

Ratas Zucker como modelo experimental para el estudio de diferentes enfermedades

AMAYA ALEIXANDRE Y MARTA MIGUEL

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

ZUCKER RATS AS AN EXPERIMENTAL MODEL FOR THE STUDY OF VARIOUS DISEASES

Zucker fatty rats are the best known animal model of genetic obesity. Obesity in these animals is inherited as an autosomal recessive trait. Affected rats have a mutation in the leptin receptor and show hyperphagia and other alterations similar to those that appear in human metabolic syndrome. These animals have hyperinsulinemia and can also be considered a model of insulin resistance. Nevertheless, the usefulness of Zucker fatty rats as a model of type 2 diabetes is questionable, since these animals have only mild glucose intolerance. The lipid profile in these animals is also altered. These rats show an increase in both very low density lipoproteins (VLDL) and high density lipoproteins (HDL) but no increase in LDL cholesterol and these animals cannot be used as a model for atherogenesis. Zucker obese rats are not a model for hypertension either, even though they show high systolic blood pressure values after 28 weeks of life.

Key words: Zucker rats. Obesity. Metabolic syndrome.

Las ratas Zucker obesas son el modelo animal mejor conocido de obesidad genética. La obesidad en estos animales se hereda como carácter autosómico recesivo. Las ratas afectadas presentan una mutación en el receptor de leptina y acusan hiperfagia y otras alteraciones semejantes a las que aparecen en el síndrome metabólico humano. Estos animales presentan hiperinsulinemia, por lo que se los puede considerar también un modelo de resistencia a la insulina. Su utilidad como modelo de diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, es cuestionable, pues presentan sólo ligera intolerancia a la glucosa. El perfil lipídico de estos animales también está alterado. Hay aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de alta densidad (HDL), pero no aumenta el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y no se los puede utilizar como modelo de aterogénesis. Tampoco se los considera un modelo de hipertensión, aunque pueden presentar valores altos de presión arterial sistólica a partir de las 28 semanas de vida.

Palabras clave: Ratas Zucker. Obesidad. Síndrome metabólico.

INTRODUCCIÓN

Las ratas Zucker obesas son el modelo animal más utilizado y mejor conocido de obesidad genética. Estos animales, además de la obesidad que los caracteriza, presentan alteraciones semejantes a las que aparecen en el síndrome metabólico humano. Presentamos en esta revisión una relación detallada de las alteraciones que se pueden hallar en las ratas Zucker obesas y se resaltan las que también caracterizan el síndrome metabólico.

RATAS ZUCKER OBESAS

La mutación *fa* fue descubierta en 1961 por Lois Zucker en un cruce entre la cepa M de Merck y ratas Sherman¹. La obesidad vinculada a esta mutación se hereda como carácter autosómico recesivo. Los animales homocigotos para el alelo *fa*, más conocidos como ratas Zucker obesas, acusan obesidad entre la tercera y la quinta semana de vida. Cuando alcanzan las 14 semanas de vida,

Correspondencia: Dra. M.A. Aleixandre.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.
Ciudad Universitaria. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: amaya@med.ucm.es

Manuscrito recibido el 19-7-2007 y aceptado para su publicación el 20-2-2008.

un 40% de su peso corporal tiene composición lipídica²⁻⁴. La raza Zucker original se transfirió a distintos laboratorios de Estados Unidos, Europa y Japón.

Las ratas Zucker obesas presentan una mutación en el receptor de leptina, que es la base molecular de su singular fenotipo^{5,6}. La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo e importante en la regulación central del balance energético⁷. Esta hormona se libera al torrente circulatorio, y la cantidad liberada es proporcional a la cantidad de lípidos almacenados. Actúa sobre los receptores de leptina en el cerebro produciendo una disminución en la ingesta y un incremento del gasto energético⁸⁻¹⁰. La ausencia en la señal de leptina es causa de obesidad en varios modelos animales, y las ratas Zucker obesas son uno de estos modelos. Estas ratas presentan, en realidad, una mutación recesiva en el gen del receptor de la leptina (*lepr*)⁵, que en homocigosis determina el desarrollo de una obesidad grave. Esta obesidad aparece en los animales a una edad temprana y está asociada con hiperfagia, alteración de la termogénesis y depósito de lípidos en el tejido adiposo¹¹. La deficiencia señalada origina una importante modificación del estado neuroendocrino de las áreas del cerebro involucradas en la regulación del peso corporal¹². Produce, en realidad, una desregulación de péptidos orexigénicos tales como el neuropéptido Y, galanina, orexinas, hormona concentradora de melanina y ghrelina¹³⁻¹⁷. Una consecuencia directa o indirecta de la pérdida en la regulación mediada por el receptor de la leptina es que las ratas Zucker obesas presentan grandes cantidades circulantes de esta hormona respecto a sus controles, las ratas Zucker delgadas^{18,19}.

Las ratas Zucker obesas desarrollan hiperplasia e hipertrofia de adipocitos²⁰. Los estudios en el tejido adiposo de estos animales muestran, de hecho, que sus adipocitos aumentan en número y tamaño. El mayor aumento de adipocitos se observa en el depósito de tejido graso subcutáneo. La lipogénesis es mayor en las ratas jóvenes. En la edad adulta el peso corporal de los animales homocigotos supera en un 60% el peso de un animal normal.

Además de la obesidad que las caracteriza, las ratas Zucker obesas presentan distintas anormalidades endocrinas. Estos animales son, en realidad, un modelo experimental de resistencia a la insulina muy extendido, que presenta rasgos muy semejantes a los que caracterizan el síndrome metabólico humano. De hecho, además de resistencia a las acciones metabólicas de la insulina, los animales presentan dislipemia, ligera intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia²¹⁻²⁴. La hiperinsulinemia es detectable a las 3 semanas y persiste toda la vida de los animales. Los islotes de Langerhans se hipertrofian moderadamente y aumentan su número. Los animales, además, presentan daño renal²⁵.

Las ratas Zucker obesas acusan hiperfagia. A los 17 días de edad, puede apreciarse ya que estos animales comen más que los animales delgados de la misma camada²⁶. La hiperfagia se acusa especialmente durante el período de crecimiento de los animales obesos; es

decir, durante las primeras 16 semanas de vida²⁷. Algunos tratamientos farmacológicos (naloxona²⁸, d-anfetamina y fenfluramina²⁹, acarbosa³⁰ y colesticquina³¹, entre otros) y algunas manipulaciones dietéticas³² han conseguido reducir la hiperfagia de estos animales en distinta medida, pero no han conseguido normalizar la composición obesa de su cuerpo. La restricción de comida toda la vida consigue reducir el peso corporal de estos animales, pero el cuerpo de las ratas Zucker obesas sigue conservando siempre una proporción de lípidos del 50% aproximadamente. Este porcentaje es mucho mayor que el porcentaje de lípidos que tiene el cuerpo de las ratas delgadas de las mismas camadas (20%)³³. Por lo tanto, puede deducirse que la hiperfagia no es necesaria para la expresión de las alteraciones que acompañan al síndrome de obesidad en las ratas Zucker. Se sabe también que, cuando se restringe el aporte calórico, estos animales responden con una disminución del número de células grasas, más que con una disminución del volumen de éstas³⁴.

La resistencia a distintos tratamientos que la obesidad de las ratas Zucker obesas muestra ha motivado que algunos investigadores intenten averiguar cuál es la lesión primaria producida por la presencia del gen *fa*, condicionante de la obesidad en estos animales. Las investigaciones realizadas indican que el incremento en la actividad de la lipoproteínlipasa del tejido adiposo podría ser una de las primeras lesiones relacionadas con el gen. El incremento de la actividad de esta enzima podría correlacionarse con el aumento en la captura de triglicéridos por este tejido³². La actividad de la lipoproteínlipasa, que controla la cantidad de lípidos en los adipocitos, está elevada en los animales con 12 días de edad; es decir, está elevada incluso antes de que los animales puedan ser identificados visualmente como obesos³⁵. Esta alteración precede a otros de los condicionantes de la obesidad, como son el incremento de la lipogénesis hepática y la hiperinsulinemia³⁶. El incremento de la actividad lipoproteínlipasa del tejido adiposo de estas ratas es rebelde al tratamiento dietético, igual que el exceso de depósito lipídico corporal³³. Se ha propuesto, de hecho, que este aumento de la actividad lipoproteínlipasa del tejido adiposo potenciaría la hiperfagia y conduciría a la obesidad³⁷. Tanto la síntesis como la degradación de la enzima lipoproteínlipasa aumentan en los adipocitos de las ratas Zucker obesas, pero el aumento de masa de las células grasas en estos animales no parece relacionado con alteraciones específicas en el recambio de esta enzima³⁸.

La cantidad de sangre por unidad de peso corporal en las ratas Zucker obesas es menor de lo normal. El plasma de estos animales tiene aspecto lechoso, pues el contenido de ácidos grasos y colesterol es respectivamente unas 10 y 4 veces mayor que lo normal. Estas ratas presentan, en realidad, una sobreproducción hepática de lipoproteínas. El aumento de lípidos y lipoproteínas en plasma es también una de las primeras anomalías que se observa en ellas^{39,44}. Tienen un au-

mento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de alta densidad (HDL) pero, aunque presentan una disminución de la expresión de los receptores hepáticos para las lipoproteínas de baja densidad (LDL), no tienen aumento del colesterol de las LDL (cLDL) y no pueden utilizarse como modelo de aterogénesis⁴⁵. Tienen, al igual que otros roedores, más cantidad de HDL que de LDL, pero se puede inducir un aumento del cLDL en estos animales con suplementos dietéticos de grasa saturada y colesterol⁴⁶. Así pues, el aumento de la concentración de triglicéridos en plasma que acusan las ratas Zucker obesas se debe a acumulación de VLDL, y el aumento de la concentración de colesterol en estos animales se debe al aumento del colesterol en las fracciones cVLDL y cHDL. El aumento del cHDL es especialmente manifiesto en los machos⁴⁷. De hecho, Lin describió en 1985 claras diferencias entre los machos y las hembras obesas. Este investigador señaló que el aumento sérico de colesterol en las hembras obesas estaba causado principalmente por el alto contenido de colesterol libre asociado a las VLDL. En los machos el colesterol sérico, sin embargo, se transportaba prioritariamente como ésteres de colesterol con HDL. Lin pudo comprobar también que la alta concentración de colesterol libre en las hembras no se debía a una deficiencia en la actividad de la lecitincolesterol aciltransferasa, pero la actividad de esta enzima aumentaba en los machos obesos. La actividad de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa hepática iba disminuyendo cuando las ratas maduraban, y disminuía de forma más acusada en los machos. Los machos, de hecho, presentaban siempre valores muy bajos de esta enzima a lo largo del día. El aumento de la síntesis hepática de colesterol, por lo tanto, podría contribuir a la hipercolesterolemia de las hembras de rata Zucker obesa. Otros factores, tales como la síntesis extrahepática o la disminución del catabolismo del colesterol, podrían ser más importantes en las elevaciones de esta variable que se aprecian en los machos de rata Zucker obesa⁴⁷.

La utilidad de las ratas Zucker *fa/fa* como modelo de diabetes mellitus tipo 2 es más cuestionable que la utilidad de estos animales como modelo de obesidad^{21-24,48,49}. Las concentraciones de glucosa de estas ratas son, en realidad, normales o sólo ligeramente altas. Algunos investigadores, sin embargo, han conseguido identificar algunas alteraciones vasculares propias de la diabetes en estas ratas⁵⁰. La concentración de glucagón en el plasma de estos animales es baja^{22,51}. La administración continuada de esta hormona ocasiona en ellos una disminución de su peso corporal, sin modificar la ingesta de comida⁵².

Las ratas Zucker delgadas tienen un perfil lipídico semejante al de las ratas Sprague-Dawley^{39,40} y al de las ratas Wistar⁴¹. Estos animales son sensibles a la insulina y normoinsulinémicos, y su tolerancia a la glucosa es normal.

La rata Zucker obesa es hipotiroidea⁵³. Tiene además un defecto de la secreción de gonadotropinas⁵⁴.

Las concentraciones de testosterona son menores en las ratas obesas que en sus controles correspondientes, las ratas delgadas, pero no se aprecia correlación entre la concentración de testosterona y la fertilidad de los machos obesos. Estos machos tienen órganos sexuales de apariencia normal y son ocasionalmente fértiles, pero sus células de Leydig están hipertrofiadas y contienen numerosas gotitas de grasa y escasos signos de síntesis hormonal. Los machos presentan, en realidad, un defecto en la producción testicular de testosterona, pero mantienen una respuesta hipofisaria normal al estímulo hipotalámico. Las hembras tienen un útero poco desarrollado y son estériles. La continuidad de la especie, por lo tanto, depende usualmente de los animales heterocigotos (*fa/+*) con un fenotipo normal de ambos sexos. La identificación del fenotipo en las ratas *+/+* y *fa/+* delgadas, sin embargo, es imposible. Éste es el principal problema cuando se hacen cruces para asegurar la continuidad de los mutantes gordos.

La asociación entre obesidad e hipertensión se reconoció hace tiempo. Varios estudios han comunicado resultados controvertidos sobre si se puede o no se puede considerar hipertensas a las ratas Zucker obesas respecto a las Zucker delgadas⁵⁵⁻⁵⁷. Algunos investigadores han descrito valores elevados de presión arterial en ratas Zucker obesas de 25 o más semanas de vida⁵⁸⁻⁶¹, pero otros no han observado este hecho^{62,63}. Estas discrepancias pueden deberse en parte a diferencias metodológicas entre los distintos estudios. Principalmente pueden influir las diferencias en las técnicas de medición o las diferencias en la edad o el sexo de los animales estudiados⁶⁴. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la presión arterial sistólica de las ratas obesas es menor que la de las ratas delgadas control entre las 8 y las 12 semanas de vida. A las 24 semanas se observa que el fenómeno se invierte, y a las 28 semanas la presión arterial sistólica de las ratas obesas es significativamente mayor que la de las ratas delgadas. Con base en estas observaciones, Kurtz et al⁵⁶ señalaron que las ratas Zucker obesas podrían considerarse un modelo de obesidad e hipertensión. Según esos investigadores, la elevación de la presión arterial en este modelo no depende de la hiperfagia ni del incremento de peso corporal, pues la restricción moderada en la ingesta de calorías consigue disminuir la ganancia de peso en estos animales sin atenuar la hipertensión, y tampoco se debe al incremento en la retención renal de sodio porque las ratas obesas retienen menos sodio que las delgadas control⁵⁶. Por lo tanto, según esos autores, las ratas Zucker podrían considerarse prehipertensas cuando son jóvenes e hipertensas a partir de las 25-30 semanas de vida. Sin embargo, es importante comprender que la utilización de las ratas Zucker obesas a partir de las 30 semanas de vida es complicada. A esa edad la obesidad está muy desarrollada en los animales, y su salud empieza a deteriorarse. Los estudios con animales de edad avanzada pueden además resultar costosos, y desde un punto de vista técnico, el manejo de las ratas Zucker con 30 semanas de vida

puede resultar difícil. Con base en estos hechos, algunos investigadores coinciden en señalar que las ratas Zucker obesas no son propiamente un modelo de hipertensión^{65,66}. Haremos a continuación algunos comentarios sobre los mecanismos que permitirían asociar la obesidad con el desarrollo de hipertensión en estos animales.

La obesidad está asociada con insulinoresistencia⁶⁷ y con disfunción endotelial y vascular, lo que proporciona una explicación parcial de cómo la obesidad puede conducir a la enfermedad cardiovascular⁶⁸⁻⁷⁰. Las ratas Zucker obesas presentan resistencia a las acciones metabólicas de la insulina, por lo que no es sorprendente que en esos animales también haya o se produzca hipertensión. En algunos estudios con ratas Zucker envejecidas se ha observado deterioro en las respuestas a acetilcolina. Esto indica que la disfunción endotelial podría justificar, al menos en parte, el incremento de la presión arterial que se observa con la edad en estos animales⁷¹. La angiotensina II es la principal fuente de especies reactivas de oxígeno en el sistema vascular^{72,73}, y creemos importante comentar que hay evidencias de la existencia de un sistema local productor de angiotensina II en el tejido adiposo⁷⁴⁻⁷⁶. En el tejido adiposo podría producirse este potente vasoconstrictor, y el aumento del estrés oxidativo ocasionado por la angiotensina II proveniente del tejido adiposo en las ratas Zucker obesas podría conducir a la disfunción endotelial en estos animales⁷⁷.

También hay que tener en cuenta que la obesidad está asociada con un estado de inflamación crónica, y se caracteriza por una producción anormal de mediadores inflamatorios⁷⁸, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)^{79,80} y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS)⁸¹. Este estado inflamatorio está asociado con un déficit de energía en forma de ATP^{82,83} y con una producción simultánea de grasa y leptina^{82,84}. Recientes estudios han demostrado que el tejido adiposo no es un simple órgano de almacenamiento y que tiene importantes funciones endocrinas e inmunitarias. De hecho, libera factores denominados adipocitocinas, entre las que se incluyen varias moléculas nuevas y muy activas. Entre ellas figuran la leptina y también otras citocinas clásicas, como TNF- α , interleucina (IL) 6, MCP-1 e IL-1⁸⁵. Por eso el TNF- α está sobreexpresado en la obesidad, y este factor parece que media la insulinoresistencia que caracteriza los principales modelos de obesidad⁷⁹, incluido el modelo de las ratas Zucker obesas⁸⁶. Se ha postulado que la sobreexpresión de TNF- α en las ratas Zucker obesas induce en ellas una activación de la NADPH oxidasa, y por ello en estos animales se produce más cantidad de anión superóxido y disfunción endotelial. Por lo tanto, se puede vincular los problemas que se derivan de las situaciones de inflamación con las alteraciones que aparecen en las ratas Zucker obesas, y ello permite comprender mejor las características de este modelo experimental.

CONCLUSIONES

Las ratas Zucker obesas son un modelo de obesidad genético que se asemeja en muchos aspectos al síndrome metabólico humano, ya que estos animales, además de la obesidad que los caracteriza, acusan varias anomalías endocrinas usuales también en estos pacientes. Estas ratas son, de hecho, un modelo experimental de resistencia a la insulina. Su utilidad como modelo experimental de diabetes mellitus tipo 2 o como modelo experimental de hipertensión es más cuestionable. Algunos de los conocimientos actuales sobre la asociación entre obesidad e inflamación están ayudando a comprender mejor las características de este modelo experimental.

BIBLIOGRAFÍA

- Zucker LM, Zucker TF. Fatty, a new mutation in the rat. *J Heredity*. 1961;52:275-8.
- Zucker TF, Zucker LM. Hereditary obesity in the rat associated with high serum fat and cholesterol. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962;110:165-71.
- Zucker TF, Zucker LM. Fat accretion and growth in the rat. *J Nutr*. 1963;80:6-19.
- Zucker LM, Antoniades HN. Insulin and obesity in the Zucker genetically obese rat "fatty". *Endocrinology*. 1972;90:1320-30.
- Chua SC, Chung WK, Wupeng XS, Zhang YY, Liu SM, Tartaglia L, et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science*. 1996;271:994-6.
- Phillips MS, Liu QY, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CT, et al. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nature Gen*. 1996;13:18-9.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413-37.
- Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system; differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1999;36:575-655.
- Palou A, Serra F, Bonet ML, Pico C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr*. 2000;39:127-44.
- Chua SC Jr, White DW, Wu-Peng XS, Liu SM, Okada N, Kershaw EE, et al. Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr). *Diabetes*. 1996;45:1141-3.
- Beck B. Neuropeptides and obesity. *Nutrition*. 2000;16:916-23.
- Beck B, Burlet A, Nicolas JP, Burlet C. Hyperphagia in obesity is associated with a central peptidergic dysregulation in rats. *J Nutr*. 1990;120:806-11.
- Beck B, Burlet A, Nicolas JP, Burlet C. Galanin in the hypothalamus of fed and fasted lean and obese Zucker rats. *Brain Res*. 1993;623:124-30.
- Beck B, Richey S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci*. 2004;76:473-8.
- Stricker-Krongrad A, Dimitrov T, Beck B. Central and peripheral dysregulation of melanin-concentrating hormone in obese Zucker rats. *Brain Res Mol*. 2001;92:43-8.
- Beck B, Richey S, Stricker-Krongrad A. Ghrelin and body weight regulation in the obese Zucker rat in relation to feeding state and dark/light cycle. *Exp Biol Med*. 2003;228:1124-31.
- Hardie LJ, Rayner DV, Holmes S, Trayhurn P. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin

- administration in lean but not Zucker (*fa/fa*) rats as measured by ELISA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;223:660-5.
19. Picó C, Sánchez J, Oliver P, Palou A. Leptin production by the stomach is up-regulated in obese (*fa/fa*) Zucker rats. *Obesity Res.* 2002;10:932-8.
 20. Johnson PR, Zucker LM, Cruce JA, Hirsch J. Cellularity of adipose depots in the genetically obese Zucker rat. *J Lipid Res.* 1971;12:706-14.
 21. Stern J, Johnson PR, Greenwood MRC, Zucker LM, Hirsch J. Insulin resistance and pancreatic insulin release in the genetically obese Zucker rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1972;139:66-9.
 22. Bryce GF, Johnson PR, Sullivan AC, Stern JS. Insulin and glucagon: Plasma levels and pancreatic release in the genetically obese Zucker rat. *Horm Met Res.* 1977;9:366-70.
 23. Ionescu E, Sauter JF, Jeanrenaud B. Abnormal glucose tolerance in genetically obese (*fa/fa*) rats. *Am J Physiol.* 1985;248: E500-6.
 24. Muller S, Cleary MP. Glucose metabolism in isolated adipocytes from ad libitum- and restricted-fed lean and obese Zucker rats at two different ages. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1988;187: 398-407.
 25. Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF. The Zucker rat model of obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, and renal injury. *Hypertension.* 1992;19:1110-5.
 26. Stern JS, Johnson PR. Spontaneous activity and adipose cellularity in the genetically obese Zucker rat (*fa/fa*). *Metabolism.* 1977;26:371-80.
 27. Vasselli JR, Cleary MP, Jen KLC, Greenwood MRC. Development of food motivated behavior in free feeding and food restricted Zucker fatty (*fa/fa*) rats. *Physiol Behav.* 1980;25:565-73.
 28. Thornhill JA, Taylor B, Marshall W, Parent K. Central, as well as peripheral naloxone administration suppresses feeding in food-deprived Sprague-Dawley and genetically obese (Zucker) rats. *Physiol Behav.* 1982;29:841-6.
 29. Grinker JA, Drewnowski A, Enns M, Kissileff H. Effects of d-amphetamine and fenfluramine on feeding patterns and activity of obese and lean Zucker rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980;12:265-75.
 30. Vasselli JR, Haraczkiwicz E, Maggio CA, Greenwood MRC. Effects of a glucosidase inhibitor (acarbose, BAY g 5421) on the development of obesity and food motivated behavior in obese Zucker (*fa/fa*) rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1983;19: 85-95.
 31. Maggio CA, Haraczkiwicz E, Vasselli JR. Diet composition alters the satiety effect of cholecystokinin in lean and obese Zucker rats. *Physiol Behav.* 1988;43:485-91.
 32. Maggio CA, Greenwood MRC. Adipose tissue lipoprotein lipase (LPL) and triglyceride uptake in Zucker rats. *Physiol Behav.* 1982;29:1147-52.
 33. Cleary MP, Vasselli JR, Greenwood MRC. Development of obesity in Zucker obese (*fa/fa*) rat in absence of hyperphagia. *Am J Physiol.* 1980;238:E284-92.
 34. Hausman DB, Fine JB, Tagra K, Fleming SS, Martin RJ, DiGirolamo M. Regional fat pad growth and cellularity in obese Zucker rats: modulation by caloric restriction. *Obesity Res.* 2003;11:674-82.
 35. Gruen RK, Hietanen E, Greenwood MRC. Increased adipose tissue lipoprotein lipase activity during the development of the genetically obese rat (*fa/fa*). *Metabolism.* 1978;27:955-66.
 36. Turkenkopf IJ, Olsen JL, Moray L, Greenwood MRC, Johnson PR. Hepatic lipogenesis in the preobese Zucker rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1980;164:530-3.
 37. Greenwood MRC. Relationship of enzyme activity to feeding behavior in rats: Lipoprotein lipase as the metabolic gatekeeper. *Int J Obesity.* 1985;9:67-70.
 38. Fried SK, Turkenkopf IK, Goldberg IJ, Doolittle M, Ben-Zeev O, Schotz MC, et al. Lipoprotein lipase synthesis and degradation in adipocytes from lean and obese Zucker rats. *FASEB J.* 1990;4:A917.
 39. Zucker LM. Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipidemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;131:447-58.
 40. Barry WS, Bray GA. Plasma triglycerides in genetically obese rats. *Metabolism.* 1969;18:833-9.
 41. Schonfeld G, Pflieger B. Overproduction of very low-density lipoproteins by livers of genetically obese rats. *Am J Physiol.* 1971;220:1178-81.
 42. Schonfeld G, Felski C, Howald MA. Characterization of the plasma lipoproteins of the genetically obese hyperlipoproteinemic Zucker fatty rat. *J Lipid Res.* 1974;15:457-64.
 43. Schirardin H, Bach A, Schaeffer A, Bauer M, Weryha A. Biological parameters of the blood in the genetically obese Zucker rat. *Arch Intern Physiol Biochim.* 1979;87:275-89.
 44. Witztum JL, Schonfeld G. Lipoproteins in the plasma and hepatic perfusates of the Zucker fatty rat. *Diabetes.* 1979;28:509-16.
 45. Liao W, Angelin B, Rudling M. Lipoprotein metabolism in the fat Zucker rat: reduced basal expression but normal regulation of hepatic low density lipoprotein receptors. *Endocrinology.* 1997;138:3276-82.
 46. Vaskonen T, Mervaala E, Seppänen-Laakso T, Karppanen H. Diet enrichment with calcium and magnesium enhances the cholesterol lowering effect of plant sterols in obese Zucker rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11:158-67.
 47. Lin RC. Serum cholesterol, lecithin-cholesterol acyltransferase, and hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase activities of lean and obese Zucker rats. *Metabolism.* 1985;34:19-24.
 48. 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. p. 151-5.*
 49. Hugués Hernandorena B, Rodríguez García JC, Rodríguez González JC, Marrero Rodríguez MT. Animales de experimentación como modelos de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cub Endocrinol.* 2002;13:160-8.
 50. Lash JM, Sherman WM, Hamlin RL. Capillary basement membrane thickness and capillary density in sedentary and trained obese Zucker rats. *Diabetes.* 1989;38:854-60.
 51. Eaton RP, Conway M, Schade DS. Endogenous glucagon regulation in genetically hyperlipemic obese rats. *Am J Physiol.* 1976;230:1336-41.
 52. Chan EK, Mackey MA, Snover DC, Schneider PD, Rucker RD Jr, Allen CE, et al. Suppression of weight gain by glucagon in obese Zucker rats. *Exp Mol Path.* 1984;40:320-7.
 53. Katzefz HL, Selgrad C. Impaired peripheral thyroid hormone metabolism in genetic obesity. *Endocrinology.* 1993;132:989-95.
 54. Young RA, Frink R, Longcope C. Serum testosterone and gonadotropins in the genetically obese male Zucker rat. *Endocrinology.* 1982;111:977-81.
 55. Zemel MB, Sowers JR, Shehin S, Walsh MF, Levy J. Impaired calcium metabolism associated with hypertension in Zucker obese rats. *Metabolism.* 1990;39:704-8.
 56. Kurtz TW, Morris RC, Pershadsingh HA. The Zucker fatty rat as a genetic model of obesity and hypertension. *Hypertension.* 1989;13:896-901.
 57. Kasiske BL, Cleary MP, O'Donnell MP, Keane WF. Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat. *J Lab Clin Med.* 1985;106:598-604.
 58. Wu X, Mäkynen H, Kähönen M, Arvola P, Pörsti I. Mesenteric arterial function in vitro in three models of experimental hypertension. *J Hypertens.* 1996;14:365-72.
 59. Yuen VG, Pederson RA, Dai S, Orvig C, McNeill JH. Effects of low and high dose administration of bis(maltolato)oxovanadium(IV) on *fa/fa* Zucker rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1996; 74:1001-9.

60. Arvola P, Wu X, Kähönen M, Mäkynen H, Riutta A, Mucha I, et al. Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. *Cardiovasc Res.* 1999;43:992-1002.
61. He Y, MacLeod KM. Modulation of noradrenaline-induced vasoconstriction in isolated perfused mesenteric arterial beds from obese Zucker rats in the presence and absence of insulin. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80:171-9.
62. Zanchi A, Delacretaz E, Taleb V, Gaillard R, Jeanrenaud B, Brunner HR, et al. Endothelial function of the mesenteric arteriole and mechanical behaviour of the carotid artery in rats with insulin resistance and hypercholesterolaemia. *J Hypertens.* 1995;13:1463-70.
63. Turner NC, White P. Effects of streptozotocin-induced diabetes on vascular reactivity in genetically hyperinsulinaemic obese Zucker rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27:884-90.
64. Alonso-Galicia M, Brands MW, Zappe DH, Hall JE. Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity. *Hypertension.* 1996;28:1047-54.
65. Ernsberger P, Nelson DO. Refeeding hypertension in dietary obesity. *Am J Physiol.* 1988;254:R47-55.
66. Koletsky S. Pathologic findings and laboratory data in a new strain of obese hypertensive rats. *Am J Path.* 1975;80:129-40.
67. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106:473-81.
68. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2004;2:197-208.
69. Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:163-8.
70. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.* 2006;580:2917-21.
71. Subramanian R, MacLeod KM. Age-dependent changes in blood pressure and arterial reactivity in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;477:143-52.
72. Dzau VJ. Molecular and physiological aspects of tissue renin-angiotensin system: emphasis on cardiovascular control. *J Hypertens Suppl.* 1988;6:S7-12.
73. Unger T, Gohlke P. Tissue renin-angiotensin systems in the heart and vasculature: possible involvement in the cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol.* 1990;65:13-10.
74. Harte A, McTernan P, Chetty R, Coppack S, Katz J, Smith S, et al. Insulin-mediated upregulation of the renin angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation.* 2005;111:1954-61.
75. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996;97:1916-23.
76. Griending KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86:494-501.
77. De Gasparo M. AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors: key features. *Drugs.* 2002;1:1-10.
78. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:561-6.
79. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87-91.
80. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409-15.
81. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med.* 2001;7:1138-43.
82. Wlodek D, Gonzales M. Decreased energy levels can cause and sustain obesity. *J Theor Biol.* 2003;225:33-44.
83. Boudina S, Sena S, O'Neill BT, Tathireddy P, Young ME, Abel ED. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetic in obesity-linked insulin resistance in muscle. *Circulation.* 2005;112:2686-95.
84. Munzberg H, Myers MC. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci.* 2005;8:566-70.
85. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:772-3.
86. Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res.* 2006;99:69-77.