

COMPORTAMIENTO DE DOS MODELOS NO LINEALES PARA ANALIZAR EL CRECIMIENTO EN RATAS DIABÉTICAS. IMPORTANCIA DEL CRITERIO BIOLÓGICO

Performance of Two Non Linear Models to Analyze Growth in Diabetic Rats. Relevance of Biological Criteria

Silvana Marisa Montenegro^{1,2*}, María del Carmen Gayol¹, Stella Maris Martínez² y María Cristina Tarrés^{1,2}

¹Cátedra de Biología, Facultad de Ciencias Médicas. ²Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. E-mail: smontene@unr.edu.ar.

RESUMEN

Con el objetivo de analizar el crecimiento de ratas de los genotipos eSS, β y eSMT con diabetes espontánea fue evaluada la capacidad de descripción de los modelos matemáticos von Bertalanffy y Logístico a los datos de peso y longitud caudal desde el destete hasta los 70 días después del nacimiento. Los estimadores de los parámetros se calcularon con una técnica iterativa de regresión no lineal basada en el algoritmo de Marquardt. Diferentes criterios fueron considerados para comparar las funciones. Los valores de R^2 encontrados fueron superiores al 89%. La pequeña diferencia en las cifras de las SCE entre modelos indica que, independientemente del genotipo, las dos curvas ajustaron de forma adecuada el crecimiento de las ratas. En cuanto al criterio de Akaike, la variación entre modelos para el ajuste de los datos fue muy estrecha, indicando una adecuada articulación de las funciones utilizadas. Sin embargo, se encontraron ostensibles discrepancias con respecto a la interpretación biológica de los parámetros. Así, la función logística resultó incapaz de detectar diferencias entre las estimaciones de los parámetros, pese a las diferencias reales comprobadas entre genotipos, mientras que el modelo de von Bertalanffy permitió distinguir diferentes patrones de crecimiento, indicando que eSMT y eSS desarrollan, a menor velocidad, un esqueleto más largo sobre el cual deponen rápidamente biomasa, en tanto que β logra mayor peso más lentamente y menor longitud en forma más rápida.

Palabras clave: Curvas de crecimiento, ratas diabéticas, modelos no lineales, interpretación de parámetros.

ABSTRACT

This study aimed to analyze the growth of eSS, β and eSMT genotypes of rats with spontaneous diabetes. To achieve this, the ability to describe of von Bertalanffy and Logistic mathematical was evaluated, to describe models body weight and tail length data from weaning until 70 days after birth. The estimates of parameters were calculated using an iterative technique for nonlinear regression based on Marquardt algorithm. Different criteria were considered to compare the functions. The values of R^2 were higher than 89%. The small variation in SCE values between models indicates that regardless of genotype, the two curves properly adjusted the rats' growth. As for the Akaike criterion, the variation between models for the adjustment of the data was very narrow, indicating an adequate articulation of the functions used. However, conspicuous differences were found regarding the biological interpretation of the parameters. Thus, the logistic function was unable to detect differences between the estimates of the parameters, despite the real differences noted between genotypes. Instead, the model of von Bertalanffy allowed to distinguish different patterns of growth, indicating that eSS and eSMT develop, at a lower speed, a longer skeleton on which biomass increases comparatively more, while β achieves higher weight more slowly and lower length much faster.

Key words: Growth curves, diabetic rats, nonlinear models, interpretation of parameters.

INTRODUCCIÓN

Ha sido postulado que, desde un enfoque general, muchos sistemas en la naturaleza son no lineales [8] y, en particu-

lar, diferentes modelos matemáticos sigmoideos modelizan, tanto el crecimiento poblacional como el individual [44]. Los primeros describen los cambios en el número de organismos a lo largo del tiempo mientras que los segundos exploran las modificaciones en el tamaño de un individuo a lo largo de su vida [43].

El modelo logístico y el de von Bertalanffy, entre otros, pertenecen a una familia de ecuaciones que pueden ser englobadas en la función de Richards [50] y son frecuentemente utilizados para el ajuste de curvas de crecimiento individual en el campo biológico [24]. Su valor reside, como en otros modelos matemáticos, en el poder para descubrir relaciones que no resultan obvias de la lectura directa de los datos [51]. Estas funciones, denominadas biológicas, presentan parámetros que pueden ser interpretados en ese contexto: uno de ellos establece la posición de un individuo dentro de un posible rango de tamaños a una determinada edad, generalmente la madurez y el segundo es el índice de crecimiento relativo al tamaño maduro [3, 14].

Existe actualmente clara evidencia que la velocidad en el crecimiento temprano es un factor de riesgo para el desarrollo de un grupo de enfermedades crónicas entre las que se incluye la diabetes mellitus tipo 2 [1] y son muchos los puntos de controversia que permanecen acerca del sentido de tal vinculación [12, 16], tanto en la infancia como en la adolescencia [1, 19, 25, 30, 52].

En virtud de lo mencionado, resultó de interés evaluar el comportamiento de dos modelos predictivos no lineales: Logístico y von Bertalanffy en cuanto a su capacidad para describir el crecimiento postdestete de ratas (*Rattus norvegicus*) de los genotipos eSS, β y eSMT, modelos de diabetes espontánea con diferente manifestación del síndrome.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se evaluaron ratas macho de las líneas endocriadas eSS, β y eSMT, desarrolladas, criadas y mantenidas en la cátedra de Biología de la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario, Argentina [38]. Las líneas mencionadas son referidas como modelos animales, porque en ellas se investiga un proceso patológico espontáneo que refleja, en algunos aspectos, el mismo fenómeno que se produce en el ser humano [28].

La línea eSS es un modelo no obeso de diabetes espontánea tipo 2 moderada [22, 55] con intolerancia a la glucosa progresiva con la edad, siendo las manifestaciones más conspicuas en el sexo masculino [35, 39, 41, 53]. En cambio β es considerada modelo de obesidad y diabetes espontánea [6], los machos presentan hiperfagia diurna en la edad peripuberal, hipertrigliceridemia e intolerancia a la glucosa que concluye en diabetes [5, 7]. Del cruzamiento de los genotipos mencionados y efectuando posterior endocría, se originó la línea

recombinante o sintética eSMT [54]. Los animales muestran comienzo anticipado y exacerbación de dos características centrales del síndrome diabético: hiperglucemia de ayuno e intolerancia a la glucosa, constituyendo un modelo corpulento de diabetes tipo 2 [39, 47].

Durante el período de registro, todas las unidades de análisis estuvieron expuestas a condiciones controladas de temperatura (de 21 a 25°C) y fotoperiodicidad (luz artificial desde las 07:00 a las 17:00 h), recibieron *ad libitum* una dieta estándar comercial para roedores de laboratorio y agua.

Los estudios fueron llevados a cabo respetando las normas de bioseguridad y éticas que rigen la investigación experimental, adecuando los diseños y procedimientos a pautas internacionales [13]. El protocolo de investigación fue examinado y considerado aceptable desde el punto de vista ético por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Rosario.

Curvas de crecimiento y análisis estadístico

Animales pertenecientes a los grupos genéticos mencionados (20 eSS, 13 β y 18 eSMT), provenientes de camadas de entre 9 y 11 crías, fueron pesados y medida la longitud caudal –correlacionada con el largo del esqueleto [33]– a intervalos semanales desde el destete (21 días) hasta los 70 días de edad (post pubertad).

Los datos longitudinales peso corporal y longitud vs. edad cronológica se ajustaron con los modelos de von Bertalanffy [18, 23] y logístico [37, 53]. En ambas funciones, dos de sus parámetros: el tamaño asintótico y la tasa de madurez, revisten particular importancia dada su utilidad para describir la forma de una curva de crecimiento [20].

Según el modelo de von Bertalanffy, para una medida de tamaño lineal como la longitud caudal, el crecimiento se expresa: $L_{(t)} = A (1 - b \exp[-kt])$, donde el tamaño final, se aproxima a una asíntota cuyo valor es el del parámetro A. El parámetro k o tasa de madurez, es un indicador de la velocidad de crecimiento para una medida de volumen como el peso, la ecuación es: $P_{(t)} = A (1 - b \exp[-kt])^3$. Si bien en apariencia es similar a la anterior, por la relación cúbica presenta una pequeña curvatura en su comienzo y un punto de inflexión fijo en $P = 8/27 A$. Este punto divide la curva en un estado de “aceleración”, en el cual la velocidad de crecimiento aumenta y uno de “inhibición” donde la misma disminuye.

En el modelo logístico: $Y(t) = A / \{1 + \exp[(k - t)/b]\}$, A es el valor asintótico del tamaño cuando $t \rightarrow \infty$, interpretado como el tamaño promedio (peso y longitud) a la madurez y k es la tasa de crecimiento de la curva (es decir, la tasa relativa a la cual A se alcanza). En esta particular versión reparametrizada, k es la edad en el punto de inflexión y, debido a que la curva logística es simétrica, representa el tiempo invertido en alcanzar el 50% del tamaño asintótico A [14].

Los ajustes se efectuaron con una técnica iterativa de regresión no lineal basada en el algoritmo de Marquardt [34] evaluándose su bondad a partir de la convergencia o no del modelo, de los valores de los coeficientes de determinación no lineal R^2 , de las sumas de cuadrados del error (SCE) y de la aleatoriedad de la distribución de los residuales así como por la coherencia biológica de los parámetros estimados [3, 15, 45]. La comparación entre modelos se realizó mediante el criterio de información Akaike (AIC) [46].

Para analizar las diferencias entre genotipos, los estimadores de los parámetros de las dos funciones mencionadas correspondientes a cada animal se consideraron como nuevas variables aleatorias [31], dado que los modelos no lineales hacen inapropiada su validación a través de la curva de crecimiento grupal [2]. Las comparaciones entre las estimaciones de las asíntotas del peso y del largo de cola y de ambas tasas de madurez se efectuaron mediante análisis de la variancia [36] y, de resultar significativas, a través de comparaciones múltiples a posteriori [21].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En todos los casos, los datos longitudinales peso corporal-edad y longitud caudal-edad para cada rata, ajustados con los modelos de von Bertalanffy y logístico convergieron en una solución. En la TABLA I se observan los valores de R^2 , de SCE y AIC así como de las pruebas de distribución aleatoria de los residuales correspondientes a ajustes de los datos promedio.

Los valores de R^2 encontrados fueron superiores al 89%. La pequeña variación en los valores de las SCE entre modelos

indica que independientemente del genotipo, las dos curvas ajustaron de forma adecuada el crecimiento de las ratas. En cuanto al criterio de Akaike, la variación entre modelos para el ajuste de los datos fue muy estrecha, indicando una adecuada articulación de las funciones utilizadas.

Los criterios estadísticos considerados coinciden al detectar el modelo más adecuado para cada situación. En el análisis de la relación edad-peso, el modelo de von Bertalanffy produjo el mejor ajuste de los datos en las tres líneas. Para la relación edad-largo de cola, el modelo logístico resultó más adecuado para la línea eSS y eSMT y el modelo de von Bertalanffy para la línea β .

En la FIG. 1 se presentan las curvas de crecimiento promedio observadas y ajustadas con las funciones de von Bertalanffy y logística para el análisis de la relación edad-peso y edad-largo de cola en las líneas eSS, β y eSMT, pudiendo observarse que los modelos utilizados efectuaron predicciones adecuadas del peso y longitud caudal de los animales a través del tiempo.

La TABLA II muestra los efectos del genotipo sobre los estimadores de los parámetros de la función de von Bertalanffy.

Los ANOVA indicaron que, para los estimadores de los parámetros de las dos curvas calculadas, al menos una de las líneas resultó ser significativamente diferente. Al efectuar las pruebas *a posteriori* se constató que, respecto del peso asíntótico A y de las tasas de madurez para peso K y para longitud caudal k, las líneas eSS y eSMT forman un grupo homogéneo ($P=0,964$; $P=0,785$; $P=0,587$), diferenciándose de β que presenta menor K peso ($P=0,032$) y mayores A peso y k largo de

TABLA I
VALORES DE R^2 , SCE, AIC Y DE LA PROBABILIDAD DE LAS PRUEBAS DE DISTRIBUCIÓN ALEATORIA DE LOS RESIDUALES CORRESPONDIENTES A LOS AJUSTES DE LOS DATOS PROMEDIOS PARA LAS VARIABLES, GENOTIPOS Y FUNCIONES ANALIZADAS / VALUES OF R^2 , SCE, AIC AND THE PROBABILITY OF RANDOMIZATION TESTS OF THE RESIDUALS CORRESPONDING TO ADJUSTMENTS OF AVERAGE DATA FOR VARIABLES, GENOTYPES AND FUNCTIONS ANALYZED

Bondad del ajuste	Genotipos					
	eSS		β		eSMT	
	Logística	von Bertalanffy	Logística	von Bertalanffy	Logística	von Bertalanffy
Edad-Peso						
R^2	0,8970	0,9984	0,9980	0,9999	0,9969	0,9991
SCE	3,9700	3,6480	3,7550	2,8459	4,0910	2,7790
AIC	29,894	24,947	25,409	19,556	30,280	20,594
P (runs test)	0,7143	0,8857	0,3714	0,9286	0,9286	1,0000
Edad-Largo de cola						
R^2	0,9991	0,9973	0,9976	0,9988	0,9977	0,9962
SCE	0,1114	0,1928	0,1927	0,1370	0,1879	0,2206
AIC	-30,870	-22,096	-22,109	-27,567	-22,511	-18,558
P (runs test)	0,7143	0,3714	0,4286	0,8857	0,9714	1,000

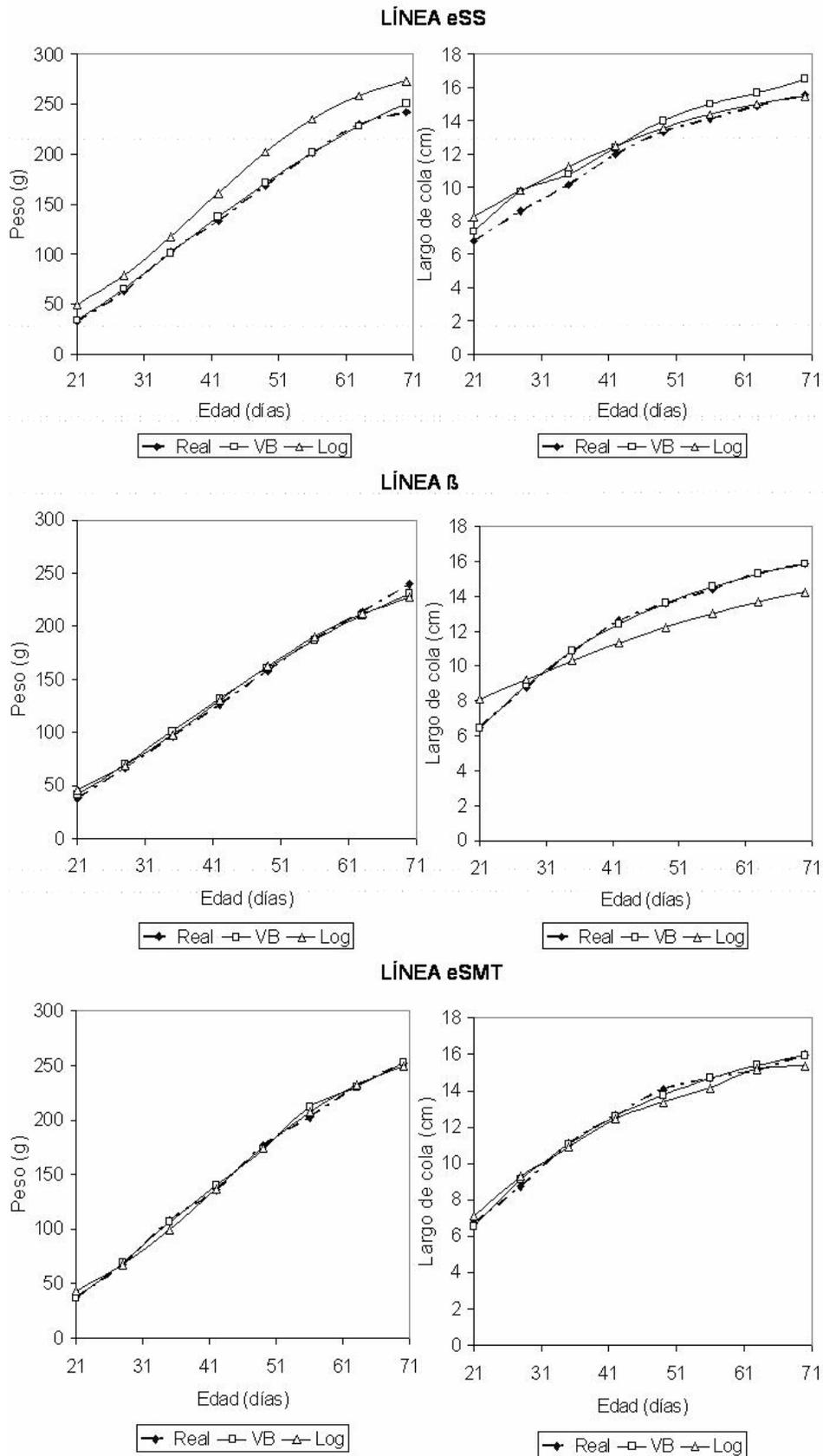


FIGURA 1. MODELOS AJUSTADOS DE VON BERTALANFFY Y LOGÍSTICO. LÍNEAS eSS, β y eSMT / FITTED VON BERTALANFFY AND LOGISTIC MODELS. eSS, β AND eSMT LINES LINES.

cola. La longitud caudal asintótica A, difirió entre los tres genotipos, siendo menor en β y mayor en eSMT.

De este análisis se desprende que los machos de los tres genotipos estudiados tienen estructuras corporales distintas: β es más compacta, eSS más longilínea y eSMT de mayor corpulencia que ambas parentales, resultante de un peso intermedio y de una longitud superior.

La TABLA III resume los efectos del genotipo sobre los estimadores de los parámetros de la función logística.

De acuerdo a este modelo, los tres genotipos arriban a un peso y largo de cola asintóticos similares sin mostrar diferencias significativas en la velocidad con que lo alcanzan.

El crecimiento longitudinal es un proceso biológico complejo, resultado de múltiples interacciones entre factores endógenos (genéticos, hormonales, procesos metabólicos) y exógenos (nutrición, actividad física entre otros), cuyo ritmo es un proceso continuo, no lineal y su valoración se basa en el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo en el tamaño, la forma y la composición del organismo. Para evaluarlo se utilizan, en general, indicadores que consisten en datos mensurables, siendo los más comúnmente utilizados los caracteres métricos [10].

Este proceso puede ser descrito mediante curvas de crecimiento, las que han sido ampliamente empleadas por la utilidad que presentan al resumir en unos pocos parámetros con significado biológico la información presente en series de datos tamaño-edad. Ese conjunto de parámetros permite ha-

cer una estimación aproximada de la forma en que se producen los cambios somáticos [27].

Con referencia a los modelos utilizados en este trabajo, Noguera y col. [44] demostraron que con ambas ecuaciones se lograron las predicciones más certeras del peso adulto de cobayos (*Cavia porcellus*). Sin embargo, también se han reportado resultados variables en distintos contextos de estudio, unidades de análisis y períodos de tiempo. Así, Berlanga-García y col. [3] informaron que, entre las curvas denominadas biológicas, el modelo de von Bertalanffy evidenció la mejor bondad de ajuste global para describir el crecimiento en el ganado vacuno (*Bos taurus-indicus*) y en el mismo sentido, López [32], al comparar diferentes modelos para evaluar el crecimiento en animales de la misma especie, comprobó que esta curva presentó menor dificultad en alcanzar el ajuste de los datos experimentales. Asimismo, en el análisis de la relación tamaño-edad en el erizo (*Paracentrotus lividus*), Naya [43] verificó que este modelo ajustó adecuadamente la talla máxima que alcanzaría el individuo medio.

Por otra parte, la curva logística, arquetipo de modelo poblacional que ha sido utilizado por varios autores para describir el crecimiento individual [9, 11, 26], fue la que mejor ajustó la relación edad-circunferencia escrotal en toros Nellore (*Bos indicus*) en crecimiento al ser comparado con otros modelos sigmoidales [48]. De igual modo, Rebato y Rosique [49], utilizando tres modelos matemáticos encontraron que la función logística fue la que mejor ajustó la variable peso en niños en crecimiento y Di Masso y col. [14] demostraron que el mo-

TABLA II
ESTIMADORES DE LOS PARÁMETROS DEL MODELO DE VON BERTALANFFY EN MACHOS eSS, β Y eSMT /
ESTIMATES OF PARAMETERS OF VON BERTALANFFY MODEL IN eSS, β AND eSMT MALES

Parámetro	Genotipo			P
	eSS	β	eSMT	
A peso (g)	339,2 ± 57,5	499,8 ± 238,4	358,7 ± 69,1	0,003
K peso	0,035 ± 0,008	0,026 ± 0,014	0,034 ± 0,011	0,046
A largo de cola (cm)	20,35 ± 2,81	18,77 ± 1,88	24,78 ± 7,85	0,005
k largo de cola	0,024 ± 0,007	0,032 ± 0,007	0,020 ± 0,013	0,002

Valores expresados como promedio ± desvío estándar, Prueba estadística: ANOVA.

TABLA III
ESTIMADORES DE LOS PARÁMETROS DEL MODELO LOGÍSTICO EN MACHOS eSS, β Y eSMT /
ESTIMATES OF PARAMETERS OF LOGISTIC MODEL IN eSS, β AND eSMT MALES

Parámetro	Genotipo			P
	eSS	β	eSMT	
A peso (g)	259,76 ± 42,84	251,91 ± 34,21	281,33 ± 55,17	0,185
k peso	0,991 ± 0,158	1,059 ± 0,277	1,047 ± 0,268	0,659
A largo de cola (cm)	16,65 ± 1,64	16,56 ± 1,22	16,71 ± 2,36	0,978
k largo de cola	1,008 ± 0,531	1,332 ± 0,423	1,226 ± 0,621	0,218

Valores expresados como promedio ± desvío estándar, Prueba estadística: ANOVA.

delo logístico reparametrizado, como el empleado, presentó muy buena precisión en ratones.

En el presente estudio los ajustes de las curvas de von Bertalanffy y logística empleadas para describir el crecimiento posdestete en animales diabéticos resultaron adecuados en los tres genotipos analizados (eSS, β y eSMT) para las dos variables medidas (peso y longitud caudal) a juzgar por los coeficientes de determinación no lineal R^2 . Al comparar los modelos a través del criterio de información Akaike, se desprende que el modelo de von Bertalanffy sería el más adecuado en cuatro de las seis relaciones analizadas.

Ello, concuerda con Naya [43] cuando enuncia que no habría una función ideal para el ajuste de indicadores de crecimiento y que, además de los criterios matemáticos, es necesario tener en cuenta la coherencia biológica de los parámetros del modelo dependiendo del fenómeno en estudio [44]. En este caso, la ecuación logística resultó incapaz de detectar diferencias entre las estimaciones de los parámetros, pese a las diferencias reales comprobadas entre genotipos [40]. Además, las asíntotas de peso y longitud resultaron subestimadas, resultado que concuerda con las observaciones de Brown y col. [4] donde este modelo presentó valores consistentemente por debajo de las demás curvas calculadas.

Desde una perspectiva opuesta, el modelo de von Bertalanffy respetó, para las asíntotas, el ordenamiento de los genotipos obtenido al año de edad [40]. Estos datos, complementados con los valores de las tasas de madurez, posibilitaron distinguir diferentes patrones de crecimiento indicando que eSMT y eSS desarrollan, a menor velocidad, un esqueleto más largo sobre el cual deponen rápidamente biomasa, en tanto que β logra mayor peso a menor velocidad y menor longitud más rápidamente.

Mediante el modelo de von Bertalanffy se identificaron distintas dinámicas de crecimiento que tienen correspondencia con estudios efectuados, tanto en animales de laboratorio como en seres humanos. Así, la mayor velocidad para alcanzar el peso adulto de los genotipos eSS y eSMT coincidiría con los resultados obtenidos por Eriksson y col. [17] en niños con rápido crecimiento, que mostraron mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas como obesidad y diabetes.

De igual modo, Fall y col. [19], al analizar una cohorte de niños, comprobaron que los que desarrollaron diabetes en la adultez habían presentado ganancias de peso y del índice de masa corporal aceleradas en la infancia y adolescencia, Dunger y col. [16] encontraron que un veloz aumento de biomasa en la niñez acrecienta el riesgo de resistencia a la insulina. Lammi y col. [30] mostraron que un apresurado crecimiento del índice de masa corporal en la infancia, se asoció con incremento de la misma variable en la adultez, en individuos que desarrollaron tempranamente diabetes tipo 2.

En sentido inverso, en β , la menor tasa de madurez para peso coincidiría con Nasu y col. [42] quienes encontraron que,

crías de ratas diabéticas que evidenciaron retardo en el crecimiento presentaron hiperglucemia en la adultez e igualmente, Barker y col. [1], al estudiar una cohorte de más de 10.000 niños, mostraron que aquellos que posteriormente desarrollaron diabetes tipo 2, habían tenido un lento crecimiento en la infancia.

Resulta interesante mencionar que la diferencia entre el peso y la longitud alcanzados a distintas velocidades en los genotipos estudiados e identificada con la ecuación de von Bertalanffy, indicaría que en estos animales podría haberse modificado el programa biológico de crecimiento, con importantes consecuencias para su funcionamiento homeostático [29]. Sin embargo, Yajnik y col. [56] reportan que un desarrollo apresurado, tanto de la altura como del peso, mostró ser predictivo de resistencia a la insulina y, en igual sentido, de Beer [12] identificaron que un crecimiento acelerado de ambas variables durante los primeros años de vida, es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y enfermedades metabólicas en edades más avanzadas.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

Los modelos empleados (von Bertalanffy y logístico) para describir el crecimiento posdestete, resultaron adecuados en los tres genotipos analizados (eSS, β y eSMT) y para las dos variables medidas (peso y longitud caudal).

Los resultados presentados avalan la importancia de identificar períodos de vulnerabilidad durante el desarrollo para poder contribuir a la planificación de intervenciones tempranas así como efectuar mediciones en diferentes momentos de la etapa de desarrollo para encontrar predictores del síndrome metabólico. Además, señalan el valor de complementar los estudios de crecimiento mediante el empleo y comparación de modelos matemáticos, los cuales tienen claras ventajas sobre evaluaciones puntuales confinadas a edades o períodos de tiempo constantes, dado que este enfoque provee parámetros que pueden describir el crecimiento biológicamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BARKER, D.J.; OSMOND, C.; KAJANTIE, E.; ERIKSSON, J.G. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. **Ann. Hum. Biol.** 36(5):445-458. 2009.
- [2] BERKEY, C. S.; LAIRD, N. M. Non-linear growth curve analysis: estimating the population parameters. **Ann. Hum. Biol.** 13 (2): 111-128. 1986.
- [3] BERLANGA-GARCÍA, M. E.; MOLINA-ALCALÁ, A.; LUQUE MOYA, A.J. Estimación de la curva de crecimiento en vacuno retinto desde el nacimiento hasta el destete. **Arch. Zoot.** 44: 179-192. 1995.

- [4] BROWN, J.E.; FITZHUGH, H.A.; CARTWRIGHT, T.C. A comparison of nonlinear models for describing weight-age relationships in cattle. **J. of Anim. Sci.** 42: 810-818. 1976.
- [5] CALDERARI, S.; FONT, M.T.; GARROCCO, O.; MARTÍNEZ, S.M.; MORINI, J.C.; PUCHE, R.; TARRÉS, M.C. The inbred IIM/Fm stock. **Rat News Let.** 25: 28-29. 1991.
- [6] CALDERARI, S.A.; MARTÍNEZ, S.M.; TARRÉS, M.C.; PICENA, J.C., RABASA, S.L. Modelos hereditarios de diabetes y obesidad humanas en líneas endocriadas de ratas vinculadas por ascendencia. **Mendeliana** 11: 47-55. 1995.
- [7] CALDERARI, S.; GAYOL, M.C.; LABOURDETTE, V.; TORRIGGINO, A. Energy balance through age-related diurnal body weight variations in genetic obese and nonobese rats. **Growth Dev. Aging** 61: 69-77. 1997.
- [8] CAMPOLLO, R, O. Modelos matemáticos en medicina y biología. Bases teóricas y fundamentos. **Rev. Inv. Clin.** 46: 307-321. 1994.
- [9] CASTRO, G.; VALBUENA, E.; SÁNCHEZ, E.; BRÍÑEZ, W.; VERA, H.; LEAL, M. Comparación de modelos sigmoidales aplicados al crecimiento de *Lactococcus lactis* subsp: lactis. **Rev. Cientif. FCV-LUZ XVIII** (5): 582-588. 2008.
- [10] CASTRO-FEIJOO, L.; POMBO, M. Diagnóstico del retraso del crecimiento. **Endocrinol. Nutr.** 50(6): 216-236. 2003.
- [11] CELLARIO, C.; FENAUX, L. *Paracentrotus lividus* (Lamarck) in culture (Larval and benthic phases): parameters of growth observed during two years following metamorphosis. **Aquacult.** 84: 173-188. 1990.
- [12] DE BEER, M.; VAN EIJSDEN, M.; VRIJKOTTE, T.G.; GEMKE, R. Early growth patterns and cardiometabolic function at the age of 5 in a multiethnic birth cohort: the ABCD study. **BMC Pediatrics** 9:23. 2009. En línea: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/9/23>. 27/04/ 2010.
- [13] DE LA PEÑA, R. Ensayos alternativos a la experimentación animal. **Anim. Exper.** 2: 30-38. 1997.
- [14] DI MASSO, R.J.; SILVA, P.S.; FONT, M.T. Asymptotic weight and maturing rate in mice selected for body conformation. **Genet. Mol. Biol.** 23 (2): 335- 340. 2000.
- [15] DOTTAVIO, A.M.; CANET, Z.E.; FALETTI, C.; PERALTA, L.; FONT, M.T.; DI MASSO, R.J. Peso corporal y peso del huevo en híbridos experimentales de gallinas ponedoras con diferente genotipo paterno. Análisis multivariado. **J. of Basic & Appl. Genet.** 15 (2): 55-61. 2003.
- [16] DUNGER, D.B.; SALGIN, B.; ONG, K.K. Early nutrition and later health early developmental pathways of obesity and diabetes risk. **Proc. Nutr. Soc.** 66 (3):451-457. 2007.
- [17] ERIKSSON, J. G.; FORSEN, T.; TUOMILEHTO, J.; WINTER, P. D.; OSMOND, C.; BARKER, D. J. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. **Br. Med. J.** 318: 427-431. 1999.
- [18] FABENS, A. J. Properties and fitting of the von Bertalanffy growth curve. **Growth** 29: 265-289. 1965.
- [19] FALL, C.H.; SACHDEV, H.S.; OSMOND, C.; LAKSHMY, R.; BISWAS, S.D.; PRABHAKARAN, D.; TANDON, N.; RAMJI, S.; REDDY, K.S.; BARKER, D.J.; BHARGAVA, S.K. New Delhi Birth Cohort. Adult metabolic syndrome and impaired glucose tolerance are associated with different patterns of BMI gain during infancy: Data from the New Delhi Birth Cohort. **Diabetes Care** 31(12):2349-2356. 2008.
- [20] FITZHUGH, H.A. Analysis of growth curves and strategies for altering their shape. **J. Anim. Sci.** 42: 1036-1051. 1976.
- [21] GABRIEL, K.R. A procedure for testing the homogeneity of all sets of means in analysis of variance. **Biometr.** 20 (3): 459-477. 1964.
- [22] GAGLIARDINO, J. J. An overview of Argentine contributions to diabetes research in the decade of the 1990s (review article). **Diabetes Metab. Res. Rev.** 16: 143-160. 2000.
- [23] GALL, G.A.E.; KYLE, W.H. Growth of the laboratory mouse. **Theor. Appl. Genet.** 38: 304-308. 1968.
- [24] GARCÍA, M. C.; COL, A. Ajuste de una curva de crecimiento utilizando la función de Gompertz. **FABICIB. Rev. de la Fac. de Bioq. y Cien. Biol. UNL.** 9:121-130. 2005.
- [25] GARDNER, D.S.; HOSKING, J.; METCALF, B.S.; JEFFERY, A.N.; VOSS, L.D.; WILKIN, T.J. Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: a longitudinal study (EarlyBird 36). **Pediatr.** 123 (1):67-73. 2009.
- [26] GROSJEAN, P.; SPIRLET, C.; JANGOUX, M. Experimental study of growth in the echinoid *Paracentrotus lividus* (Lamarck, 1816) (Echinodermata). **J. of Experim. Marine Biol. and Ecol.** 201:173-184. 1996.
- [27] HERNÁNDEZ, R, M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M (Ed). **Tratado de Endocrinología Pediátrica**. McGraw-Hill Interamericana, Madrid. 244-274 pp. 2002.
- [28] INFANTE, J.F.; SIFONTES, S.; SIERRA, G.; CAMPA, C.; FARIÑAS, M.; OLIVA, R.; PÉREZ, V.; ACOSTA, A.; SARMIENTO, M.E.; GUTIERREZ, M.; CARO, E.; CÁDIZ, A.; BALBOA, J.; GONZÁLEZ, P.; NÚÑEZ, J.F.; RI-

- VERÓN, L.; GONZÁLEZ, M.; MUÑOZ, E.; GARCÍA, L.; TORRES, V.; CABRERA, O.; PÉREZ, O. Los biomodelos aplicados al desarrollo de vacunas y sueros en el Instituto Finlay. **Anim. Exper.** 3: 30-39, 1998.
- [29] KOOPS, W.J.; Grossman M: Multiphasic analysis of growth curves for progeny of a somatotropin transgenic male mouse. **Growth Dev. Aging** 55: 193-202. 1991.
- [30] LAMMI, N.; MOLTCHANOVA, E.; BLOMSTEDT, P.A.; TUOMILEHTO, J.; ERIKSSON, J.G.; KARVONEN, M. Childhood BMI trajectories and the risk of developing young adult-onset diabetes. **Diabetol.** 52(3): 408-414. 2009.
- [31] LEAMY, L.; BRADLEY, D. Growth curve and morphometric variables in rats: are they related? **Growth** 51: 271-285. 1987.
- [32] LÓPEZ DE TORRE, G.; CANDOTTI, J.; REVERTER, A.; BELLIDO, M.; VASCO, P.; GARCÍA, L.; BRINKS, J. Effects of growth curve parameters on cow efficiency. **J. Anim. Sci.** 70: 2668-2672. 1992.
- [33] MALEK, F.A; MÖRITZ, K.U.; FANGHÄNEL, J. Effects of prenatal procarbazine administration on intrauterine development in rats. **Ann. Anat.** 185 (2): 117-119. 2003.
- [34] MARQUARDT, D.W. An algorithm for least-squares estimation of non linear parameters. **J. Soc. Industr. Appl. Math.** 11: 431-441. 1963.
- [35] MARTÍNEZ, S.M.; TARRÉS, M.C; PICENA, J.C.; MONTENEGRO, S.M.; GAGLIARDINO, J.J.; GÓMEZ D, C.L.; D'OTTAVIO, A.E.; NAVES, A.; RABASA, S.L. eSS rat, an animal model for the study of spontaneous noninsulin-dependent diabetes. En: Shafrir E (Ed). **Lessons from animal diabetes IV.** London; Smith-Gordon, 75-90 pp. 1993.
- [36] MILTON, J.S. Procesos para k-muestras. En: **Estadística para Biología y Ciencias de la Salud.** 3ª Ed. Mc Graw- Hill /Interamericana. Madrid. Pp 327-341, 2004.
- [37] MONTEIRO, L.S.; FALCONER, D.S. Compensatory growth and sexual maturity in mice. **Anim. Prod.** 8: 179-182. 1966.
- [38] MONTENEGRO, S.; TARRÉS, M.C.; PICENA, J.C.; FIGUEROA, N.; MARTÍNEZ, S.M. Modelos animales en la investigación biomédica. Las ratas eSS y eSMT: líneas espontáneamente diabéticas de la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario. **Rev. Méd. Rosario** 69:12. 2003.
- [39] MONTENEGRO, S.M.; TARRÉS, M.C.; PICENA, J.C.; MARTÍNEZ, S.M. Conducta alimentaria y perfil glucémico en dos modelos murinos de diabetes genética: eSS y eSMT. **Bioméd** 25: 441-450. 2005.
- [40] MONTENEGRO, S.M.; TARRÉS, M.C.; GAYOL, M. C.; PICENA, J.C.; MARTÍNEZ, S.M. Modelización del crecimiento postdestete en tres líneas de ratas con diabetes hereditaria generadas en la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR. **Rev. Fcmedic. UNR.** 22(1): 26-36. 2007.
- [41] MOSCOLONI, N.; MONTENEGRO, S.M.; NAVONE, H.D.; PICENA, J.C.; MARTÍNEZ, S.M.; TARRÉS, M.C. Identificación de fases de la diabetes espontánea de un biomodelo murino mediante análisis multidimensional de datos. **Rev. de Matem. Teoría y Aplic.** 12 (1-2): 73-88. 2005.
- [42] NASU, R.; SEKI, K.; NARA, M.; MURAKAMI, M.; KOHAMA, T. Effect of a High-fat Diet on Diabetic Mother Rats and Their Offspring through Three Generations. **Endocr. J.** 54(4): 563-569. 2007.
- [43] NAYA, I. Meta-análisis estadístico de los patrones de crecimiento del erizo *Paracentrotus lividus* (Lamarck, 1816). Universidad de la Coruña, Galicia, España, 2007. En línea: <http://www.recursosmarinos.net/documents/10.05.2010>.
- [44] NOGUERA, R.R.; PEREIRA, R.L.; SOLARTE, C.E. Comparación de modelos no lineales para describir curvas de crecimiento en cuyes (*Cavia porcellus*) desde el nacimiento hasta la edad de sacrificio. **Livestock Research for Rural Development.** Vol 20, 79, 2008. En línea: <http://www.lrrd.org/lrrd20/5/nogu20079.htm>. 29.04.2010.
- [45] NOGUERA, R.R.; SALIBA, E.O.; MAURICIO, R.M. Comparación de modelos matemáticos para estimar los parámetros de degradación obtenidos a través de la técnica de producción de gas. **Livestock Research for Rural Development.** Volume 16, Article #86. 2004. En línea: <http://www.lrrd.org/lrrd16/11/nogu16086.htm>. 28.04.2010.
- [46] PEÑA-SÁNCHEZ DE R.D; ARNÁIZ-TOVAR, G. Criterios de selección de modelos ARIMA. **Trabajos de Estadística e Investig. Operat.** 32 (1): 70-93. 1981
- [47] PICENA, J.C.; MONTENEGRO, S.M.; TARRÉS, M.C.; MARTÍNEZ, S.M. Modificaciones dinámicas en los islotes de Langerhans de dos líneas de ratas espontáneamente diabéticas: eSS y eSMT. **Med.** (Buenos Aires) 67:331-340. 2007.
- [48] QUIRINO, C.; BERGMANN, J.; VALE, V.; ANDRADE, V.; PEREIRA, J. Evaluation of four mathematical functions to describe scrotal circumference maturation in Nellore bulls. **Theriogenol.** 52 (1): 25-34. 1999.
- [49] REBATO, E.; ROSIQUE, J. Aplicación de modelos matemáticos a las curvas de crecimiento de escolares vizcaínos: un estudio comparativo. **Cuader. de Antropol-Etnogr.** 11: 225-240. 1994.
- [50] RICHARDS, F.J. A flexible growth functions for empirical use. **J. Exp. Bot.** 10: 290-300. 1959.

- [51] ROCCHETTA, G.; VANELLI, M. L.; PANCALDI, C. Body weight and growth rate in laboratory lines of *Poecilia reticulata* reared on two different diets. **Theor. Appl. Genet.** 69:241-245. 1985.
- [52] SALONEN, M.K.; KAJANTIE, E.; OSMOND, C.; FORSÉN, T.; YLIHÄRSILÄ, H.; PAILE H, M.; BARKER, D.J.; ERIKSSON, J.G. Childhood growth and future risk of the metabolic syndrome in normal-weight men and women. **Diabetes. Metab.** 35(2): 143-150. 2009.
- [53] TARRÉS, M.C.; MARTÍNEZ, S.M.; MONTENEGRO, S.M.; PICENA, J.C.; LLORENS, A.; NAVES, A. The eSS rat: A model of non- insulin- dependent human diabetes. **Am. J. Pathol.** 141: 761-763. 1992.
- [54] TARRÉS, M.C.; MONTENEGRO, S.M.; MARTÍNEZ, S.M.; PICENA, J.C.; TONIOLO, F.; FIGUEROA, N.S.; NAVES, A. The eSMT rat: a murine model of type 2 human diabetes. **Rev. de Cien.** (España) 40: 23-24. 1999.
- [55] UEDA, H.; LKEGAMI, H.; YAMATO, E.; FU, J.; FUKUDA, M.; SHEN, G.; KAWAGUCHI, Y.; TAKEKAWA, K.; FUJIOKA, Y.; FUJISAWA, T.; NAKAGAWA, Y.; HAMADA, Y.; SHIBATA, M.; OGIHARA, T. The NSY mouse: a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity. **Diabetol.** 38:503-508. 1995.
- [56] YAINIK, C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. **Proc. Nutr. Soc.** 59 (2): 257-265. 2000.