

La “pancreatectomía 95%” en la rata

Virgilio G. Foglia

Instituto de Biología y Medicina Experimental. Buenos Aires, Argentina.

HISTORIA

Hasta 1940 se trabajaba especialmente en el perro para el estudio de la diabetes. Entonces habían muchos científicos interesados de obtener diabetes en la rata. La técnica les resultaba difícil y los animales morían en la operación o después y, si vivían, no tenían diabetes. Inclusive escuché que no era posible esta operación en la rata.

A mi regreso a Buenos Aires, de Canadá y los Estados Unidos, el Prof. Bernardo A. Houssay me preguntó las razones a que yo atribuía el fracaso operatorio y me solicitó que hiciera pruebas quirúrgicas en base a lo por mí expresado.

Luego de estudiar bien el panorama anatómico, pensé en una anestesia efectiva y corta y preferí el éter. La razón es que había visto morir animales en la operación hecha por otros o después de ella, por un shock anestésico.

Adopté para la operación una técnica de raspado que había usado Hedon en el siglo pasado, utilizando una pinza que sujetaba un trozo pequeño de algodón. De esta manera se respetaban los vasos y el duodeno no presentaba luego úlceras.

La descripción la publiqué en 1944 (1) y fue reproducida años después en el libro de Poumeau-Delille (2) sobre técnicas quirúrgicas de endocrinología.

Mi sorpresa fue que al realizar la operación en menos de 10 minutos, los animales no se volvían diabéticos. Esto, a juzgar por los exámenes repetidos de sangre, durante semanas.

Pensando en el fracaso de mi técnica y decepcionado, abandoné los animales, cuyo número era grande, por varios meses. Antes de sacrificarlos decidí una medición póstuma de la glucemia y cuál no sería mi sorpresa, al ver que todos estaban diabéticos.

Repetí mis observaciones y operé de nuevo un

grupo de ratas. Encontré entonces la existencia de un largo período sin síntomas apreciables de diabetes, seguido luego por un período de diabetes que se va agravando paulatinamente y que termina con la vida del animal a los 11/12 meses de la operación, en estado caquético.

Le mostré estos resultados al maestro Houssay, quien planeó una reunión con los jefes que le seguían en categoría en el laboratorio. Se decidió entonces que según mi técnica la evolución tenía 3 períodos clínicos consecutivos que se podían identificar.

El nombre del primero de ellos provocó un cambio de ideas muy grande y, en definitiva se resolvió llamarlo “prediabetes” porque se anticipa a la hiperglucemia y otros signos de la diabetes. El segundo período fue designado diabetes incipiente y el tercero, diabetes manifiesta. Los caracteres de cada uno de ellos los estudiaremos en detalle más adelante en la descripción de cada uno.

Debemos agregar que más operaciones fueron ejecutadas en una cepa de ratas que usaba el maestro Houssay de comienzo de este siglo. Esa cepa había sido introducida en la Argentina por el Prof. V Kraus que venía de Austria. Otros detalles no pude conseguir respecto a la misma cepa. Su peso corporal y el de sus órganos difieren grandemente de los utilizados actualmente en Europa y los Estados Unidos. Además tiene diferencias de carácter fisiológico, por ejemplo, extirpando las suprarrenales no se morían, a la inversa de lo que sucedía con las cepas corrientes hoy en EUA.

Desgraciadamente hace unos años sufrimos una inundación en el Instituto que mató todas nuestras ratas y ahora no consigo la misma cepa, porque actualmente las que se utilizan son otras importadas.

Hablamos de “pancreatectomizados 95%” porque es la relación de peso entre el páncreas quitado y el resto que queda, es decir el 5%. Esta zona se ubica entre el colédoco y la parte estomacal del intestino.

Presentado en la Academia Nacional de Medicina el 1° de abril de 1993.

Nuestra técnica ha sido ejecutada por diversas personas y en diversos países y sus resultados permiten ensanchar favorablemente el adelanto de nuestra medicina.

La prediabetes. Descripción general.

La técnica de raspado permite realizar la operación por personas que conozcan la técnica en alrededor de 10 minutos. Hemos utilizado el éter como anestésico que permite al final de la operación un rápido despertar. El peso de nuestros animales era en el momento de la operación alrededor de 80 gramos, es decir 2 a 3 meses de vida.

La mortalidad operatoria contada entre el acto en sí y la semana siguiente, ha sido en nuestro laboratorio la cifra de 20%. El promedio de vida de la rata operada hasta el momento de su muerte es de 7 a 11 y 1/2 meses.

La duración de este período se cuenta desde la fecha de la operación hasta la aparición de la glucosuria. Es de 2 a 3 meses en los machos y 4 a 6 en las hembras. Por lo tanto hay una espontánea y marcada diferencia sexual.

El peso corporal y el de los órganos sufren algunas variaciones. El primero hace retardar el crecimiento muy poco en ambos sexos, pero de manera significativa. En cuanto al peso de los órganos (3) debemos señalar que aumenta significativamente el de las suprarrenales y también los riñones. Los cambios son progresivos y en el caso de los riñones aparecen lesiones histológicas que son seguidas, en las etapas posteriores, de necrosis.

Es de recalcar que la glucemia de ayuno tiene cifras normales así como las curvas de tolerancia a la glucosa. Desde luego no hay glucosuria en este período.

El Prof. de Robertis (4) estudió histológicamente el páncreas de estos animalitos. Fue impresionado por la hiperplasia de los islotes de Langerhans y en especial las células B y también la neoformación de estas células B a partir de las células de los acini vecinos. Es interesante señalar que en la tortuga (5) con pancreatomectomía subtotal se observa igual fenómeno.

Hace muchos años y al poco tiempo de conocer la prediabetes quisimos conocer, con una becaria brasileña, la motilidad espontánea de estas ratas (6). Se aprovechó la existencia de jaulas rotativas con medición de las vueltas realizadas los primeros 10 días de cada mes hasta el fallecimiento de los

animales. En prediabetes siempre existió un movimiento aumentado que prosiguió en las fases siguientes 2da y 3ra. No pudimos dar una explicación satisfactoria de este fenómeno aunque pensamos que era un efecto reflejo del hambre sufrida.

Uno de los hechos que más llamó la atención desde el primer momento fue la aparición de catarata diabética en este período. La observamos enseguida de tener éxito en esta operación e hicimos nuestra primera presentación el año 1943 en un Congreso realizado en la provincia de Tucumán. Se trataba del Congreso Latino-Americano de Oftalmología. La importante colaboración con el desaparecido Dr. Cramer, obró este milagro (7). La catarata se forma sola en el cristalino y aumenta progresivamente. Se la ve muy bien con el oftalmoscopio eléctrico y se presenta como una zona rugosa que aumenta considerablemente. Hoy se sabe que aparte de la rata también otras especies animales la tienen, como el perro, el ratón, etc. Recuerdo que hace muchos años un importante zoológico inglés llevó de nuestro país un grupo grande de roedores de nuestro campo. Al cabo de cierto tiempo observaron que casi todos estaban ciegos por la catarata aparecida. En la rata progresa hasta el último año de vida y se ve de lejos por el aspecto blanco de sus ojos.

Espontáneamente la rata prediabética desarrolla lesiones en el ovario (8). Se observa en ellas el mismo número de ciclos, que en las ratas normales, pero el estro es más corto. De ellas nacieron de cada parto menor cantidad de hijos hasta que en el estadio final llegan a la esterilidad. Los fetos en este período tienen más peso que los testigos normales. Todos estos fenómenos son espontáneamente progresivos. Más recientemente se ha señalado que igual fenómeno se observa después de la inyección de estreptozotocina (9-11).

Aparte de los hechos consignados hay otros más en este período. El volumen plasmático y el del sodio están aumentados (12-14); la glucólisis está aumentada tanto en la sangre total como en los glóbulos rojos lo mismo que sucede en las mujeres diabéticas (15); el hígado tiene alteración en las mitocondrias que están disminuidas y se corrigen dando insulina (16-17), el hígado tiene también aumento de peso tanto en la madre como en el hijo (18).

Estudios experimentales sobre la prediabetes.

Son numerosos y tocan campos distintos. Señalaremos algunos que hemos estudiado en

colaboración con miembros de nuestro Instituto. Unos son del orden endocrinológico y otros de fuentes diversas.

Glándulas sexuales. Los trastornos de estas glándulas son muy profundos en la prediabetes. Se observan en el ovario, en el testículo, en los órganos que dependen de ellos y también en las crías.

a) Femeninas. Comenzaremos a tratar las lesiones del ovario en prediabetes.

En las primeras observaciones notamos que luego de la pancreatometomía de 95%, es mayor el número de machos diabéticos (88%) que el de hembras (40%) al cabo de un año de observación (19). Poco tiempo después pudimos observar que la castración protege menos a los machos en la producción de la diabetes que a las hembras (20-21). La administración de estradiol actúa tanto en los machos como en las hembras tal como lo veremos más adelante (22).

Fels realizó en ratas hembras la ligadura del pedículo ovárico lo cual produce un aumento de gonadotropinas y también un aumento de la cantidad de estrógenos en la sangre. Esta técnica aplicada a la rata con pancreatometomía 95% trae un menor número de animales diabéticos (23).

El efecto de la castración varía según la edad del animal cuando es operado. Si se realiza al nacer el animal, los efectos son mucho mayores que si se hace varios meses después (21).

Aparte de los estudios anteriores de castración del ovario, se hicieron también estudios de injerto de ovario que se realizaron en el riñón o en el bazo y también por la inyección de sus hormonas (22, 24-26).

El conjunto de estos estudios señala que:

- 1.- El ovario y los estrógenos protegen de la diabetes a machos y hembras, enteras o castradas y que los islotes regeneran sus células B (26).
- 2.- En cambio, como veremos luego la testosterona produce diabetes tanto en machos como en hembras, y
- 3.- La progesterona es inactiva.

Los estrógenos naturales tienen acción protectora de la diabetes, como ya lo hemos señalado. La fenociclina (27) como estrógeno sintético también actúa y es de señalarse el hecho interesante que en la diabetes por aloxano se ha encontrado igual resultado (28). Muchos de estos estudios se han acompañado de la observación de la formación de islotes en el páncreas que se halla aumentado (26).

Hay dos hechos separados que señalan un aumento de islotes y protección contra la diabetes. Son la realización en la rata de pancreatometomía 95%, castración e hipofisectomía (29) y por otra parte, la realización de preñeces repetidas en animales diabéticos (30). En este caso aparece una diabetes transitoria seguida luego de reducción del número de preñeces y número de crías y aumenta el peso corporal de los fetos machos y hembras.

Para finalizar este recorrido es necesario hacer notar que se observan también alteraciones anatómicas e histológicas, no sólo en el ovario, sino también en la placenta, el útero y los fetos (8,30,31). En efecto: la histología del ovario revela: número de folículos y cuerpos amarillos disminuido y la presencia de quistes; la placenta aumenta de peso, es congestiva y a veces tiene hemorragias; el útero en parte está desocupado por los fetos muertos y desaparecidos, la pared es delgada y, en total el órgano está disminuido de peso; los fetos cuyo peso aumentó en un 8% o más, pueden estar muertos, en especial machos y con alteraciones corporales acentuadas.

b) Masculinas. El testículo se atrofia lentamente durante la prediabetes, y al mismo tiempo los órganos sexuales secundarios. Pero durante este período de 2 a 3 meses la fertilidad no desaparece aunque puede reducirse (31). Los cambios degenerativos se producen en los períodos siguientes empezando por el epitelio germinal, continuando luego con la membrana basal.

Como ya lo señalé el peso del testículo baja y muestra en este momento lesiones histológicas progresivas (3). La producción de testosterona se reduce aunque mejora con la inyección de FSH o LH.

Hay reducción del número de receptores celulares para LH en las células de Leydig (32). Con la inyección a estos animales de estreptozotocina hay menor respuesta androgénica (33).

En los períodos siguientes el derrumbe del epitelio es total.

En un trabajo de conjunto que hice el año 1949 con mi maestro el Prof. Lewis (25) resumimos las conclusiones que sacamos después del estudio de más de 11 esteroides diferentes sobre la rata con pancreatometomía de 95%:

- 1) disminuye la frecuencia de aparición de la diabetes; las castraciones, las sustancias estrogénicas; la estrona; el estradiol; lo mismo pasa en los

machos.

- 2) la testosterona y la metiltestosterona son agravantes tanto en hembras castradas como en machos, y
- 3) la progesterona no tiene acción.

Tiroides. La tiroidectomía total en prediabetes evita la aparición de la diabetes y si entonces se agrega polvo de tiroides, la diabetes aparece. La misma operación en ratas ya diabéticas no tiene acción correctora de la diabetes. Es decir que es preventiva pero no correctiva (34).

Houssay y Martínez (35) han señalado la acción preventiva o curativa de los tiouracilos o la cisteína en ratas prediabéticas. En éstas, las células B se conservan normales. Iguales resultados han sido señalados por otros autores (36) y también con el agregado de azufre (37) no sólo en plena diabetes pancreática o por aloxano (38). El yodo 131 en ratas pancreatoprivas 95% machos castrados, tiene también acción curativa de la diabetes (39).

Suprarrenales. Tienen acción en varias especies animales y en ellas la rata.

Penhos y Cardeza (40) trataron ratas Pp 95% y ovariectomizadas durante 8 meses con prednisolona y encontraron disminución del número de diabéticas. El páncreas de estas ratas muestra mucha hiperplasia e hipertrofia de los islotes de Langerhans.

De Corral Saleta y col. (41) estudiaron en ratas con pancreatectomía subtotal, dosis bajas de triamsinolona y de dexametasona y el efecto preventivo sobre la diabetes fue del 45% y del 84%, respectivamente.

Islotes de Langerhans. Para finalizar el análisis de nuestra contribución pasaremos al conocimiento de la función endocrina de las células B del páncreas.

Mi iniciación en investigación científica en Medicina fue dirigida por el maestro Houssay en el tema, injerto de páncreas en el perro. Este trabajo me llevó muchos años y consistía en probar luego de la pancreatectomía total en el perro, el injerto en la carótida de un páncreas ajeno y demostrar lo que entonces no estaba demostrado: que el estímulo específico era la glucosa y que existe regulación siempre en la secreción de insulina, hecho probado muchos años después por el Prof. Pfluger en Alemania.

No es de extrañar que años después probáramos lo mismo en la rata con “pancreatectomía 95%”. En efecto, la parabiosis con una rata normal mejora la

glucemia del receptor diabético a niveles normales, en 2 ó 3 días e impide el ascenso de la glucemia en la rata prediabética (42) a quien mantiene normal su glucemia. Igual resultado se tiene en ratas castradas pancreatectomizadas. Todos estos resultados se obtienen por el pasaje de insulina de la rata normal a la pancreatopriva.

En 1963 se había publicado que una sustancia llamada DL- Etionina producía en la rata neoformación de islotes. Decidimos con los Dres. Duhart y Bur (43) probarla en ratas con pancreatectomía de 95%. Lo probamos en ratas normales de ambos sexos y también pancreatectomizadas 95%, machos. Observamos al cabo de 8 días lesiones destructivas de los acinis y pancreatitis flegmonosa intersticial. Además observamos en las ratas machos con pancreatectomía de 95%, lesiones de necrosis y degenerativas de la pared de los vasos e islotes gigantes que se encontraron cercanos a los conductos excretorios de los cuales tal vez se formaron.

Dejaremos las lesiones endocrinológicas para ocuparnos de dos temas muy importantes y bien estudiados; las lesiones renales y la influencia del shock.

Lesiones renales. Hemos señalado anteriormente que el riñón está agrandado en la prediabetes de la rata. Con ayuda de dos conocidos histólogos, los Dres. Mancini y Cardeza (44) se hizo un estudio profundo del estado patológico del riñón el año 1949 y los años siguientes, que despertó mucho interés. El glomérulo de la rata prediabética tiene los vasos dilatados, seguido progresivamente de una segunda fase de atrofia de los capilares que más tarde termina en esclerosis. Esto se observa en el 88% de los casos, es progresivo, más intenso en machos que en hembras y todos estos síntomas se agravan con la iniciación de la hiperglucemia.

Los mismos histólogos han completado su trabajo anterior estudiando las modificaciones de la fosfatasa alcalina del tubo renal de la rata pancreatopriva 95% (45). Encontraron:

- 1) disminución de la fosfatasa alcalina del tubo contorneado.
- 2) el tubo contorneado como consecuencia se desfleca y empieza la esclerosis y
- 3) también se acumula glucógeno en el tubo distal.

El año 1952 (46) se ocupó del mismo tema Ruiz Guiñazú y señaló que la hipertrofia renal en las pancreatectomizadas, es mayor en la hembra (25%) que en el macho (16,3%), por lo tanto existe una

diferencia sexual. Igual fenómeno se observó también en la glucosuria y en la depuración, siempre mayor en las hembras.

Para finalizar esta parte nos ocuparemos de la influencia de la pielonefritis sobre la prediabetes.

Pielonefritis experimental (47). Las ratas prediabéticas con inyección endovenosa de colibacilo acompañada de masaje en la zona renal desarrollan el siguiente cuadro clínico: empieza inmediatamente un empeoramiento de la tolerancia a la glucosa acompañada con glucosuria y poliuria; baja enseguida el peso corporal y como resultado final aumenta el número de ratas diabéticas. Este resultado es igual en machos y en hembras. Es decir que el shock infeccioso nos permite saltar etapas mostrando los móviles que asientan las bases de la evolución de la diabetes.

Resultados similares ha obtenido el Dr. Malgor por la producción de fracturas en ratas prediabéticas que se transforman enseguida en diabéticas.

Nos ocuparemos de los dos períodos que siguen al de prediabetes y me refiero al de diabetes incipiente donde aproximadamente en un mes se instala la glucosuria, hiperglucemia, etc. Desde entonces aparece la diabetes confirmada que termina con la vida del animal varios meses después y en plena caquexia. La descripción no continuará por tener datos bien conocidos por todos, pero era interesante hacer hincapié en la prediabetes menos conocida y que se produce en otras especies, inclusive la humana.

REFERENCIAS

1. Foglia VG. Características de la diabetes en la rata. Rev Soc Argent Biol 1944;20:21-37.
2. Poumeau Delille G. Techniques biologiques en endocrinologie experimentale chez le rat. París, Masson et Cie 1953.
3. Foglia VG. El peso de los órganos de la rata diabética. Rev Soc Argent Biol 1945;21:45-53.
4. De Robertis E. Variaciones histológicas del islote pancreático en la diabetes de la rata por pancreatectomía subtotal. Rev Soc Argent Biol 1945;21:273-289.
5. Cardeza AF. Histología de los islotes de Langerhans en la tortuga diabética por pancreatectomía parcial. Rev Soc Argent Biol 1957;33:67-73.
6. Souto Maior MG, Foglia VG. La actividad espontánea de la rata diabética. Rev Soc Argent Biol 1944;20:55-65.
7. Cramer FK, Foglia VG. Catarata diabética en la rata. Rev Soc Argent Biol 1943;19:483-491.
8. Foglia VG, Spindler IJ, Borghelli RF. Modificaciones del tracto genital de la rata hembra diabética. Rev Soc Argent Biol 1961;37:106-111.
9. Tesone M, Oliveira-Filho RM, Valle LBS, Bareña JLS, Foglia VG. Nuclear androgen receptor in prostates from diabetic rats. Horm Metab Res 1982;14:237-240.
10. Tesone M, Ladenheim R, Oliveira-Filho RM, Chiauzzi V, Foglia VG, Charreau EH. Ovarian dysfunctions in streptozotocin-induced diabetic rats. Proc Soc Exp Biol Med 1985;174:123-130.
11. Foglia VG, Heller CL, Becú-Villalobos D, Weisenberg LS, Lacau de Mengido IM, Piroli G, Libertum C, De Nocila AF. Neuroendocrine changes in female rats born from streptozotocin-diabetic mothers. Horm Metab Res 1987;19:545-548.
12. Fernández LA, Mejía RH, Foglia VG. El espacio de sodio y el volumen plasmático en la rata blanca pancreatopriva. Rev Soc Argent Biol 1964;40:129-134.
13. Lema BE, Foglia VG, Fernández Collazo F. Lesiones histológicas testiculares en la rata diabética. Rev Soc Argent Biol 1965;41:197.
14. Ramasso JC, Foglia VG. Prediabetes y glucólisis sanguínea. Rev Soc Argent Biol 1966;42:130-144.
15. Foglia VG, Cattaneo de Peralta Ramos N, Ibarra R, Rivera Cortés L. Fertilidad y alteraciones útero-ováricas en la rata pancreatopriva. Rev Soc Argent Biol 1967;43:158-167.
16. Brignone JA, Campos de Brignone C, Rodríguez RR, Stoppania OM. Alteraciones mitocondriales hepáticas en la diabetes crónica. Rev Soc Argent Biol 1980;5:98-99.
17. Boveris AA, Cattaneo de Peralta Ramos M, Stoppani AOM, Foglia VG. Fosforilación oxidación y contenido de ubiquinona en mitocondrias de hígado de ratas prediabéticas y diabéticas. Rev Soc Argent Biol 1969;45:13-21.
18. Carraneo de Peralta Ramos M, Rietti O, Foglia VG. Valoración de glucógeno fetal hepático en diabetes por pancreatectomía en la rata. Rev Soc Argent Biol 1972-73;48-49:42-48.
19. Foglia VG. Diferencia sexual en la diabetes. Rev Soc Argent Biol 1945;21:360-368.
20. Souto Maior M, Foglia VG. Acción de la castración sobre la diabetes pancreática. Rev Soc Argent Biol 1944;20:163-169.
21. Foglia VG, Penhos JC. Diferencia sexual en la diabetes pancreática de ratas castradas al nacer. Rev Soc Argent Biol 1952;28:143-148.

"PACREATECTOMIA 95" EN LA RATA

22. Foglia VG, Schuster N, Rodríguez RR. Influencia de las glándulas y hormonas sexuales sobre la diabetes de la rata. *Rev Soc Argent Biol* 1947;23:202-206.
23. Fels E, Foglia VG. Ligadura del pedículo ovárico y diabetes pancreática en la rata. *Rev Soc Argent Biol* 1948;24:51-54.
24. Foglia VG. Influencia del injerto de ovario sobre la diabetes pancreática de la rata. *Rev Soc Argent Biol* 1949;25:250-255.
25. Lewis JT, Foglia VG, Rodríguez RR. Acción de esteroides sobre la aparición de la diabetes por pancreatometomía subtotal en la rata. *Rev Soc Argent Biol* 1949;25:67-83.
26. Cardeza AF. Hiperplasia de los islotes de Langerhans por acción de los estrógenos. *Rev Soc Argent Biol* 1950;26:150-159.
27. Rodríguez RR. Acción de la fenociclina sobre la aparición de la diabetes pancreática de la rata. *Rev Soc Argent Biol* 1950;26:247-251.
28. Foglia VG, Orías O, Sara JG. Aloxaños y tolerancia a la glucosa en ratas normales y con pancreatometomía subtotal. *Rev Soc Argent Biol* 1944;40:440.
29. Foglia VG, Penhos JC, Cardeza AF. Acción de las hormonas sexuales sobre los islotes y la diabetes de ratas hipofisoprivas con pancreatometomía parcial. *Rev Soc Argent Biol* 1954;30:101-107.
30. Foglia VG, Fernández Collazo EL, Wesely O, Wertelecki W, Granillo R. Trastornos de la reproducción de la rata macho diabética. *Rev Soc Argent Biol* 1961;37:127-133.
31. Foglia VG, Chieri RA, Donadío G. Prediabetes y preñez en la rata blanca. *Rev Soc Argent Biol* 1961;37:155-162.
32. Tesone M, Calvo JC, Biella de Souza Valle L, Varañao RR, Foglia VG, Charreau EH. Receptores para LH en células de Leydig en diabetes experimental. *Rev Soc Argent Biol* 1978- 79;54-55:42-43.
33. Tesone M, Oliveira-Fildo RM, Biella de Souza Valle L, Calvo JC, Barañao JLS, Foglia Vg. Androgen receptors in the diabetic rats. *Diabetologie* 1980;18:385-390.
34. Houssay BA, Foglia VG, Prieto Díaz H, Sara JG. Acción de la tiroidectomía sobre la diabetes de la rata. *Rev Soc Argent Biol* 1945;21:232-242.
35. Houssay BA, Martínez C. Acción preventiva o curativa por los tiouracilos o la cisteína de la diabetes por pancreatometomía subtotal. *Rev Soc Argent Biol* 1948;24:123-129.
36. Rodríguez RR, Martínez C. Acción preventiva del propil tiouracilo y del estradiol sobre la diabetes pancreática. *Rev Soc Argent Biol* 1950;26:127-134.
37. Houssay BA, Lott WA, Martínez C. Acción de algunos compuestos con azufre sobre la diabetes aloxánica y pancreática. *Rev Soc Argent Biol* 1950;26:335-344.
38. Martínez C. Acción del propil tiouracilo en ratas con pancreatometomía total. *Rev Soc Argent Biol* 1951;27:14-18.
39. Foglia VG, Fernández Collazo EL, Wesely O, Wertelecki W, Granillo R. Trastornos de la reproducción de la rata macho diabética. *Rev Soc Argent Biol* 1961;37:127-133.
40. Penhos JC, Cardeza AF. Acción diabética de la prednisona y la prednisolona en perros y ratas. *Rev Soc Argent Biol* 1956;32:1-11.
41. De Corral Saleta JM, Penhos JC, Cardeza AF. Acción diabética y antidiabética de la triamcinolona y dexametasona. *Rev Soc Argent Biol* 1959;35:253-261.
42. Fels E, Foglia VG. Diabetes pancreática y parabiosis. *Rev Soc Argent Biol* 1949;25:62-66.
43. Duhart JE, Bur CE, Foglia VG. Neoformación de islotes de Langerhans en la rata blanca pancreatopriva. *Rev Soc Argent Biol* 1964;40:129-134.
44. Foglia VG, Mancini RE, Cardeza AF. Esclerosis glomerular del riñón de la rata por pancreatometomía subtotal. *Rev Soc Argent Biol* 1948;24:114-122.
45. Cardeza AF, Mancinia RE, Foglia VG. Fosfatasa alcalina del riñón en la diabetes de la rata por pancreatometomía. *Rev Soc Argent Biol* 1949;25:278-285.
46. Ruiz Guiñazú A. La función del riñón en la diabetes pancreática de la rata. *Rev Soc Argent Biol* 1952;28:198-208.
47. Malgor LA, Foglia VG, Negro Vilar A. Influencia de la pielonefritis experimental sobre el período de pre-diabetes de la rata. *Rev Soc Argent Biol* 1963;39:187.