relacionados con estas alteraciones, que aparecen de forma espontánea o que se pueden inducir experimentalmente mediante técnicas químicas, quirúrgicas, tratamiento hormonal, manipulación genética o bajo la influencia de factores ambientales como la dieta, y en ellos también se pueden observar complicaciones propias de este trastorno.

Aunque no son un reflejo exacto de la diabetes que padece el hombre, en ellos es posible explorar nuevos tratamientos y la prevención, lo cual adquiere una gran importancia para los investigadores que se dedican al estudio de esta especialidad de la endocrinología.

SUMMARY

It is known that the animal models used in the research of type 2 diabetes mellitus help to study the pathogenic mechanisms leading to the presentation of this disease, accompanied of severe or moderate hyperglycaemia, glucose intolerance and other metabolic alterations related to it, and give the opportunity to explore new treatments and ways of preventing these morbid clinical pictures. Detailed information is given on the biomodels of type 2 diabetes mellitus based on a bibliographic review made on this topic that included those which are spontaneously originated and the ones obtained in an induced way. The environmental factors influencing on them are explained and the biomodels that may present chronic complications of non-insulin dependent diabetes mellitus are also described. It was concluded that these biomodels contribute to the study of the mechanisms causing this affection and are very useful for researchers in this field of Endocrinology, although they are not an exact reflex of this disease in man.

Subject headings: DISEASE MODELS ANIMAL; ANIMALS LABORATORY; DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT; MICE; RATS; MACACA MULATTA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberti KGMM. El diagnóstico y la clasificación de la diabetes mellitus. *Diabetes Voice* 1999;44(2):35-41.
2. Clifford J, Flatt R. Animals syndromes of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. En: Pickup C, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Blackwell Science; CIUDAD 1998:23.1-23.25.
3. Karasik A, Hattor M. Use of animal model in the study of diabetes. En: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia-Baltimore : Lea and Febiger ; 1994:317-50.
4. Berglund O, Frankel BJ, Hellman B. Development of insulin secretory defect in the genetically diabetic (db/db) mouse. *Acta Endocrinológica* 1978;87:543-51.

5. Leiter EH, Coleman DL, Igram DK, Reynolds MA. Influence of dietary carbohydrate on the induction of diabetes in C57BL/KsJ db/db mice. *J Nutr* 1983;113:184-05.
6. Shafirir E. Animals models of non-insulin-dependent diabetes. *Diab Metab Rev* 1992; 8:179-208.
7. Hansen BC, Bodkin NL. β -cell hyperresponsiveness: earliest event in development of diabetes in monkeys. *Am J Physiol* 1990;259:R612-17.
8. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosomi, Natori T. Spontaneous long term hyperglucemia rat with diabetic complications: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLEFT) strain . *Diabetes* 1992;41:1422-8.
9. Salans LB, Graham BJ. Task force on animals appropriate for studying diabetes mellitus and its complication. *Diabetes* 1982;14:141-8.
10. Coleman DL. Obesity and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndrome in mice. *Diabetologia* 1978;14:141-8.
11. García JF, Pereira LV, Wheller MB. Variantes genéticas: mutantes, transgénicos y knockouts. En: *Curso Internacional Crianza y Producción de Animales de Laboratorio*. Río de Janeiro: Centro de Crianza de Animales de Laboratorio. 1998:151-5.
12. Sheker LJ, Sundell KL, Heath WF. Glucose transporter level in tissues of spontaneously diabetic Zucker fa/fa rat (ZDF/drt) and viable yellow mouse (A^y/a). *Diabetes* 1992;41:187-93.
13. Michaelis OE, Patric DH, Hansen CT, Werner BM, Carswell N. Animal models of human disease. Insulin independent diabetes mellitus type II. Spontaneous hypertensive corpulent rat. *Am J Pathol* 1986;261:398-400.
14. Cohen AM, Teitelbaum A, Saliternik R. Genetics and diet as factor in development of diabetes mellitus. *Metab* 1972;21:236.
15. Mori Y, Yokoyama J, Nemoto M, Nishimura M, Ikeda Y. Expression of diabetes, its genetics and complications in WBN rats with endocrine-exocrine pancreatic lesion. En: Shafirir E. *Lessons from animal diabetes 4*. *Frontiers in diabetes research*. 71 ed. London: Smith-Gordon, 1992: 91-105.
16. Ferranini E, Vichi S, Beck Nielsen H. Insulin action and age. *Diabetes* 1996;45: 945-43.
17. Jeanrenaud B. Central nervous system and peripheral abnormalities: clues to the understanding of obesity and NIDDM. *Diabetologia* 1994;37(2):S169.
18. Dryden S, Pickarancel, Frankish HM, William G. Increased neuropeptide Y (npY) secretion in the hypothalamic paraventricular nucleus of obese fa/fa Zucker rats. *Brain Res* 1995;690:185-8.
19. Phillips MS, Lui Q, Hammond HA. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nature Genetics* 1996;13:18-9.
20. Ueda H, Ikegami H, Yamato E. The NSY mouse: a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity. *Diabetologia* AÑO; 38:503-8.
21. Bailey CJ, Flatt PR. Model for testing new hypoglycaemia drugs. En: Bailey CJ, Flatt PR, eds. *New antidiabetic drugs*. London: Smith Gordon, 1990:65-82.
22. Bonner-Weir S, Leahy JL, Weir GC. Induced rat models of non-insulin dependent diabetes. In: Shafirir E, Renold AE, eds. *Lessons from animal diabetes 2*. *Frontier in diabetes research*. London: Libbey, 1988:295-320.
23. Balkan B, Steffens AB, Bruggink JE, Strubbe JH. Hyperinsulinemia and glucose tolerance in obese rat on food intake and route of administration. *Metabolism* 1991;40:1092-100.
24. Pascoe WS, Jenkins AB, Kusunoki M, Storlien LH. Insulin action and determinants of glycaemia in a rat model of type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:208-15.
25. Stojanowska L, Rosella G, Proietto J. Evolution of dexamethasone – induced insulin resistant in rat. *Am J Physiol* 1990; 258:E 748-56.
26. Shiruzi JA, Sarvetnick N. Transgenic mice for the study of diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 1991;2:97-104.
27. Efrat S, Fleisher N, Hannaban D. Diabetes induced in male transgenic mice by expression of human hras oncogene in pancreatic β cells. *Mol Cell Biol* 1990;10:1779-83.
28. Leahy JL. Increased proinsulin/insulin ratio in pancreas extracts of hyperglycemic rats. *Diabetes* 1993;42:22-7.
29. Unger RH. Glut-2 and the pathogenesis of type II diabetes. *Diabet Nutr Metab* 1992;5:65-9.
30. Portha B, Giroix M-H, Serradas P, Morin L, Torino M-A, Baibe D. Cellular basis for glucosa refractoriness of pancreatic β cells in non-insulin-dependent diabetes. En: Flatt PP, Lenzen S, eds. *Frontiers of insulin secretion and pancreatic β -cell research*. London : Smith – Gordon; 1994:461-72.
31. Le Marchant-Brustel Y, Jeanrenaud B, Freychet P. Insulin binding and effects in isolated soleus muscle of lean and obese mice. *Am J Physiol* 1975;234:E348-58.

32. Flatt PR, Bailey CJ, Berggren PO, Herberg L, Swanston-Flatt SK. Defective insulin secretion in diabetes and insulinoma. En: Flatt PR, ed. Nutrient regulation of insulin secretion. London:Portland Press; 1992:341-86.
33. Suckling KE, Jackson B. Animal models of human lipid metabolism. Prog Lipid Res 1993;32:1-24.
34. Michaelis OE, Patric OH, Hansen CT, Werner RM, Carswell N. Animal model of human diseases insulin independent diabetes mellitus (tipo II). Spontaneous hypertensive/NIH corpulent rat. Am J Pathol 1986;261:398-400.
35. Mc Cune SA, Jenkins IE, Stills HF. Renal and heart function in the SHHF/Mcc-cp rat. En: Shafrir E, ed. Lessons from animal Diabetes 3. Frontiers in Diabetes Research. London : Smith-Gordon; 1991:397-401.

Recibido: 10 de marzo de 2002. Aprobado: 6 de junio de 2002.

Dra. *Beatriz Hugués Hernández*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.