DOI: https://doi.org/10.53287/eeeh2318fn45v

# Modelos murinos utilizados en la investigación de la Diabetes mellitus

## Murine models used in research on Diabetes mellitus

Juan R. Centurión, Antonia K Galeano, María L. Kennedy, Miguel A. Campuzano-Bublitz*

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Asunción, Campus UNA. San Lorenzo, Paraguay

*Autor para correspondencia: *mbublitz@qui.una.py

**FECHA DE RECEPCIÓN: 6 ABRIL 2022** **FECHA DE ACEPTACIÓN: 27 SEPTIEMBRE 2022**

**Resumen**

La diabetes mellitus sobreviene cuando el páncreas produce una cantidad insuficiente de insulina o el cuerpo no utiliza de manera correcta esta hormona. Generalmente debido a su patogenia se clasifica en dos tipos: diabetes mellitus tipo 1 (insulino dependiente) y diabetes mellitus tipo 2. En los últimos años se ha convertido a nivel mundial en una de las principales causas de muerte y factor de riesgo para el desarrollo de diversas patologías. Debido a la implicancia en la salud humana y su cada vez mayor distribución a nivel mundial se ha convertido en uno de los tópicos de investigaciones de diversos grupos, quienes buscan comprender mejor su patogenia y desarrollar posibles tratamientos tanto a nivel molecular como celular. Las actuales técnicas de investigación desarrolladas abarcan modelos animales a los cuales se les induce esta patología químicamente, cepas de ratones que la desarrollan espontáneamente luego de cruces selectivos, y los creados por las más nuevas técnicas de ingeniería genética. A pesar de todo el esfuerzo no existe un único modelo que nos presente todo el abanico de posibilidades que se presentan en los seres humanos. Es por ello que se presentan diversos modelos con diferentes características, cada uno nos ayudará a comprender un poco más esta enfermedad.

Palabras claves: modelos murinos, inducción farmacológica, modelos autoinmunes, modelos espontáneos.

**Abstract**

Diabetes mellitus occurs when the pancreas produces an insufficient amount of insulin or the body does not use this hormone correctly. Generally, due to the pathogenesis, it is classified into two types: type 1 diabetes mellitus (insulin dependent) and type 2 diabetes mellitus. In recent years, it has become one of the main causes of death worldwide and a risk factor for the development of various pathologies. Due to the implication in human health and its increasing distribution worldwide, it has become one of the research topics of several groups, who are seeking to better understand diabetes pathogenesis and develop possible treatments both at the molecular and cellular level. The current research techniques developed include animal models in which this pathology is chemically induced, strains of mice that develop it spontaneously after selective crossing, and those created by the newest genetic engineering techniques. Despite all the effort, there is no single model that presents us with the full range of possibilities that occur in human beings. That is why various models with different characteristics are presented, each one will help us understand this disease a little more.

Keywords: murine models, drug induction, autoimmune models, spontaneous models

## INTRODUCCIÓN

El desequilibrio en el metabolismo de hidratos de carbono, conocido como Diabetes mellitus (DM), es una patología crónica, desencadenada cuando el páncreas, un órgano glandular, no produce en cantidad suficiente insulina, o cuando el cuerpo no puede utilizar correctamente la insulina que produce. Debido a estos diferentes mecanismos de patogenia, ésta puede ser clasificada mayormente en Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), tipo 2 (DMT2) y Diabetes gestacional. Todos los tipos de diabetes son capaces de provocar o favorecer complicaciones en diversos sistemas del organismo. La diabetes en las últimas décadas se ha convertido en una de las principales causas de muerte y uno de los principales factores de riesgo que conlleva al desarrollo de otras patologías más graves (*Diabetes*, 2021; American Diabetes Association, 2008).

En el caso de la Diabetes mellitus tipo 1, que es causada por la destrucción de las células beta del páncreas. Se propone clasificar en dos tipos, autoinmune e idiopática. En la diabetes mellitus tipo 1 autoinmune, la destrucción de células beta presenta variabilidad entre los individuos, siendo más rápida en algunas personas. Esta puede clasificarse nuevamente en dos tipos, la clásica o de progresión rápida generalmente observada en niños y la de progresión lenta denominada (LADA) diabetes autoinmune latente del adulto. En la diabetes mellitus tipo 1 idiopática, no existe evidencia de autoinmunidad contra las células beta del páncreas (American Diabetes Association, 2008; Katahira, 2009; Thomas & Philipson, 2015).

La Diabetes mellitus tipo 2, patología heterogénea, la cual se caracteriza por problemas en la secreción o en la acción de la insulina, que incluye una insuficiencia de células Beta y una resistencia a la insulina, es la más común, ya que la mayoría de las personas que padecen de diabetes padecen esta variante (Thomas & Philipson, 2015; Alberti & Zimmet, 1998; Robertson et al., 2004).

La diabetes mellitus como desorden endocrino conlleva un elevado costo en el tratamiento, con la consiguiente carga en el gasto de la salud pública, su cada vez mayor prevalencia (morbilidad), el gran número de patologías asociadas a esta, y la elevada mortalidad asociada; se ha convertido en uno de los principales problemas de salud a nivel mundial (*Diabetes*, 2021).

Durante los últimos años gracias al desarrollo de modelos animales que simulan enfermedades humanas se han logrado grandes avances, estos permitieron obtener mucho más conocimiento y entendimiento acerca de los procesos bioquímicos tanto a nivel celular como molecular implicados en el desarrollo de algunas enfermedades. El hecho de que

exista una elevada homología genética entre ratones y humanos permitió el estudio de diversas patologías, entre estas la diabetes que con ayuda de los modelos murinos (ratones y ratas, entre otros) ya sean modificados genéticamente, inducidos por drogas o cepas que desarrollan espontáneamente esta patología, han significado un avance importante de la ciencia (Semsarian, 2002).

La diabetes, representa un trastorno endocrino bastante complejo, el cual se produce por diferentes factores, y que con el tiempo afecta a diferentes partes del organismo. Es por esto que, para realizar estudios sobre esta enfermedad, es necesario elegir correctamente y con cuidado al modelo animal a utilizar, dependiendo del aspecto de la enfermedad a investigar.

## MODELOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DMT1)

La destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas característica de la diabetes tipo 1, puede ser alcanzada en una gran variedad de modelos animales y de diferentes formas, desde inducidos farmacológicamente, modelos espontáneos hasta modificados genéticamente.

### *Diabetes tipo 1 inducida farmacológicamente*

En estos modelos se observa un gran porcentaje de destrucción de células beta, por lo cual hay una baja producción de insulina, provocando la hiperglucemia. Generalmente se utilizan 2 drogas para lograr estos efectos, aloxano y estreptozotocina, que debido a su estructura química muy similar a la de la glucosa, pueden competir con ésta.

El método de **Inducción por aloxano**, utilizado para inducir diabetes experimentalmente debido a que destruye selectivamente a las células beta del páncreas, descrito por primera vez en conejos. El aloxano (2,4,5,6-tetraoxipirimidina) es un derivado pirimidínico oxigenado, que en solución acuosa se encuentra como aloxano hidratado. Este ejerce su acción diabetogénica dependiendo de la vía de administración, la especie animal y el estado nutricional de estos. La acción del aloxano en las células beta pancreáticas, es debida a su rápida captación por estas, donde el proceso de reducción ocurre en presencia de diferentes agentes como Glutatión reducido (GSH), cisteína, ascorbato y uniones a proteínas con grupos sulfhídrilos (-SH). El aloxano reacciona con dos (-SH) en el sitio de unión de la glucosa de la enzima glucoquinasa, formando un enlace bisulfídico e inactivando la enzima. A causa de esto se forma el ácido dialúrico que luego es reoxidado a aloxano estableciendo un ciclo de generación redox de especies reactivas de oxígeno (ROS) y

radicales superóxidos. Estos ROS además producen la fragmentación del ADN de la célula pancreática, lo que estimula la poli ADP ribosilación. Otro disturbio importante producido por el aloxano a nivel intracelular es el desequilibrio en la homeostasis del calcio intracelular, elevando el calcio intracelular, lo que despolariza la célula, abre canales voltaje dependientes e ingresa mayor cantidad de calcio, esto produce una liberación a una concentración supra fisiológica de insulina (Rohilla & Ali, 2012).

Generalmente la inducción de diabetes por aloxano se puede dividir en cuatro fases, la primera fase de hipoglicemia transitoria durante los primeros minutos luego de la inyección de aloxano debido a una hipersecreción de insulina, ésta dura aproximadamente 30 minutos. La segunda fase tiene lugar aproximadamente 1 hora después, donde la concentración de insulina disminuye nuevamente y la concentración de glucosa en sangre aumenta, lo que se denomina la primera fase hiperglucémica después de que el aloxano entre en contacto con la célula pancreática, esta fase dura aproximadamente de 2 a 4 horas y se acompaña de una disminución de la concentración de insulina plasmática, disminución que se observa a raíz de la toxicidad del aloxano en la célula beta. En la tercera fase, se observa nuevamente una fase hipoglucémica, que es notoria entre las 4 – 8 horas luego de la inyección, esta perdura por varias horas. Ocurre una inundación de insulina en la circulación debido a la ruptura de los gránulos y la membrana celular de las células beta, lo que acarrea una hipoglucemia severa, y comienza la necrosis de las células pancreáticas, el cambio es irreversible. La cuarta y última fase es la hiperglucemia diabética permanente, luego de 24 a 48 horas, debido a la completa desgranulación y pérdida de la integridad de las membranas de las células beta. Por lo que se dice que la inyección de aloxano induce un síndrome de diabetes tipo 1 insulina dependiente, con los daños producidos por una muerte celular por necrosis (Rohilla & Ali, 2012).

En el caso de **la estreptozotocina (STZ)** (2-deoxy-2-(3-(metil-3-nitrosoureido))-D-glucopiranosa, es un análogo de nitrosourea (N-metil-N-nitrosourea (MNU) en el carbono 2 de la hexosa, y es sintetizada por *Streptomycetes achromogenes* y puede ser utilizada para inducir tanto DMT1 como la DMT2 dependiendo de la dosis y la vía utilizada. Esta ingresa a la célula pancreática beta a través del transportador de glucosa GLUT2, produciendo daños a nivel intracelular, provocando la muerte de células beta, y cuyo principal mecanismo es la alquilación del ADN. Esta actividad alquilante, suele verse mayormente sobre la posición O6 del nucleótido de guanina. La transferencia del grupo metilo al ADN produce daño, resultando en eventos que producen la fragmentación de la cadena de ADN. La glicosilación de proteínas puede también convertirse en un factor adicional al daño.

Debido a este daño en el ADN, es sobre estimulada la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que forma parte de los procesos de reparación del ADN, lo que conduce a una disminución en la concentración de NAD+, por su uso excesivo, y también una disminución en el ATP, lo que conlleva a una necrosis de las células beta. Otra propuesta del mecanismo de daño producido por la STZ está relacionada a que intracelularmente puede actuar como un donador de óxido nítrico (NO). Esto debido a que se observó un aumento en la actividad del guanilato ciclasa y la formación de cGMP, efectos característicos del NO. En menor cantidad, la generación de ROS, radicales hidroxilos, superóxidos, acompañan los efectos tóxicos de la STZ y aceleran la destrucción de las células beta pancreáticas. Como consecuencia de estos cambios inducidos por la STZ, la síntesis de insulina, la secreción de esta inducida por la glucosa y el metabolismo de glucosa se ven afectados, pero los efectos no son observados inmediatamente (Szkudelski, 2001; Lenzen, 2007).

Estos métodos generalmente suelen ser muy efectivos, dependiendo de la cepa, pero también tienen inconvenientes. La principal desventaja de estos métodos es que las sustancias químicas pueden resultar tóxicas a algunos órganos del cuerpo y esto debe ser considerado cuando estas drogas son utilizadas en los modelos (King, 2012).

***Modelos murinos espontáneos autoinmunes de DMT1***

***Rata BB.***

Descubierta en 1974 en una colonia consanguínea de ratas Wistar en Canadá, en el Laboratorio BioBreeding de Ottawa. Estos animales fueron descritos como ratas BB "propensas a la diabetes" a diferencia de las sublíneas "resistentes a la diabetes" o "control" desarrolladas más adelante. Algunas de las características importantes de las ratas BB espontáneamente diabéticas es que comparten el MHC rata RT1U de clase II, desarrollan insulitis pancreática con destrucción selectiva de células beta y presentan una linfopenia severa (Sima & Shafrir, 2000; Nakhooda et al., 1977).

Clínicamente la diabetes en estos animales es como en la DMT1 insulino dependiente humana, estas ratas generalmente desarrollan diabetes autoinmune en la etapa de la pubertad del animal entre las 8 y 16 semanas, con una incidencia similar en machos y hembras. El inicio clínico es abrupto, la hiperglucemia es acompañada por la pérdida de peso, hipoinsulinemia, cetonuria, cetoacidosis, que puede ser fatal si no es administrada insulina exógena (Sima & Shafrir, 2000; Rees & Alcolado, 2005; King, 2012).

La insulitis es característica, una intensa infiltración mononuclear a los islotes de Langerhans, la presencia de células T, células B, macrófagos, natural killer (NK), y como

se presentan linfopénicos, hay una marcada disminución de células T $CD4^+$, y casi nula $CD8^+$, observándose la lesión histopatológica selectiva de las células beta pancreáticas. Aunque diversos estudios *in vitro* no han podido demostrar que la citotoxicidad directa sea la responsable de la muerte celular en este modelo a través de células T, aunque se las encontró citotóxicas *in vitro*, esta destrucción celular al parecer es a través de un mecanismo inespecífico, mediado por las células NK y no las células T. Además, hay evidencia de que mediadores inflamatorios no específicos participan en la destrucción celular, citoquinas, IL-1, TNF-α, β, IFN-γ y ROS. A pesar de que estos modelos presentan ciertas características de la enfermedad, los resultados deben interpretarse con cautela, ya que por ejemplo gran número de posibles tratamientos efectivos en ratas y ratones diabéticos no son aplicables para la DMT1 en humanos, así también es importante recordar las características yalgunas diferencias entre los humanos y los roedores, como por ejemplo, las ratas BB diabéticas presentan linfopenia espontáneamente, mientras que los humanos con DMT1 no presentan linfopenia (Sima & Shafrir, 2000).

A pesar de esto, es necesario mencionar y recordar que las características que distinguen a la DMT1 incluyen a la insulitis, formación de autoanticuerpos, recurrencia de la enfermedad por islotes trasplantados, prevención por ciclosporina y asociaciones MHC. Los datos bibliográficos relatan que el síndrome hiperglucémico en la rata BB comparte las características esenciales de la enfermedad en el hombre (Sima & Shafrir, 2000).

***Ratón Diabético No Obeso (NOD).***

Los orígenes de esta cepa se remontan a una colonia de ratones Jc1:ICR que desarrollaron o presentaban cataratas y ojos pequeños. Luego de varias reproducciones y pruebas, se describió una cepa de ratones que desarrollaba DMT1 espontáneamente a los cuales se denominó ratón NOD (MAKINO et al., 1980;Sima & Shafrir, 2000; Casado, 2007).

Característicamente, en estos ratones antes de presentar diabetes, se observa el desarrollo de insulitis con infiltración mononuclear en las células pancreáticas. Esta insulitis es progresiva, aparece alrededor de las 4 semanas de edad, y la diabetes se presenta alrededor de las 20 a 30 semanas de edad. Esta infiltración mononuclear es sobre todo de células T ($CD4^+$ y $CD8^+$), además también pueden observarse, células dendríticas, macrófagos, natural killer y células B. Tras esta infiltración masiva, aproximadamente 15 semanas después, luego de presentarse una destrucción celular agresiva y evidente, se desarrolla la diabetes. Es importante mencionar que en ambos sexos se observa la insulitis, pero que sólo algunos desarrollan la diabetes, esta es más prevalente en las hembras

alcanzando un 60 a 90% en las colonias, y en machos ronda alrededor de 10 a 30%. El mecanismo del porqué ocurre de esta manera aún está siendoinvestigado. Luego, los ratones que desarrollan diabetes presentan una marcada poliuria, polidipsia y una pérdida importante de peso, en caso de no recibir tratamiento, inyección de insulina, al cabo de 1 o 2 meses estos animales mueren (Pozzilli et al., 1993; Hanafusa et al., 1994; Yoon & Jun, 2006; King, 2012).

En comparación con otros modelos animales utilizados en investigación biomédica, el ratón NOD presenta una similitud particular con la DMT1 humana debido a que el MHC de clase 2 presenta gran similitud entre estos ratones NOD y los humanos, lo que podría conferir resistencia o susceptibilidad a la enfermedad. Esta similitud es usada para dilucidar mecanismos y vías en la diabetes tipo 1. Generalmente este modeloes utilizado para testar drogas que modulan la respuesta inmunitaria (Rees & Alcolado, 2005; Todd, 1995; Wicker et al., 2005).

Desde su aparición el ratón NOD, ha contribuido al entendimiento y predicción de la genética, patogénesis y métodos de prevención e intervención de la DMT1. Estudios de escaneo genético y estrategias transgénicas también fueron desarrolladas con esta cepa. Además, al ser un modelo de enfermedad autoinmune, también contribuye a la elucidación del mecanismo de patogénesis de algunas de este tipo de enfermedades (Sima & Shafrir, 2000).

***Ratón Akita***

Esta cepa de ratón derivada de la cepa C58BL/6N con una mutación espontánea en el gen de la insulina 2, lo que produce un mal procesamiento (plegamiento) de la pro insulina, y una sobrecarga de proteínas mal plegadas con el subsecuente estrés del retículo endoplásmico. A causa de esto este ratón a las 3 o 4 semanas desarrolla una DMT1 caracterizada por hiperglucemia, hipo insulinemia, poliuria y polidipsia lo más importante es que el animal no desarrolla insulitis. Puede ser utilizado como un método alternativo a la patología producida por el tratamiento con estreptozotocina o también puede utilizarse como modelo de enfermedad cardiovascular derivada de la DMT1 y nefropatía (Leiter & Schile, 2013; Wang et al., 1999; Mathews, 2005; Zhou et al., 2011).

**MODELOS MURINOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2)**

La DMT2 patología caracterizada por hiperglucemia en ayunas, hiperlipidemia, hipertensión y generalmente obesidad, su principal factor de riesgo. Todo producido por una resistencia

adquirida, a la acción de la insulina. Los modelos murinos de este tipo de patología incluyen modelos de resistencia a la insulina, así como modelos de fallo de las células beta pancreáticas.

***Modelos espontáneos de DMT2***

***Modelos monogenéticos (ratones obesos y diabéticos)***

La obesidad y la resistencia a la insulina presagian el desarrollo de DMT2 en los humanos, por lo que modelos (de roedores) obesos son utilizados para simular esta situación. Las cepas representantes de esta categoría de animales como modelos de DMT2 son los ratones ob/ob, db/db y la rata Zucker (ZDF).

***Ratón Lep$^{ob/ob}$***

Ratón derivado de una colonia descubierta en el Jackson Laboratory en 1949. Este presenta obesidad severa derivada o a causa de una mutación espontánea de una proteína secretada por los adipocitos denominada leptina, hormona que juega un papel principal en el metabolismo lipídico y el balance energético (Zhang et al., 1994; Rees & Alcolado, 2005; Ahima & Flier, 2000).

En este ratón se observa un incremento del peso desde la segunda semana de edad, también desarrollan hiperinsulinemia, debido a la resistencia a la misma. Alrededor de la cuarta semana, aparece la hiperglucemia, llegando al pico de la misma entre los 3 y 5 meses. Además de lo ya mencionado, este también presenta hiperlipidemia, lo que era de esperar debido al déficit en la leptina, fallo en el control de la temperatura corporal y sedentarismo, algunos autores agregan que esta cepa presenta infertilidad, lo cual dificulta el mantenimiento de la cepa. Otra característica es que presentan un páncreas con un tamaño aumentado, el cual mantiene la secreción de insulina con algunas irregularidades. Debido a esto, este modelo no suele ser tomado como completamente representativo de la patología DMT2 (Lindström, 2007).

***Ratón Lepr$^{db/db}$***

La DMT2 generalmente va asociada con dislipidemia, presentando en plasma una concentración elevada de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos, y una baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por su parte la lipoproteína de baja densidad (LDL), puede encontrarse elevada o normal (Kobayashi et al., 2000).

La mutación en el ratón de db/db (Lepr$^{db/db}$), es autosómica recesiva en el receptor de leptinas. Estas juegan un papel importante en el metabolismo lipídico y el balance

energético. Este ratón juega un rol preponderante, ya que presenta una alta concentración tanto de triglicéridos como de colesterol en plasma, desarrolla dislipoproteinemia, por lo que se convirtió en un buen modelo para el estudio de la patogénesis y posibles tratamientos para la dislipidemia diabética (Chen et al., 1996).

Este ratón originado en el Jackson Laboratory, presenta hiperfagia, obesidad que se hace evidente a partir de la tercera o cuarta semanas, hiperinsulinemia alrededor de la segunda semana e hiperglicemia aproximadamente a partir de la cuarta a octava semanas y presenta una elevación de la concentración de glucagón. Además, se observa que a nivel celular, las células pancreáticas beta presentan un cambio adaptativo, aumentan de tamaño, que va acompañado del desarrollo del marcador de desdiferenciación de los islotes Aldh1a3 (Srinivasan & Ramarao, 2007; Burke et al., 2017).

***Rata macho obeso diabético Zucker (ZDF)***

Esta cepa fue descubierta en 1961 luego de una cruza de ratas Merck y Sherman (Eleazar), también poseen mutado el receptor de leptina. Presentan un fenotipo hiperglucémico entre la séptima y décima semanas de edad, marcada hiperglucemia en ayunas, que progresa con la edad, hiperinsulinemia temprana con un rápido deterioro de las células beta pancreáticas, progresiva intolerancia a la glucosa, hiperlipemia, hipertensión, mala cicatrización y patología renal. Una característica importante de esta cepa es que los machos presentan la patología, no así las hembras, las cuales deben ser sometidas a dieta especial para que la desarrollen (King, 2012; Sima & Shafrir, 2000; Srinivasan & Ramarao, 2007; Phillips et al., 1996). Algunas de las características de la DMT2 en la ZDF se parecen a las encontradas en pacientes humanos con DMT2, cambios en el transporte de glucosa, liberación de insulina, metabolismo lipídico dependiente de las células beta, apoptosis de las células beta que se ven cercanamente relacionados a la resistencia a la insulina (Sima & Shafrir, 2000).

***Modelos de ratones poligénicos (ratones obesos y diabéticos)***

***Ratón KK (Kasukabe)***

En 1957 Kondo y asociados encontraron una cepa de ratones que presentaba diabetes espontáneamente, numerosos grupos luego reportaron que su forma característica de la diabetes estaba relacionada con su moderada obesidad. Además, presenta marcado sedentarismo, polifagia, poliuria, glucosuria, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hiperlipemia, resistencia a la insulina por parte de los tejidos periféricos, hiperinsulinemia,

cambios a nivel celular en el páncreas y cambios glomerulares a nivel de los riñones, demostrando gran similitud entre los ratones KK diabéticos con los humanos con DMT2 asociado con obesidad. Esta cepa KK es muy utilizada para la evaluación de drogas antidiabéticas. Se evalúan tanto el efecto de compuestos antidiabéticos que puedan reducir la resistencia a la insulina o incrementar la sensibilidad a esta. También han sido usados para el desarrollo de secretagogos de insulina, debido a que esta cepa presenta una deficiente tolerancia a la glucosa administrada oralmente y a la hiperglucemia posprandial (Sima & Shafrir, 2000; Clee & Attie, 2007; Nakamura & Yamada, 1967).

***Ratón Neozelandés obeso NZO (New Zealand Obese)***

Fue desarrollado a partir de mezclas y cría selectiva de ratones de la Universidad de Otago Medical School en Dunedin Nueva Zelanda. La cepa de ratones denominada NZO es un modelo de DMT2 que desarrolla las características de obesidad, daño en la secreción de insulina dependiente de glucosa, resistencia a la insulina en hígado, músculo y tejido adiposo. El síndrome que presenta este ratón es resultado de defectos en múltiples genes, es por esto que representa un buen modelo de DMT2 humana (King, 2012; Sima & Shafrir, 2000).

Metabólicamente presenta características llamativas, al nacer presenta un peso normal, pero entre la cuarta y sexta semanas su peso es mayor que el de ratones de cepas similares, esto debido a su hiperfagia y sedentarismo. A partir de esta edad presentan un incremento en la cantidad de lípidos corporales que se mantiene en la adultez, hiperglucemia e hiperinsulinemia. Esta concentración de glucosa en sangre demostró tener una estrecha relación con el peso de los animales, siendo superior en los animales más pesados. A nivel pancreático, los islotes demostraron ser más grandes (hiperplásicos e hipertróficos) y estar compuestos por células beta, y una zona periférica con células alfa, esto en forma de respuesta compensatoria a la demanda de glucosa. Presentan una resistencia a la leptina, lo que también lo hace hiperleptinémico (King, 2012; Sima & Shafrir, 2000; Andrikopoulos et al., 1996; Veroni et al., 1991).

**Modelo murino de diabetes sin obesidad**

***Rata GK (Goto-Kakizaki)***

La rata no obesa GK es una sub cepa derivada de la cepa Wistar, que desarrolla DMT2 a temprana etapa de su vida, desarrollada en los años 70 por Goto en Sendai, Japón. Esto llevó al desarrollo de un modelo de DMT2, que se caracteriza por intolerancia a la glucosa

y secreción deficiente de insulina dependiente de glucosa. Al nacer presentan menor cantidad de células beta pancreáticas. La insulinoresistencia no parece ser la gatillante de la hiperglucemia, se piensa que debido a que poseen células beta aberrantes la glucosa se metaboliza deficientemente. Este también desarrolla daño renal, y retinopatía. Generalmente esta cepa es utilizada en la investigación de disfunción de células beta en DMT2 y sus complicaciones (Portha et al., 2001; Miralles & Portha, 2001; Sato et al., 2003; Rees & Alcolado, 2005; King, 2012; Gong et al., 2016).

### MODELOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS, KNOCK OUT Y TRANSGÉNICOS

La expresión de genes que codifican a intermediarios importantes en la señalización y acción de la insulina está siendo alterada con la ayuda de la ingeniería genética, en los denominados ratones transgénicos y los ratones Knock out. A través de estas técnicas se pueden producir a los animales denominados knock out, en los cuales se altera a un gen en una célula embrionaria que luego va a ser trasmitido en las líneas de células germinales. Por otro lado, los animales transgénicos hacen referencia a la incorporación de genes modificados dentro del pronúcleo de un cigoto, la incorporación de este transgén dentro del genoma es al azar y por lo que alguno de los descendientes expresará este gen modificado (Lamothe et al., 1998; Rees & Alcolado, 2005).

A través de la manipulación genética, es posible realizar una regulación en la expresión de los receptores de insulina, para generar lo que se denomina resistencia a la insulina. También es posible modificar a los roedores a modo de que estos de forma efectiva o truncada proteínas que juegan un rol fundamental en el metabolismo de la glucosa. Así como otros modelos de patologías en animales, estas técnicas poseen limitaciones. El sobreexpresar o producir una expresión deficitaria de algún gen, por defecto producirá que otros se alteren para compensar esta sobre expresión o déficit (Lamothe et al., 1998; Takamura et al., 1998; Kulkarni et al., 1999; King, 2012).

## CONCLUSIONES

En la actualidad existe una amplia variedad de modelos experimentales para la investigación de la Diabetes Mellitus, algunos de los mencionados en esta revisión son los más comúnmente utilizados. Gracias a estos modelos se han logrado avances tanto en la dilucidación del mecanismo de establecimiento de la enfermedad como de los tratamientos que se disponen en la actualidad. Así como presentan ventajas a la hora de estudiar ciertas características de la Diabetes humana, no existe un solo modelo que refleje todas las

características de la patología vista en los humanos, por lo que es necesario evaluar qué modelo es el más adecuado para lo que se desea investigar. Por ejemplo, para DMT1 lo importante es la característica autoinmune, y en la DMT2 son los mecanismos de hiperglicemia, y para ambos se deben tener en cuenta todo el abanico de patologías asociadas a la DM humana, lo cual es un poco complicado de reproducir en los animales, por lo que generalmente con un solo modelo no es posible observar todos los desórdenes que engloban a esta patología. Por lo que los datos obtenidos a la hora de comparar o extrapolar a la situación humana, deben ser analizados con extremo cuidado.

**REFERENCIAS**


Ahima, R., & Flier, J. (2000). Leptin. *Annual Review of Physiology*, *62*(1), 413–437. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.413

Alberti, K., & Zimmet, P. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med .*, *15*(7), 539–553. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9686693/

American Diabetes Association. (2008). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care, 32(Supplement_1), S62-S67. https://doi.org/10.2337/dc09-s062*

Andrikopoulos, S., Rosella, G., Kaczmarczyk, S. J., Zajac, J. D., & Proietto, J. (1996). Impaired regulation of hepatic fructose-1,6-bisphosphatase in the New Zealand obese mouse: An acquired defect. *Metabolism*, *45*(5), 622–626. https://doi.org/10.1016/s0026-0495(96)90034-7

Burke, S. J., et al. (2017). db/db Mice Exhibit Features of Human Type 2 Diabetes That Are Not Present in Weight-Matched C57BL/6J Mice Fed a Western Diet. *Journal of Diabetes Research*, *2017*, 1–17. https://doi.org/10.1155/2017/8503754

Casado, M. (2007). Modelos animales en el estudio de la diabetes. *Av. Diabetol.*, *23*(6), 432–438. http://www.avancesendiabetologia.org/revista/revistaVerArticulo.asp?idRevista=16&idArticulo=196&pa=seminarios

Chen, H., et al. (1996). Evidence That the Diabetes Gene Encodes the Leptin Receptor: Identification of a Mutation in the Leptin Receptor Gene in db/db Mice*. Cell, 84(3), 491–495. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81294-5*

Clee, S., & Attie, A. (2007). The Genetic Landscape of Type 2 Diabetes in Mice. *Endocrine Reviews*, *28*(1), 48–83. https://doi.org/10.1210/er.2006-0035

Diabetes. (2021, 13 abril). [Comunicado de prensa]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

Gong, C., et al. (2016). The Development of Diabetic Retinopathy in Goto-Kakizaki Rat and the Expression of Angiogenesis-Related Signals. *The Chinese Journal of Physiology*, 59(2), 100-108. https://doi.org/10.4077/cjp.2016.bae383

Hanafusa, T., et al. (1994). The NOD mouse. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *24*, S307-S311. https://doi.org/10.1016/0168-8227(94)90267-4

Katahira, M. (2009). A Proposal for a New Classification of Type 1 Diabetes Mellitus Based on Clinical and Immunological Evidence. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, *3*(1), 54–59. https://doi.org/10.2174/187221409787003029

King, A. J. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, *166*(3), 877–894. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x

Kobayashi, K., et al. (2000). The db/db mouse, a model for diabetic dyslipidemia: Molecular characterization and effects of western diet feeding. *Metabolism*, *49*(1), 22–31. https://doi.org/10.1016/s0026-0495(00)90588-2

Kulkarni, R., et al. (1999). Tissue-Specific Knockout of the Insulin Receptor in Pancreatic β Cells Creates an Insulin Secretory Defect Similar to that in Type 2 Diabetes. *Cell*, *96*(3), 329–339. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80546-2

Lamothe, B., et al. (1998). Genetic engineering in mice: impact on insulin signalling and action1. *Biochemical Journal*, *335*(2), 193–204. https://doi.org/10.1042/bj3350193

Leiter, E., & Schile, A. (2013). Genetic and Pharmacologic Models for Type 1 Diabetes. *Current Protocols in Mouse Biology*, *3*(1), 9–19. https://doi.org/10.1002/9780470942390.mo120154

Lenzen, S. (2007). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, *51*(2), 216–226. https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7

Lindström, P. (2007). The Physiology of Obese-Hyperglycemic Mice [ob/obMice]. *The Scientific World JOURNAL*, *7*, 666–685. https://doi.org/10.1100/tsw.2007.117

MAKINO, S., et al. (1980). Breeding of a Non-Obese, Diabetic Strain of Mice. *Experimental Animals*, *29*(1), 1–13. https://doi.org/10.1538/expanim1978.29.1_1

Mathews, C. (2005). Utility of murine models for the study of spontaneous autoimmune type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, *6*(3), 165–177. https://doi.org/10.1111/j.1399-543x.2005.00123.x

Miralles, F., & Portha, B. (2001). Early development of beta-cells is impaired in the GK rat model of type 2 diabetes. *Diabetes*, *50*(Supplement 1), S84-S88. https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s84

Nakamura, M., & Yamada, K. (1967). Studies on a diabetic (KK) strain of the mouse. *Diabetologia*, *3*(2), 212–221. https://doi.org/10.1007/bf01222198

Nakhooda, A., Like, A., Chappel, C., Murray, F., & Marliss, E. (1977). The spontaneously diabetic Wistar rat. Metabolic and morphologic studies. *Diabetes*, *26*(2), 100–112. https://doi.org/10.2337/diabetes.26.2.100

Phillips, M., et al. (1996). Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nature Genetics*, *13*(1), 18–19. https://doi.org/10.1038/ng0596-18

Portha, B., et al. (2001). beta-Cell function and viability in the spontaneously diabetic GK rat: information from the GK/Par colony. *Diabetes*, *50*(Supplement 1), S89-S93. https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s89

Pozzilli, P., Signore, A., Williams, A., & Beales, P. (1993). NOD mouse colonies around the world- recent facts and figures. *Immunology Today*, *14*(5), 193–196. https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90160-m

Rees, D., & Alcolado, J. (2005). Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, *22*(4), 359–370. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x

Robertson, S., Harmon, J., Oanh, P., & Poitout, V. (2004). β-Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Section III: Mitochondria, Beta-Cell Function, and Type 2 Diabetes*, *53*(suppl 1), s119-s124. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.S119

Rohilla, A., & Ali, S. (2012). Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *IJRPBSsonline*, *3*(2), 819–823.

Sato, N., Komatsu, K., & Kurumatani, H. (2003). Late Onset of Diabetic Nephropathy in Spontaneously Diabetic GK Rats. *American Journal of Nephrology*, *23*(5), 334–342. https://doi.org/10.1159/000072915

Semsarian, C. (2002). Use of Mouse Models for the Analysis of Human Disease. *Current Protocols in Human Genetics*, *32*(1). https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1502s32

Sima, A., & Shafrir, E. (2000). *Primer on animal models of diabetes* (1.ª ed.). Harwood Academic.

Srinivasan, K., & Ramarao, P. (2007). Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian J Med Res* ., *125*(3), 451–472. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17496368/

Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res .*, *50*(6), 537–546. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11829314/

Takamura, T., et al. (1998). Transgenic Mice Overexpressing Type 2 Nitric-oxide Synthase in Pancreatic β Cells Develop Insulin-dependent Diabetes without Insulitis. *Journal of Biological Chemistry*, *273*(5), 2493–2496. https://doi.org/10.1074/jbc.273.5.2493

Thomas, C., & Philipson, L. (2015). Update on diabetes classification. *Med Clin North Am.*, *99*(1), 1–16. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015.

Todd, J. (1995). Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(19), 8560–8565. https://doi.org/10.1073/pnas.92.19.8560

Veroni, M., Proietto, J., & Larkins, R. (1991). Evolution of Insulin Resistance in New Zealand Obese Mice. *Diabetes*, *40*(11), 1480–1487. https://doi.org/10.2337/diab.40.11.1480

Wang, J., et al. (1999). A mutation in the insulin 2 gene induces diabetes with severe pancreatic β-cell dysfunction in the Mody mouse. *Journal of Clinical Investigation*, *103*(1), 27–37. https://doi.org/10.1172/jci4431

Wicker, L., et al. (2005). Type 1 diabetes genes and pathways shared by humans and NOD mice. *Journal of Autoimmunity*, *25*, 29–33. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2005.09.009

Yoon, J., & Jun, H. (2006). Cellular and Molecular Pathogenic Mechanisms of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *928*(1), 200–211. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05650.x

Zhang, Y., et al. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, *372*(6505), 425–432. https://doi.org/10.1038/372425a0

Zhou, C., Pridgen, B., King, N., Xu, J., & Breslow, J. (2011). Hyperglycemic Ins2AkitaLdlr−/− mice show severely elevated lipid levels and increased atherosclerosis: a model of type 1 diabetic macrovascular disease. *Journal of Lipid Research*, *52*(8), 1483–1493. https://doi.org/10.1194/jlr.m014092