

**DIABETES MELLITUS EXPERIMENTAL****HÉCTOR GABRIEL RAMOS RODRÍGUEZ**

*Bioterio. División de Estudios de Posgrado e Investigación  
Facultad de Odontología  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.*

**JOSÉ DOMINGO MÉNDEZ**

*Laboratorio de Bioquímica e Inmunología División de  
Estudios de Posgrado e Investigación Facultad de  
Odontología Universidad Nacional Autónoma de  
México Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.*

I. Introducción .....	348
II. Diabetes espontánea .....	348
1. Animales no obesos .....	350
2. Animales obesos .....	351
3. Efectos de la dieta .....	353
III. Diabetes inducida .....	354
1. Inducción química .....	355
2. Aloxana .....	356
3. Estreptozotocina .....	357
IV. Susceptibilidad .....	358
1. Influencia del sexo .....	358
2. Aloxana y Estreptozotocina .....	358
V. Conclusiones y recomendaciones .....	360
Referencias .....	371

## I. Introducción

La diabetes mellitus es un síndrome que manifiesta un trastorno metabólico que cursa con hiperglucemia, la que a su vez es consecuencia de una deficiencia en la secreción de insulina o en el efecto biológico de la misma. Es una enfermedad relevante desde el punto de vista individual, familiar y comunitario, ya que produce diversos grados de incapacidad e induce cambios en la dinámica social del individuo, motivados por las incomodidades de un tratamiento y control de porvida. Desde el punto de vista epidemiológico su frecuencia, prevalencia y mortalidad señalan con claridad que se trata de un problema de salud pública de primera magnitud en la Republica Mexicana (1, 2, 3).

Es necesario generar información sobre la respuesta que se produce en las diferentes especies usadas en el estudio del padecimiento, pues con frecuencia el investigador requiere utilizar modelos experimentales que le permitan entender la interacción de los factores hereditarios y ambientales que desencadenan este síndrome, para comprender la fisiopatogenia y determinar, desde el punto de vista clínico, los procedimientos terapéuticos y las medidas preventivas necesarias para el control oportuno de la enfermedad. Además, el uso de algunos modelos animales representa grandes ventajas en este caso, ya que se puede disponer de varias generaciones en un periodo relativamente corto (4,5).

## II. Diabetes espontánea

La diabetes espontánea entre los animales es relativamente común. El primer caso fue descrito en 1851 en un primate (6). Esta enfermedad se presenta en una gran variedad de especies, entre las que se encuentran los perros (22), gatos (64), caballos (4), ganado (6), cerdos (9), ovejas (77) y en algunas especies

silvestres como el conejo (7), hurón (8), los monos (21) y las tortugas (75). En la mayoría de los roedores, la diabetes es de origen genético y se acompaña de obesidad, a excepción de la enfermedad que se presenta en el hámster chino (*Cricetulus griseus*), en el que no se observa esta condición (10). En algunas especies, el responsable de la ocurrencia del síndrome puede ser un gene autosómico dominante o recesivo (Cuadro 1), aunque la interacción de varios componentes hereditarios parece ser indispensable para que la hiperglucemia se presente en ciertos grupos animales (11,12). En general, los síndromes hiperglucémicos en roedores de laboratorio pueden ser subdivididos en tres grupos. En el primero, la obesidad es la característica predominante y la hiperglucemia severa no se presenta. En el segundo, la obesidad y la hiperglucemia se encuentran frecuentemente asociadas; sin embargo, no se observa deficiencia de insulina, a pesar de la pérdida de peso y la cetoacidosis. El tercer grupo comprende a los animales en los que presenta la diabetes con una evidente deficiencia de insulina, aunque no padecen cetoacidosis (13,14).

Algunos virus producen daño pancreático y, como consecuencia, síndromes diabéticos en los animales. Estos incluyen al de la Encéfalo miocarditis, Coxsackie B, Enfermedad de pie y boca, Encefalitis equina venezolana y todos los picornavirus. El síndrome inducido por estos virus es moderado y transitorio, debido a que solo una porción de los islotes de Langerhans está afectada (79).

Los datos de mamíferos superiores son escasos; solo perros (61), gatos (63) y unos cuantos primates (20) han sido estudiados en detalle. De esta manera, los roedores de laboratorio, por su gran cantidad y bajo costo han proporcionado una cantidad mayor de información. No obstante, la mayoría de los síndromes de diabetes espontánea observados en los animales se caracteriza por hiperglucemia y por lo menos hiperinsulinemia transitoria (11,15).

### *1. Animales no obesos*

La rata **BB** fue descubierta como una mutación espontánea de la cepa Wistar. Aproximadamente en el 30% de estos animales se desarrolla un síndrome agudo de hiperglucemia (niveles de 250-750 mg/dl), hipoinsulinemia (<1 mg/ml) y cetoacidosis; en otro 30%, se presenta intolerancia a la glucosa sin progresión a cetosis. En animales muy jóvenes o muy viejos de esta cepa, rara vez se desarrolla el síndrome de la diabetes. Esta enfermedad afecta con igual frecuencia a ambos sexos y su incidencia se ve incrementada con la consanguinidad. El cuadro agudo es metabólicamente similar al observado en seres humanos con diabetes juvenil temprana. Dicho roedor muestra una insulinitis pancreática intensa, siendo la glucosuria la primera manifestación clínica (4,6).

En el hámster chino, el síndrome es poligénico y es transmitido al menos por cuatro genes, de los cuales dos o más pueden ser homocigóticos. Se presentan distintos cuadros clínicos, desde glucosuria intermitente hasta cetosis. Los animales diabéticos presentan niveles de glucosa sanguínea entre 200 y 600 mg/dl, y poliuria de 50 a 70 ml/24 h. Un aspecto interesante es que, aunque estos animales no son obesos, padecen polifagia (15,16). Se informa que aproximadamente en 10% de hámster sudafricanos glucosúricos presentan hiperglucemia, desarrollan cetosis y mueren después de dos meses si no son tratados. Aunque no son obesos, la glucemia se correlaciona positivamente con el peso corporal (17,18).

El estrés produce hiperglucemia y glucosuria en el hombre y los animales. Este síndrome es denominado glucosuria emocional. Hámster chinos sometidos a estrés continuo desarrollaron glucosuria persistente por varias semanas aun después de retirar el estímulo (79).

Algunos cuyes también pueden ser un buen modelo de animal diabético no obeso (19). En general, los signos clínicos

se manifiestan a los seis meses de edad e incluyen glucosuria e intolerancia a la prueba de la glucosa oral. Casi todos los animales diabéticos tienen niveles de glucosa urinaria mayores de 250 mg/dl, pero algunos alcanzan cifras tan altas como 3,500 o 4,000 mg/dl. No obstante, la glucemia de ayuno varía aun en animales con glucosuria persistente y con frecuencia no difieren significativamente de los niveles observados en cuyes sanos (79).

El *monoMacaca nigra es* el primate diabético más estudiado. Dichos animales son obesos; son sólo ligeramente hiperglucémicos. En ellos se observa una infiltración amiloide extensa en el páncreas (20, 21).

También se ha utilizado una nueva raza de perro, el Keeshond dog, parecido al Pomeranio, que presenta como característica un síndrome hipoinsulinémico con propensión a la cetosis, ausencia de células  $\beta$  en los islotes de Langerhans y cataratas (22).

## 2. Animales obesos

Los síndromes de hiperglucemia, hiperinsulinemia y obesidad son comunes en roedores de laboratorio. En general, tienden a ser obesos y presentan reversión espontánea de su diabetes (13,14).

En 1949, fue descubierto el ratón obeso (ob) como una mutación espontánea autosómica recesiva (6). El C57BL/6j (ob/ob) es ligeramente hiperglucémico, hiperinsulinémico y notablemente obeso. Poco a poco retornan a la normoglucemia a pesar de la persistencia de la obesidad. Los receptores de insulina están disminuidos en las células renales, hepáticas y adiposas, así como en los linfocitos. En estas cepas de ratones el síndrome diabético es trifásico. La primera fase se caracteriza por hiperglucemia, hiperinsulinemia y aumento en el peso. En

la segunda, hay mejoría en glucosa y decremento de la insulina plasmática. En la fase final, estática, los animales permanecen obesos, pero normoglucémicos y normoinsulinémicos. Metabólicamente, los tejidos adiposo y hepático muestran aumento en la lipogénesis. Los niveles de glucocorticoides están elevados, pero ni la adrenalectomía ni la hipofisectomía pueden revertir completamente el síndrome (23, 24).

El ratón diabético (db) es otro animal con una mutación autosómica recesiva descubierta en el ratón C57BL/ksj. El patrón de liberación de insulina varía con la edad y el grado de tolerancia a la glucosa. En animales jóvenes, la cinética en la liberación de insulina es normal y manifiesta una elevación rápida en la fase inicial, seguida por una fase secundaria hiperglucémica bien definida. La primera alteración que se detecta es la hiperinsulinemia, acompañada por hipoglucemia ligera. Alrededor de las cuatro semanas de edad, los animales están hiperglucémicos, hiperinsulinémicos, hiperfágicos y obesos, pero conforme avanza la edad se vuelven hiperglucémicos e hipoinsulinémicos, pierden peso y casi siempre mueren (4,13).

El ratón amarillo (AY) fue descubierto en el siglo XIX. El gene A es letal cuando se presenta la homocigosis. Todos se caracterizan por una intolerancia a la glucosa ligera y obesidad. El ratón japonés KK es ligeramente obeso, hiperglucémico e hiperinsulinémico. Dos variantes interesantes de este roedor son el Toronto-KK y el Amarillo-KK; ambos presentan hiperglucemia máxima entre los cuatro y los nueve meses de edad, pero, al año, sus niveles de glucosa sanguínea e insulina plasmática están en valores normales (13, 23).

En el ratón NZO (Nueva Zelanda obeso), los niveles basales de insulina plasmática están elevados, aunque la liberación inicial de la hormona inducida por glucosa puede estar disminuida; en la fase tardía, las concentraciones aumentan

significativamente. La hiperglucemia no es severa y alcanza un nivel máximo de 250 mg/dl entre los cuatro y seis meses de edad (79). Otros roedores diabéticos obesos, todos caracterizados por hiperinsulinemia, son el PBB/Ld y el hámster sirio. Las ratas Zuckery BHE son obesas e hiperinsulinémicas, mas no hiperglucémicas (24, 29).

### 3. Efectos de la dieta

La abundancia calórica parece facilitar el desarrollo de obesidad y diabetes en los seres humanos (25). En algunos roedores también se ha demostrado que los factores ambientales contribuyen a la presentación del síndrome, lo que esta bien documentado en el caso del hámster chino, en el que la cetonuria desaparece cuando son alimentados con una dieta con bajo contenido en grasas. Asimismo, las crías de hámster prediabéticos desarrollan diabetes rápidamente cuando no consumen de manera continua un alimento balanceado (26, 27).

La rata *Psammomys obesus* (arenosa del desierto), en libertad o cuando se alimenta con su dieta vegetal nativa en cautiverio, no desarrolla obesidad, es euglucémica e hipometabólica. Cuando consumen muchas calorías, sufren considerables consecuencias metabólicas; aproximadamente 33% de los animales se presentan hiperfágicos, hiperinsulinémicos y ligeramente hiperglucémicos (28).

Casi en 40% de los ratones conocidos como "ratones espinosos" (*Acomys cahirinus*), se detecta glucosuria espontánea. Un porcentaje elevado permanece intermitente o persistentemente hiperglucémico, sin progresión a cetosis. En otros animales, la obesidad ha ido declinando a través de las generaciones. Los niveles de insulina plasmática se correlacionan con el peso corporal, lo que sugiere que la

obesidad puede ser secundaria a la hiperinsulinemia. Algunos estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que un defecto en la liberación de insulina, particularmente durante su fase inicial de secreción, puede ser la causa del síndrome (4, 29).

Los ratones híbridos Wellesley padecen obesidad moderada con hiperglucemia e hiperinsulinemia, en proporción al peso corporal. No obstante, el síndrome es reversible con restricción dietética (6).

Resulta interesante la observación de que una dieta rica en ácidos grasos insaturados oxidados es capaz de producir diabetes, como se demostró en carpas que normalmente eran alimentadas con pupas de gusanos de seda que contenían una concentración elevada de tales sustancias. Experimentalmente, es posible inducir la enfermedad en estos peces si son alimentados durante 60 días con una dieta que contenga 10% de aceite oxidado de lagarto. Los efectos de este tipo de alimentación se pueden prevenir por tratamiento con alfa-tocoferol. También se ha observado que la presentación del síndrome diabético tiene serias repercusiones en el desarrollo gonadal de las carpas (78).

### III. Diabetes inducida

La inducción de la diabetes se ha logrado por medio de diversas técnicas experimentales (32). En 1889, von Mering y Minkowski produjeron diabetes experimental en perros mediante la remoción quirúrgica del páncreas. Desde entonces, la pancreatectomía total se usa en muchas especies, con el propósito de crear modelos experimentales. En carnívoros como el perro y el gato se presenta un síndrome diabético clínicamente inestable. En omnívoros y herbívoros como conejos, cabras, cerdos, ovinos, monos, aves y peces sólo se presenta un estado diabético caracterizado por glucosuria moderada y cetonuria variable (79).

Las hormonas epinefrina, glucagon, somatotropina y los glucocorticoides tienen un efecto antagonista sobre la insulina. Cuando están presentes en exceso, como una respuesta al estrés o como consecuencia patológica de una neoplasia u otros desajustes metabólicos, la tolerancia a la glucosa disminuye la hiperglucemia (31, 33). La epinefrina y el glucagon ejercen el mismo efecto en animales y seres humanos cuando se administran en exceso. También la administración de hidrocortisona y hormona adrenocorticotrópica inducen hiperglucemia e hiperplasia de las células  $\beta$  del páncreas (30, 34).

Las hormonas corticotropina (ACTH) y prolactina poseen un efecto diabetogénico moderado, probablemente debido a un trastorno en la utilización periférica de la glucosa. Los roedores y lagomorfos desarrollan glucosuria transitoria cuando reciben dosis excesivas de hormona del crecimiento. Conejos sometidos a terapia con glucagon, conjuntamente con cortisona o alimentación especial, desarrollan un síndrome diabético semejante a la diabetes inducida por aloxana (79).

En animales y seres humanos, las lesiones hipotalámicas pueden causar obesidad. Los modelos mejor estudiados para este síndrome son la rata y el ratón, con lesiones en el núcleo ventromedial del hipotálamo. Tales lesiones pueden ser electrolíticas o químicas. Las ratas adultas sometidas a estos procedimientos presentan obesidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (35, 36).

### *1. Inducción química*

El uso de agentes químicos para producir diabetes, permite realizar estudios detallados de los eventos bioquímicos y morfológicos que ocurren durante y después de la inducción de un estado diabético (Cuadros 2-5) (37). Existen varias clases

de agentes químicos. Los primeros son sustancias con citotoxicidad específica que destruyen a las células  $\beta$  del páncreas y causan un estado de deficiencia primaria de insulina. El segundo grupo lo constituyen agentes que actúan sobre las células  $\beta$  pero no las destruyen. Una tercera clase incrementa los requerimientos endógenos de insulina, debilitan al páncreas y como consecuencia se produce la diabetes. Este último grupo incluye a las hormonas antagonistas de la insulina, anticuerpos anti-insulina y algunos agentes quelantes, en particular del zinc (Cuadro 6) (38, 39).

Los agentes más utilizados son la aloxana y la estreptozotocina (Cuadros 2-5). Estos compuestos en dosis diabetogénicas actúan específicamente sobre las células beta (45, 52). Sólo en el hámster chino se ha observado que la estreptozotocina puede dañar a la célula  $\alpha$  además de la  $\beta$  (56). Otros compuestos empleados por su acción diabetogénica son el ácido caproico, derivados del ácido ascórbico, alfa, alfa-dipiridil, ácido 5-hidroxiseudoúrico, ácido picrolónico, derivados de la aloxana (aloxantina) (43), derivados del xantato de potasio (41), clorhidrato de hidrouracilo, dietiltiocarbamato de sodio, ditiocarbamato de amonio, 2-hidroxiquinolina (40), tiourea (42) y triamcinolona, entre otros. Algunos de éstos poseen un mecanismo de acción similar al de la aloxana, induciendo diabetes o síndromes hiperglucémicos reversibles, según sea el caso (44).

## 2. *Aloxana*

Aunque desde hace muchos años se conoce la actividad diabetogénica de esta sustancia, el mecanismo de acción es aún desconocido (47,48). Algunas evidencias indican que el efecto de la aloxana es mediado por una interacción a nivel de membrana en la célula  $\beta$  (46). Otros estudios en los que se ha

utilizado aloxana marcada con  $^{14}\text{C}$  revelan que hay una alta afinidad de la sustancia por la membrana celular, lo que ocasiona alteraciones en su permeabilidad, lo cual puede explicar, en parte, la necrosis selectiva observada en las células  $\beta$  del islote pancreático (45).

Se hace notar que ciertos azúcares pueden proteger a un animal contra los efectos de la aloxana. La glucosa y en menor grado la fructosa y la manosa, cuando se administran antes de la aloxana, pueden prevenir o aminorar la subsecuente hiperglucemia. El efecto protector de estos carbohidratos se relaciona con propiedades estereo específicas, lográndose un mejor efecto con los anómeros  $\alpha$  (49).

Otro aspecto importante es la ausencia de respuesta del cuye a la administración de aloxana (53). Se ha encontrado que las células beta de este animal carecen de zinc (50); puede ser que la interferencia con el metabolismo de este oligoelemento sea importante para el mecanismo de acción de la aloxana (51, 52).

En ocasiones no se produce diabetes con la administración de aloxana en animales que normalmente desarrollan esta respuesta, aun cuando ésta se utilice en dosis recomendables, debido al uso de preparaciones "envejecidas" que se han mantenido almacenadas por periodos de cinco años o más. También pueden ocasionar falla renal y muerte antes de que se presenten cambios en la glucemia. Esto se atribuye a contaminantes que resultan de su oxidación (color rosa) (54).

### 3. *Estreptozotocina*

La estreptozotocina es una sustancia relativamente selectiva para las células beta, que en ciertas especies causa diabetes permanente. La fijación a la membrana, a semejanza con la aloxana, es el primer evento en el proceso patológico.

Algunas evidencias indican que la toxicidad de la estreptozotocina está mediada por el reconocimiento específico de algunos receptores sobre la célula beta (57). Se cree que provoca un decremento en los niveles del dinucleotido de nicotinamida y adenina (NAD), ya que puede disminuir tanto su síntesis como incrementar su hidrólisis. La nicotinamida protege a los animales contra la citotoxicidad tanto de estreptozotocina como de aloxana. Empero, los efectos de esta última pueden ser prevenidos por algunos carbohidratos; la 3-O-metilglucosa es la más efectiva (55).

#### **IV. Susceptibilidad**

##### *1. Influencia del sexo*

Se informa que en la mayoría de las ratas hay una diferencia significativa entre machos y hembras en relación con la incidencia, evolución y severidad del síndrome diabético (58). En perros, la diabetes espontánea se presenta principalmente en los que son viejos y obesos, siendo dos veces más frecuente en hembras (4). En gatos se presenta a cualquier edad y la incidencia es mayor en los machos. En los ratones la proporción es de 85% en hembras y 15% en machos. En el hámster afecta de preferencia a los machos (6).

En las ratas hay una marcada diferencia en la manifestación del síndrome diabético cuando se elimina el 95% del páncreas. En los machos la enfermedad se presenta en una proporción mayor que en las hembras. La resistencia de éstas, al parecer, se relaciona con la producción de estradiol, porque las ratas ovariectomizadas son menos resistentes a la aloxana (58).

##### *2. Aloxana y Estreptozotocina*

Se ha definido como dosis diabetogénica a la cantidad de

agente inductor que en un 80% de los animales de una especie dada, produce hiperglucemia sostenida, necrosis de las células  $\beta$  del islote pancreático y que no causa daño en otros órganos (48, 57).

La respuesta clínica a una dosis diabetogénica de aloxana tiene tres respuestas. La primera se presenta dos o tres horas después y se caracteriza por un estado hiperglucémico asociado con la glucogenolisis inducida por adrenalina. La segunda, después de seis a doce horas, se distingue por hipoglucemia por liberación de insulina preformada en las células  $\beta$ . Por último, después de 18 a 24 horas, la pérdida total de las células  $\beta$  conlleva a una hiperglucemia permanente (79).

De las diversas especies, las más representativas por su sensibilidad a la aloxana, que requieren por 10 tanto de dosis menores, son las ranas (72), cerdos (73), perros (22), hámster (62) y ovinos (76), seguidos por monos, palomas (46) y gatos (64). Las ratas (59), conejos (71), tortugas y cuyes (51) requieren dosis mayores.

En relación con el efecto de la estreptozotocina, el orden de sensibilidad de mayor a menor es: mono (21), hámster, perro (56) cerdo (74), ratón y cuye (52).

Algunos informes indican que el cuye sano y el escorbútico, además del gato, pueden presentar resistencia a la acción de la aloxana (53,63) y la estreptozotocina (65).

También se menciona que la estreptozotocina induce neoplasias renales y extrarrenales en ratas que han recibido una sola dosis y que han permanecido bajo observación de 8 a 16 meses después de la inyección (66). Otras alteraciones pueden presentarse a nivel del metabolismo del glucógeno en el riñón (54).

Las lesiones extrapancreáticas producidas por la aloxana incluyen alteraciones en los riñones, glándulas suprarrenales, tiroides, hipófisis e hígado. Las alteraciones renales son evi-

dentes y se relacionan con la dosis aplicada, observándose diversos grados de inflamación, vacuolización y necrosis en los túbulos contorneados. Tales cambios se observan en las primeras cuatro horas después de la inoculación y son reversibles en los animales que sobreviven (79).

#### V. Conclusiones Y recomendaciones

Es evidente que existe gran interés por el conocimiento de la etiopatogenia de la diabetes mellitus, lo que queda demostrado por la gran cantidad de modelos experimentales utilizados en el estudio de la enfermedad en sus fases aguda y crónica. A partir de esta información, se puede concluir que la diabetes espontánea es más frecuente en los roedores (rata, ratón y hámster), por lo que se consideran modelos idóneos para el estudio de la historia natural de la enfermedad. La aloxana y la estreptozotocina son los agentes diabetogénicos más usados debido a su acción selectiva sobre las células  $\beta$  del páncreas. La inducción del síndrome diabético varía entre las diferentes especies; la rata, muestra una respuesta más uniforme, preferentemente a la aloxana, por lo que se sugiere la utilización de este modelo experimental.

La Asociación Americana de Diabetes sugiere que es importante hacer un uso responsable de los animales de laboratorio en la investigación biomédica y que se debe estar capacitado para tratar o prevenir la diabetes mellitus en ellos (67). Algunas consideraciones importantes son:

- 1) El cuidado y manejo de los animales debe ser realizado por personal calificado.
- 2) La supervisión debe efectuarla un médico veterinario zootecnista con especialización en animales de laboratorio, quien debe cuidar también de la transportación de un sitio a otro.

3)Es preciso usar métodos alternativos para permitir vivir a los animales cuando exista esta posibilidad.

4)Los animales deben ser utilizados únicamente para producir información necesaria.

5)Hay que utilizar anestesia para realizar intervenciones quirúrgicas. No se debe sustituir los anestésicos por agentes paralizantes.

6)Se debe evitar el sufrimiento innecesario de los animales, eliminándolo si sólo causa dolor.

7)El sacrificio debe realizarse con procedimientos seguros y confiables.

CUADRO 1  
SINDROMES HIPERGLUCÉMICOS EN ROEDORES.  
TRANSMISION GENÉTICA Y "CUADRO CLÍNICO" (A)

<i>Cepa (gene denominante)</i>	<i>Mecanismo de herencia (*)</i>	<i>Tipo de síndrome</i>		
		<b>"O"</b>	<b>"ADD"</b>	<b>"JD"</b>
<i>1. Mutantes de gene simple</i>				
Amarillo (AY, variantes)	dominante	+	-	-
Obeso (ob)	recesivo	+	-	-
Adiposo (ad)	recesivo	+	-	-
Diabético (db)	recesivo	-	+	+
<i>2. Cepas consanguíneas e híbridos</i>				
NZO (Nueva Zelanda obeso)	poligénico	+	+	
KK, Toronto - KK	poligénico	+	+	-
hámster chino	poligénico			+
hámster sudafricano	poligénico	-	-	+
<i>3. Hereditario (?) con fuerte componente ambiental</i>				
Ratón espinoso (Spiny mouse)	desconocido	+	+	+
Rata arenosa (Sand rat)	desconocido	+	+	+
Tuco - tuco	desconocido	+	+	+

a)Las abreviaturas indican una cierta similitud del síndrome animal con la diabetes u obesidad del ser humano; "O" = obesidad, "AOD" = diabetes del adulto (Tipo II) y "JD" = diabetes juvenil (Tipo I).

b)Obesidad aparente no asociada con hiperinsulinemia.

\* Stauffacher *et al.* (13).

\*\* Gerristen *et al.* (14).

CUADRO 2  
RESPUESTA CLINICA OBSERVADA EN PRIMATES, PERROS Y GATOS CON DIABETES  
EXPERIMENTAL

<i>Especie</i>	<i>Agente Inductor</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía de Administración</i>	<i>Tiempo respuesta</i>	<i>Observaciones</i>
<b>PRIMATES (a)</b> <i>Macaca mulatta</i>	Aloxana	100-150 mg/kg	IV		Hiperglucemia severa y marcada glucosuria
	Estreptozotocina	150-300mg/kg	IV		Diabetes severa
		30mg/kg	IV		No manifiestan alteraciones
		45mg/kg	IV		Hiperglucemia
		60mg/kg	IV	6días	Muerte
				2días	Hiperglucemia y poliuria de 400-1,000ml/24h
<b>PERROS (b)</b> Mestizos y Dálmata	Aloxana	2.5mg/kg	IV	14h (ayuno)	Glucemia normal 96mg/dl
		50mg/kg	IV	14h-3sem	Diabetes transitoria
		75mg/kg	IV	14h-3sem	Glucemia 274-389mg/dl
		100 mg/kg	IV	14h-3sem	Síndrome diabético-urémico
					Glucemia 291-1049mg/dl
	800mg/dl		IV	14h-3sem	Glucemia 533-
		125mg/kg	IV	14h	Muerte súbita
		150mg/kg	IV	14h	Glucemia 72mg/dl
		200mg/kg	IV	14h	Glucemia 48mg/dl
			IV	14h	Glucemia 80mg/dl

CUADRO 2  
(CONTINUACIÓN)

Especie	Agente Inductor	Dosis	Vía de Administración	Tiempo respuesta	Observaciones
PERROS(b) Beagle y Mestizos	Aloxana	50mg/kg	IV	2h	Hiper glucemia aguda
	+ Estreptozotocina	30mg/kg		5-14h	Hiper glucemia severa
				24h	Hiper glucemia permanente
				96h	Pocas células $\beta$ en islotes
		12.5mg/kg	IV	2días	Glucemia 109mg/dl
		15.0mg/kg (3días)	IV		Mínima dosis diabética
GATOS(c) Europeo Doméstico		25.0mg/kg	IV	2días	Glucemia 170mg/dl
		50.0mg/kg	IV	1 día	Glucemia 15.3mmol/l
				14días	Glucemia 460mg/dl
		100.0mg/kg	IV	3 días	Glucemia 670mg/dl
		50.00mg/kg	IV		Ningún efecto hiperglucémico
					Muerte por daño renal
		100.0mg/kg	IV		Glucemia 250mg/dl
		150mg/kg	IV	30min	Muerte en muchos animales
				70-90min	Glucemia máxima
		500-1000mg/kg	Oral (ayuno 24 h)	1 día	Albuminuria marcada
			2días	Albuminuria y glucosuria. Orina rojo	

CUADRO 3  
 RESPUESTAS DEL CONEJO, CUYE Y HAMSTER A LA INDUCCIÓN DE DIABETES CON  
 DIFERENTES DOSIS DE ALOXANA Y ESTREPTOZOTOCINA

<i>Especie</i>	<i>Agente Inductor</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía de Administración</i>	<i>Tiempo respuesta</i>	<i>Observaciones</i>
CONEJOS(a) Nueva Zelanda (blancos) Dutch diabetes	Aloxana	80mg/kg (NaCl 0.9% estéril 40mg/kg)	IV IV	2-3día s	Hiper glucemia moderada (140-220mg/dl) Gradualmente desarrollan
CUYES (b) Abisinio y Hartley ayunados beta	Aloxana (so. 1.5%)	(en inyecciones repetidas) 100-300mg/kg 100-150 mg/kg 200mg/kg	IV IV IV	1-3h 4-12h 3día s 4-24h	Hiper glucemia 300mg/dl Hipoglucemia 100mg/dl Hiper glucemia 400 mg/dl Ineficaz en animales no Necrosis masiva de célula s
ayunados			SC o IP	4día s	Recuperación completa Mínimos efectos en animales
permanente		300mg/kg 75mg/kg 150-350mg/kg 300-1000mg/kg	IV IV IC IP	1h 4h 48h NO ayunados NO ayunados	Glucemia 148mg/dl Fa se hipoglucémica Glucemia 139 mg/dl No se presenta diabetes Glucemia 136mg/dl Glucemia 147 mg/dl

CUADRO 3  
(CONTINUACIÓN)

<i>Especie</i>	<i>Agente Inductor</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía de Administración</i>	<i>Tiempo respuesta</i>	<i>Observaciones</i>
CUYES(b) Abisinio y Hartle y	Estreptozotocina (sol.2%)	100mg/kg	SC	No ayunados	Glucemia 170mg/dl
		150mg/kg	IV	2 días	Ayuno por 24h Glucemia 300mg/dl y glucosuria Diabetes permanente de severidad variable No presentan hiperglucemia
HAMSTERS(c) <i>Mesocricetus auratus</i>	Aloxana (sol.3%)	65-300mg/kg	IP	48h	
		55-60mg/kg	IV	40min 50min-2h 2-5h 12-24h 15días	Ligera hiperglucemia Hiperglucemia 300mg/dl Glucemia declina rápidamente Glucemia 125-150mg/dl
		48mg/kg 56mg/kg 65mg/kg	SC SC SC	6días	Diabetes ligera Hiperglucemia 459+34mg/dl Hiperglucemia y muerte

a. Korefetal. (43).  
b. Johnson(50).  
Kushner et al. (65).  
c. House et al. (62).

CUADRO 4  
 MANIFESTACIONES OBSERVADAS EN RATAS Y RATONES CON DIABETES  
 INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE

<i>Especie</i>	<i>Agente Inductor</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía de Administración</i>	<i>Tiempo respuesta</i>	<i>Observaciones</i>
<b>RATAS(a)</b> Long-Evans	Aloxana	45mg/kg 60mg/kg 120mg/kg	IV IV IV	24-48h 96h 96h	Hiperglucemia > 250mg/dl Hiperglucemia > 250mg/dl Hiperglucemia > 250mg/dl diabetes crónica
Albinas Albina, Hooded y wistar	Aloxana Aloxana(sol.1.5%~)	150mg/kg 1g/kg	IP Tracto gastrointestinal (estómago, y ayuno y colon)	48h 30min 24h-55 días	Hiperglucemia 374mg/dl Hiperglucemia Hiperglucemia 36-396mg/dl
	Aloxana	200-300mg/kg 250mg/kg	IP IV		Hiperglucemia 300mg/dl Dosis letal 150%
	Aloxana ayuno Estreptozotocina	20mg/kg 150-200mg/kg 12, 15 y 24mg/kg (por 5-14 días)	IV SC IP	48h 12-24h	Induce diabetes en el 93% de casos Incremento en incidencia diabetes Hiperglucemia
Sherman	Estreptozotocina	45mg/kg 50mg/kg 55mg/kg 65mg/kg	IM IV IV IV	24h 24-48h 12-24h 48h	Glucosuria y centonuria esporádicas Diabetes en el 100% de casos Hiperglucemia > 200mg/dl Hiperglucemia mínima 300 mg/dl Hiperglucemia mínima 420 mg/dl
Sprague-Dawley(C.D.) Albinas, Sherman y Holtzman AGI(AgB 4/4) Sprague-Dawley y y Long-Evans	Estreptozotocina Estreptozotocina Estreptozotocina Estreptozotocina				

CUADRO 4  
(CONTINUACION)

Especie	Agente Inductor	Dosis	Vía de Administración	Tiempo respuesta	Observaciones
<b>RATAS(a)</b>					
Wistar	Estreptozotocina	70mg/kg	IP		Hiper glucemia 530-670mg/dl
Sprague-Dawley	Estreptozotocina	130mg/kg	IP		Hiper glucemia 432mg/dl
Albinas y Sherman	Estreptozotocina	137.7-140mg/kg	IV		Dosis letal 50%
Sherman	Estreptozotocina	200mg/kg	IP		Diabetes
<b>RATONES(b)</b>					
C57Bl/6Jax	Estreptozotocina	100mg/kg	IV	3-4h	Ayuno de 12-24h Diabetes permanente No efectiva Alta mortalidad
Mutantes obesos	Estreptozotocina	100mg/kg	IV		Disminuye mortalidad y produce Necrosis en células beta
Hiper glucémicos	Estreptozotocina	150mg/kg	IV		Hiper glucemia aguda inicial (transitoria)
	Estreptozotocina	150 mg/kg (dis in- ecciones una cada hora)	IV	2h	Normalidad
Albino suizo	Estreptozotocina	150mg/kg	IP	8h	
		200mg/kg	IP	48-72h	Glucemia 278+ 31.8mg/dl Glucemia 408 + 56.6 mg/dl
				72h	Mortalidad de 50%
Balb/c y CD-1	Estreptozotocina	200mg/kg	IV	7-9h	Hiper glucemia > 200mg/dl
Albinos	Estreptozotocina	175-200mg/kg	IV		Incremento en insulina plasmática (7-9 veces de 10 normal)
CBA/H/T6J	Estreptozotocina	250mg/kg	IV	6sem	42.4 + 3 sobrevida en machos 58.4 + 3.1 sobrevida en hembras

a. Rubén Yardumian (59).  
Hand y Weiss (70).

b. Baile *et al.*, (46).  
Brook y Logotheto Poulos (52).

**CUADRO 5**  
**VARIACIONES EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA ACCIÓN DE ALOXANA Y ESTREPTOZOTOCINA EN**  
**ALGUNAS ESPECIES DE VERTEBRADOS**

<i>Especie</i>	<i>Agente Inductor</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía de Administración</i>	<i>Tiempo respuesta</i>	<i>Observaciones</i>
<b>OVINOS(a)</b> Border-Leicester x	Aloxana (sol.10%)	20-30mg/kg	IV		Puede o no producir diabetes transitoria Glucemia> 100mg/dl
Merino		40-50mg/kg	IV	2días	Diabetes severa 200mg/dl Glucemia terminal 340-540mg/dl
		60mg/kg	IV	4-5h 10días	Cetosis severa Hiperglucemia máxima Glucemia> 240mg/dl
<b>PORCINOS(b)</b> Yorkshire	Aloxana	40mg/kg 50mg/kg	IV IV		Hiperglucemia> 300mg/dl Diabetes severa
		200mg/kg (divididoen4dosis)	IV	24h 3-8días	Hiperglucemia Glucemia447-550mg/dl
Cruzas	Estreptozotocina	50y 100mg/kg	IV	24h	Glucosuria y poliuria
<b>ANFIBIOS(c)</b> Rana Cyanophictis	Aloxana	40mg/kg	IM	96h	Hiperglucemia (elevación de 80 a 85%)

CUADRO 5  
(CONTINUACIÓN)

<i>Especie</i>	<i>Agente Inductor</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía de Administración</i>	<i>Tiempo respuesta</i>	<i>Observaciones</i>
<b>QUELÓNIDOS(d)</b> Tortugas <i>Scripta elegant, Ch. d'Orbigyi</i> Y <i>Phrynosops hillarii</i>	Aloxana	150-200 mg/kg	IP	8-60 días	Hiper glucemia permanente (diabetes)
<b>REPTILES(e)</b> Serpiente ( <i>Xenodermoneis</i> )	Aloxana	1-200 mg/kg 40, 60 y 80 mg 100 g/5 días	No Intraclórnica Intraclórnica	2-8h	Hiper glucemia inicial ligera (92 mg/dl) Hiper glucemia definitiva Muerte. No se observó diabetes
<b>AVES(f)</b> Palomas	Aloxana	125-200 mg/Kg	N		Hiper glucemia 400-500 mg/dl y muerte.

- a. Howell Taylor (71).
- b. Kasser *et al.* (73).
- c. Nayeemunnisay Nagraj (72).
- d. Frye *et al.* (75).
- e. Houssey Penhos (32).
- f. Goldnery Gomori (45).

CUADRO 6  
AGENTES CON CAPACIDAD DIABETOGENICA (40,68,69)

<i>I. Químicos</i>	<i>II. Péptidos</i>	<i>III. Esteroides</i>	<i>IV. Otros</i>	<i>V. Potenciadores</i>
1.1.Efecto irreversible	Anticuerpos anti insulina	Glucocorticoides	Ac. monomelicídico	Sobrealimentación
Oxina-9-hidroxiquinolona	Glucagon	Hydrocortisona	Nitrosfenilhidroxilamina	Subalimentación
Vacuo	Catcolaminas		dearomo	Ayuno
1.2.Efecto reversible			Glucosa	Dietas especiales
6-Aminomcotinamida			Diazóxido	Cortisol
L-Asparaginasa			Ditizona	<i>ACTH</i>
Azida			Radanina	
Cianuro			Ciclosporina	
Ciproheptadina				
Fluoruro				
Yodaacetato				
Malonato				
Tiazidas				
2-Desoxiglucosa				

## Referencias

1. **Garrido, C.M.:** Detección y Control Diabetes Mellitus. IMSS. México, 1987.
2. **Zarate, T.A.:** *Diabetes Mellitus*. Trillas. México, 1989.
3. **Krall, L.P.:** *Manual de Diabetes Joslin*. Cia. Editorial Continental, S.A. México, 1988.
4. **Andrews, J.E., Ward, B.C. and Altman, N.H.:** Spontaneous *Animal Models of Human Disease*. Vol. I. Academic Press. USA, 1979.
5. **Wolf, S.:** Diabetes Mellitus. *Am. J. Pathol.*, 85 (3): 805-808, 1976.
6. Mordes, J.P. and Rossini, AA.: Animal models of diabetes. *Am. J. Med.*, 70: 353-360, 1981.
7. **Conaway, H.H., Faas, F.H., Smith, S.D. and Sanders, L.L.:** Spontaneous diabetes mellitus in the New Zealand white rabbit: Physiologic characteristics. *Metabolism*, 30 (1): 50-56, 1981.
8. **Carpenter, J.W. and Novilla, M.N.:** Diabetes mellitus in a black-footed-ferret. *JAVMA*, 171 (9): 890-893, 1977.
9. **Phillips, R.W., Panepinto, L.M. and Will, D.H.:** Genetic selection for diabetogenic traits in Yucatan miniature swine. *Diabetes*, 28: 1102-1007, 1979.
10. **Stuhlman, RA., Packer, J.T. and Doyle, R.E.:** Spontaneous diabetes mellitus in *Mustromys albicaudatus*. *Diabetes*, 21 (6): 715-721, 1972.
11. Esperanzas para la diabetes. *Ciencia y Desarrollo*, 16 (94): 8, 1990.
12. **Kahn, C.R. and Goldstein, B.J.:** Molecular defects in insulinaction. *Perspective*, 13: 1989.
13. **Stauffer, W., Kikkawa, R., Amherdt, M. and Orci L.:** Hereditary hyperglycemic syndromes in laboratory rodents. En: *The Genetics of Diabetes Mellitus* by Creutzfeldt W, Kobberling Jand Neel, J.V. Springer-Verlag. Germany, 1976.

14. **Gerristen, G.C., Blanks, M.C., Schmidt, F.L. and Duling, W.E.:** Environmental influences on the manifestation of diabetes mellitus in Chinese hamsters. En: *The Genetics of Diabetes Mellitus* by Creutzfeldt, W. Kobberling, J. and Neel, J. V. Springer- Verlag. Germany, 1976.
15. **Meier, H. and Yerganian, G.A.:** Spontaneous hereditary diabetes mellitus in Chinese hamster (*Cricetulus griseus*). 1. *Pathological findings. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 100:810-815, 1959.
16. **Parker, J.T., Kraner, K.L., Rose, S.D., Stuhlman, R.A. and Nelson, L.R.:** Diabetes mellitus in *Mystromys albicaudatus*. *Arch. Pathol.*, 89: 410-415, 1970.
17. **Connor, J.S., Laville, R.L. and Rose, L.I.:** *Mesocricetus auratus* : A ne animal model for studying diabetes mellitus in pregnancy. *Lab. Anim. Sci.*, 31 (1): 35-38, 1981.
18. **Chang, A.Y., Noble, R.E. and Wyse, B.M.:** Comparison of highly diabetic and non diabetic lines in the Upjohn of Chinese hamsters. *Diabetes*,26 (11): 1063-1071, 1977.
19. **Lang, C.M. and Munger, B.L.:** Diabetes mellitus in the guinea pig. *Diabetes*, 25(5): 434-443, 1976.
20. **Jonasson, O., Jones, C.W., Auman, A., John, E., Manaligod, J. and Tso, M. O.:** The pathophysiology of experimental insulin-deficient diabetes in the monkey. *Ann Surg.*, 201 (1): 27-39, 1985.
21. **Pitkin, R.M. and Reynolds, W.A.:** Diabetogenic effects of streptozotocin in Rhesus monkeys. *Diabetes*, 19 (2): 85-90, 1970.
22. **Black, H.E., Rosenblum, I.Y. and Capen, C.C.:** Chemically induced(streptozotocin-alloxan) diabetes mellitus in the dog. *Am .J Pathol.*,98(2): 295-305, 1980.
23. **Molina, J.M., Prendas, F.H., Klenck, R.E., Eddlestone, G., Oldman, S.B. and Lipson, L.G.:** The dynamic insulin secretory response of isolated pancreatic islets of the diabetic mouse. *Diabetes*, 33(11): 1120-1123, 1984.
24. **Reich, E.P., Scaringe, D., Yagi, J., Sherwin, S. and Janewaywa CA:** Prevention of diabetes in NOD mice by

- injection of auto-reactive T-lymphocytes. *Diabetes*, 38: 1647-1651, 1989.
25. **Kanerek, R.B. and Ho, L.:** Patterns of nutrient selection in rats, with streptozotocin-induced diabetes. *Physiol. Behav.*, 32: 639-645, 1984.
  26. **Martinez, C.:** Experimental diabetes and diet. *Proc. Am. Diabetes Assoc.*, 6: 6503-510, 1946.
  27. **Soskin, S.:** Metabolism of the foodstuffs in experimental diabetes. *Proc. Am. Diabetes Assoc.*, 6: 349-372, 1946.
  28. **Schmidt-Nielsen, K., Haines, H.B. and Hackel, D.B.:** Diabetes mellitus in the sand rat induced by standard laboratory diets. *Science*, 143:689-690, 1964.
  29. **Tze, W.J. and Tai, J.:** All transplantation and xenotransplantation of pseudo islets in diabetic rats and mice. *Transplantation*, 38(4): 438-40, 1984.
  30. **Penhons, J.C., Houssay, B.A. and Lujan, M.A.:** Total pancreatectomy in lizards. Effects of several hormones. *Endocrinology*, 76: 989-993, 1965.
  31. **Houssay, B.A.:** Thyroid and metathyroid diabetes. *Endocrinology*, 35: 158-172, 1944.
  32. **Houssay, B.A. and Penhos, J.C.:** Pancreatic diabetes and hypophysectomy in the snake *Xenodon merremii*. *Acta Endocrinol.*, 35: 313-323, 1960.
  33. **Young, F.G.:** Growth hormone and experimental diabetes. *Proc. Am. Diabetes Assoc.*, 10: 23-24, 1950.
  34. **Frankel, B. J., Heldt, A.M, Gerritsen, G.C. and Grodsky, G.M.:** Insulin, glucagon, and somatostatin release from the prediabetic *Chinese hamster*. *Diabetologia*, 27:387-391, 1984.
  35. **Bakker, H.R. and Waring, H.:** Experimental diabetes insipidus in a marsupial, *Macropus eugenii* (Desmarest). *J. Endocr.*, 69:149-157, 1976.
  36. **Kennedy, G.C., Lipscomb, H.S. and Hague, P.:** Plasma corticosterone in rats with experimental diabetes insipidus. *J. Endocrinol.*, 27: 345-353, 1963.

37. **Rerup, C.C.:** Drugs producing diabetes through damage of the insuline secreting cells. *Pharmacol. Rev.*,22(4):485-518,1970.
38. **Kadota, I.:** Studies on experimental diabetes mellitus, as produced by organic reagents. *J. Lab. Clin.Med.*,35:568-591, 1950.
39. **Epand, R.M., Stafford, A.R., Tyers, M. and Nieboer, E.:** Mechanism of action of diabetogenic zinc - chelating agents. *Mol. Pharmacol.*, 27: 366-374, 1985.
40. **Root, MA. and Chen, K.K.:** Experimental diabetes produced by 8-hydroxyquinoline. *J. Pharmacol Exp. Ther.*,104:404-411, 1952.
41. **Kadota, I. and Midorikawa, O.:** Diabetogenic action of organic reagents: Destructive lesions of islets of Langerhans caused by sodium diethyldithiocarbamate and potassium ethylxanthate. *J. Lab. Clin. Med.*, 38:671-688, 1951.
42. **Dominis, N., Rocic, S., Ashcroft, S.J. H, Rocic, B. and Poje, M.:** Diabetogenic action of alloxan - like compounds: cytotoxic effects of 5-hydroxypseudouric acid and dehydrouramil hydrate hydrochloride on rat pancreatic B cell. *Diabetologia*, 27:403-406,1984.
43. **Koref, O., Vargos, L., Rodriguez, F.H. and Telchi, A.:** Alloxantinas a diabetogenic agent in rabbits. *Endocrinology.*, 35:391-393,1944.
44. **Grunert, R.R. and Phillips, P.H.:** Uric acid diabetes in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 76: 642-645,1951.
45. **Goldner, M.G. and Gomori, G.:** Alloxan diabetes. *Proc. Am. Diabetes Assoc.* 4: 87-110, 1944.
46. **Bailey, C.C., Bailey, O.T. and Leech, R.:** Alloxan diabetes. *Proc.A,m. Diabetes Assoc.*, 6: 373-393,1946.
47. **Carrasco - Formiguera, R.:** The mechanism of alloxan hypoglycemia *Proc. Am. Diabetes Assoc.*, 7: 277-287,1947.
48. **Goldner, M.G. and Gomori, G.:** Studies on the mechanism of alloxan diabetes. *Endocrinology.*, 35: 241-248,1944.
49. **Hermansen, K., Schmitz, O. and Orskov, H.:** Reversal of D-and-A-cell insensitivity to glucose in alloxan - diabetic dogs by

- Treatment with the artificial beta cell (*Biostator*). *Diabetes*, 34: 260-266, 1985.
50. **Johnson, D.D.:** Alloxan administration in the guinea pig: a study of the histological changes in the islands of Langerhans, the blood sugar fluctuations, and changes in the glucose tolerance. *Endocrinology*, 46 (2): 135-155, 1950.
  51. **Johnson, D.D.:** Alloxan administration in the guinea pig. *Endocrinology*, 47(6): 393-398, 1950.
  52. **Brosky, G. and Logothetopoulos, J.:** Streptozotocin induced diabetes in the mouse and guinea pig. *Fed. Proc.*, 27:547, 1968.
  53. **West, E.S. and Highet, D.M.:** Resistance of guinea pig to action of alloxan. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68: 60-62, 1948.
  54. **Hard, G.C.:** Identification of a high-frequency model for renal carcinoma by induction of renal tumors in the mouse with a single dose of streptozotocin. *Cancer Research*, 45: 703-708, 1985.
  55. **Agius, C. and Gidari, A.S.:** Effect of streptozotocin on the glutathione S-transferases of mouse liver cytosol. *Biochem. Pharmacol.*, 34: 811-819, 1985.
  56. **Hermansen, K.:** Characterisation of the abnormal pancreatic D and A cell function in streptozotocin diabetic dogs: Studies with D-glyceraldehyde, Dihydroxyacetone, D-mannoheptulose, D-glucose and L-arginine. *Diabetología*, 21:489-494, 1981.
  57. **Rakieten, N., Rakieten, M.L. and Nadkarni, M.V.:** Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother. Rep.*, 29: 91-98, 1963.
  58. **Foglia, V.G., Rodriguez, R.R. and Schuster, N.:** Influence of sex in rat diabetes. *Proc. Am. Diabetes Assoc.*, 6: 511-513, 1946.
  59. **Ruben, J.A. and Yardumian, K.:** Diabetes in the rat caused by introduction of alloxan into the alimentary canal. *Am. J. Clin. Pathol.*, 15: 230-233, 1946.
  60. **Ruben, J.A. and Yardumian, K.:** Diabetes produced by feeding alloxan to cats. *Science*, 103 (2669): 220-221, 1946.

61. **Goldner, M.C. and Gomori, G.:** Alloxan diabetes in the dog. *Endocrinology*, 33:297-308, 1943.
62. **House, E.L., Nace, P.F. and Tassoni, J.P.:** Alloxan diabetes in the hamster: Organ changes during the first day. *Endocrinology*, 59:433-443, 1956.
63. **Hatchell, D.L., Reiser, H.J., Bresnahan, J.F. and Withworth, U.G.:** Resistance of cats to the diabetogenic effect of alloxan. *Lab.Anim. Sci.*, 36 (1): 37-40,1986.
64. **Peralta, B.R.:** Mecanismo de la fase inicial hiperglicémica de la aloxana en el gato. *Rev. Inst. Salubridad Enf Trop.*, 6 (2): 117-122,1945.
65. **Kushner, B., Lazar, M. Furmall, M., Liebermall, T.W. and Leopold, I.H.:** Resistance of rabbits and guinea pig to the diabetogenic effect of streptozotocin. *Diabetes*, 18(8):542-544, 1969.
66. **Arison, R.N. and Feudale, E.L.:** Induction of renal tumor by streptozotocin in rats. *Nature.*,214: 1254-55, 1967.
67. **ADA:** Responsible use of animals in research. *Diabetes Care*, 13 (Suppl. 1): 38, 1990.
68. **Berger, M.R., Fink, M., Feichter, G.E. and Janetscnek, P.:** Effects of diazoxide - induced reversible diabetes on chemically induced autochthonous mammary carcinomas in Sprague – Dawley rats. *Int. J. Cancer*, 35: 395-401,1985.
69. **Hahn, H.J., Kavert, C. and Kotzke, G.:** Induction of a diabetes-like syndrom by cyclosporine in Wistar rats and its reversibility after drug with drawal. *Exp. Clin.Endocrinol.*,90 (1): 46-50, 1987.
70. **Hand, A.R. and Weiss, R.E.:** Effects of streptozotocin \_ induced diabetes on the rat parotid gland-Lab-Invest.,51 (4): 429-440, 1984.
71. **Howell, S.I. and Taylor, K.W.:** The actue pancreatic effects of alloxan in the rabbit. *J. Endocr.*, 37: 421-427,1967.
72. **Nayeemunnisa and Nagaraj, J.S.:** Neurochemical correlates of alloxan diabetes: Gamma amino butyric acid of amphibian brain. *Experientia*, 33 (9): 1186-1187, 1977.

73. **Kasser, T.R., Martin, R.J. and Allen, C.E.:** Effects of gestational alloxan diabetes and fasting on fetal lipogenesis and lipid deposition in pigs. *J. Biol. Neonate*, 40: 105-112, 1981.
74. **Ezekwe, M.O., Ezekwe, E.O., Sen, D.K. and Ogolla, F.:** Effects of maternal streptozotocin – diabetes on fetal growth, energy reserves and body composition of newborn pigs. *J. Anim. Sci.*, 59 (4): 974-979, 1984.
75. **Frye, F.L., Dutra, F.R., Carney, J.D. and Johnson, B.:** Spontaneous diabetes mellitus in a turtle. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 71: 935-939, 1976.
76. **Reid, R.L. and Hinks, N.T.:** Effects of insulin, glucose and glycerol on fat metabolism in alloxan - diabetic sheep. *J. Endocrinol.*, 27: 21-30, 1963.
77. **Reid, R. L., Hinks, N.T. and Mills, S.C.:** Alloxan diabetes in pregnant ewes. *J. Endocrinol.*, 27: 1-19, 1963.
78. **Wolf, S.:** Diabetes Mellitus, Model No. 106. In *Animal Models of Human Disease*. Fasc. G, by T.C. Jones, D.B. Hackel and G. Migaki. Registry of Comparative Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. p.4, 1977.
79. **Reid, P.D.:** Animal models of diabetes mellitus: A review. *Lab. Animal*, pp 40-45, May-June, 1981.

Los autores desean agradecer la invaluable colaboración del Sr. Rene Manuel Olivera Rodríguez y de la Sra. Ana Luz Salgado Rodríguez, por su valiosa ayuda sin la cual no hubiera sido posible la culminación de este trabajo.