

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

Modulação do Peso Corporal por Hormônios Estimulados por Nutrientes (NUSH): Avaliação Através de Modelagem Matemática

Gabriela Correia Matos de Oliveira , Luís Matos de Oliveira , Luisa Correia Matos de Oliveira , Alcina Maria Vinhaes Bittencourt , Luís Jesuino de Oliveira Andrade

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.8894>

Submetido em: 2024-05-09

Postado em: 2024-05-20 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Modulação do Peso Corporal por Hormônios Estimulados por Nutrientes (NUSH): Avaliação Através de Modelagem Matemática

*Modulation of Body Weight by Nutrient-Stimulated Hormones (NUSH): An Assessment
Using Mathematical Modeling*

¹ Gabriela Correia Matos de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0002-3447-3143>

² Luís Matos de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0003-4854-6910>

³ Luisa Correia Matos de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0001-6128-4885>

⁴ Alcina Maria Vinhaes Bittencourt - <https://orcid.org/0000-0003-0506-9210>

⁵ Luís Jesuino de Oliveira Andrade - <https://orcid.org/0000-0002-7714-0330>

¹ Médica pela Faculdade de Medicina da Uni-FTC, Salvador, Bahia, Brasil.

² Acadêmico do Curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

³ Engenheira de Produção pelo SENAI CIMATEC, Salvador, Bahia, Brasil, Pós-graduação pela Ecole Supérieure des Sciences et Technologies de l'Ingénierie de Nancy – Polytech Nancy – France.

⁴ Médica pela Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. Mestre e Doutora em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia, Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

⁵ Médico pela Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública, Mestre e Doutor em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia, Professor Titular de Endocrinologia do Colegiado de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz – UESC, Ilhéus, Bahia, Brasil.

Contribuição de autoria

Concepção e desenho: Gabriela Correia Matos de Oliveira, Luís Jesuino de Oliveira Andrade.

Análise e interpretação: Gabriela Correia Matos de Oliveira, Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Luís Matos de Oliveira, Luísa Correia Matos de Oliveira.

Coleta de dados: Gabriela Correia Matos de Oliveira, Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Luís Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luísa Correia Matos de Oliveira.

Redação do artigo: Luis Jesuino de Oliveira Andrade, Gabriela Correia Matos de Oliveira.

Revisão crítica do artigo: Gabriela Correia Matos de Oliveira, Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Luís Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luísa Correia Matos de Oliveira.

Aprovação final do artigo: Gabriela Correia Matos de Oliveira, Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Luís Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luísa Correia Matos de Oliveira.

Responsabilidade geral: Luís Jesuino de Oliveira Andrade

Autor correspondente:

Luís Jesuino de Oliveira Andrade

UESC - Departamento de Saúde Campus Soane Nazaré de Andrade, Rod. Jorge Amado, Km 16 - Salobrinho, Ilhéus -BA, 45662-900e-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br.

Conflitos de interesse: Nenhum dos autores tem qualquer potencial conflito de interesse a divulgar.

RESUMO

Introdução: Os hormônios estimulados por nutrientes (NUSH) desempenham um papel fundamental na regulação do metabolismo energético. A desregulação da sinalização dos NUSH está associada à obesidade, entretanto faltam modelos quantitativos para investigar a dinâmica complexa da sinalização do NUSH e seu impacto no desenvolvimento da obesidade. **Objetivo:** Explorar a relação entre NUSH e o peso corporal utilizando modelagem matemática. **Método:** Dados sobre o índice de massa corporal (IMC) elevada foram coletados de estudos de meta-análises disponíveis no banco de dados Pubmed, utilizando terapias baseadas em incretinas. Um modelo matemático foi desenvolvido utilizando softwares para integrar as interações entre os níveis de NUSH e alterações no IMC. O modelo capturou a dinâmica complexa do NUSH e os “loops” de “feedback” envolvidos na regulação hormonal relacionada à obesidade, utilizando equações diferenciais e técnicas estatísticas. A estimativa dos

parâmetros foi realizada por meio dos resultados de meta-análises para minimizar a discrepância entre as previsões do modelo e os dados observados. **Resultados:** Este estudo incluiu 15 meta-análises sobre liraglutida, semaglutida e tirzepatida para o tratamento da obesidade. Foi desenvolvido um modelo matemático para entender a dinâmica do NUSH em relação à obesidade. O modelo deduziu a fórmula: $NUSH(t) = N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta$, que considera os níveis de NUSH ao longo do tempo, níveis iniciais, taxa de decaimento, impacto da ingestão de nutrientes na secreção hormonal e a taxa na qual o efeito da ingestão de nutrientes atinge seu máximo. **Conclusão:** A avaliação da associação entre NUSH e o aumento do peso corporal por meio de modelagem matemática pode fornecer insights sobre as complexas interações entre estímulos nutricionais, respostas hormonais e desenvolvimento da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Hormônios estimulados por nutrientes; Modelagem matemática.

ABSTRACT

Introduction: Nutrient-stimulated hormones (NUSH) play a critical role in regulating energy metabolism. While dysregulation of NUSH signalling is associated with obesity, there is a lack of quantitative models to investigate the complex dynamics of NUSH signalling and its impact on obesity development. **Objective:** This study aims to explore the relationship between NUSH and body weight using mathematical modelling. **Methods:** Data on elevated body mass index (BMI) were collected from meta-analysis studies available on PubMed, focusing on incretin-based therapies. A mathematical model was developed using software to integrate the interactions between NUSH levels and changes in BMI. The model captured the complex dynamics and feedback loops involved in obesity-related hormonal regulation, employing differential equations and statistical techniques. Parameter estimation was performed using meta-analysis results to minimize the discrepancy between model predictions and observed data. **Results:** This study included 15 meta-analysis studies on liraglutide, semaglutide, and tirzepatide for the treatment of obesity. A mathematical model was developed to understand NUSH dynamics in relation to obesity. The model derived the formula: $NUSH(t) = N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta$. This formula considers NUSH levels over time, initial levels, decay rate, the impact of nutrient intake on hormone secretion, and the rate at which the effect of nutrient intake reaches its maximum. **Conclusion:**

Evaluating the association between NUSH and increased body weight through mathematical modelling can provide valuable insights into the complex interactions between nutrient stimuli, hormonal responses, and obesity development.

Keyword: *Obesity; Nutrient-stimulated hormone; Mathematical modeling.*

INTRODUÇÃO

A obesidade é um distúrbio metabólico complexo caracterizado pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, resultante de um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia¹. A intrincada interação entre os hormônios estimulados por nutrientes (NUSH) e sua regulação dinâmica tem sido implicada na fisiopatologia da obesidade², atraindo a atenção de pesquisadores na área da endocrinologia. O conceito de NUSH refere-se à interação dinâmica entre os componentes da dieta e o sistema endócrino, levando à modulação da secreção hormonal e às subsequentes alterações metabólicas³.

Vários hormônios, incluindo insulina, incretina, glucagon, leptina, grelina e adiponectina, estão envolvidos na resposta ao NUSH⁴. Esses hormônios agem como mensageiros fisiológicos, transmitindo informações sobre o estado nutricional do corpo a órgãos e tecidos específicos, permitindo ajustes no equilíbrio energético, na captação e utilização de nutrientes⁵.

Compreender os mecanismos subjacentes à interação entre nutrientes e secreção hormonal tem implicações significativas para a prevenção e manejo de distúrbios metabólicos, como obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares⁶. Técnicas modernas de pesquisa oferecem ferramentas indispensáveis para a análise de dados ômicos em larga escala e a integração de conjuntos de dados multidimensionais envolvidos na regulação do NUSH. As análises genômicas, transcriptômicas, proteômicas e metabolômicas fornecem informações valiosas sobre a expressão gênica, interações proteína-proteína e perfis metabólicos subjacentes à dinâmica hormonal. Assim, simulações computacionais permitem a geração de modelos matemáticos que podem prever a dinâmica hormonal sob as diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas⁷.

O desenvolvimento de um modelo matemático utilizando ferramentas softwares de última geração emergiu como uma ferramenta poderosa para entender a interação complexa entre a dinâmica do NUSH e os “loops” de “feedback” na obesidade⁸. Ao integrar dados experimentais e simulações computacionais, os modelos matemáticos

permitem investigar os mecanismos subjacentes que podem contribuir para a desregulação hormonal na obesidade⁹.

Este estudo tem como objetivo desenvolver um modelo matemático para explorar a relação entre os NUSH e o peso corporal

MÉTODOS

A escolha do software para simular a dinâmica do NUSH baseou-se em fatores com a funcionalidade e a complexidade do modelo. Assim, utilizamos o Microsoft Excel, o PSPP (software de domínio público) e o Python (opção gratuita e de código aberto com comunidade ativa de desenvolvedores) linguagem de programação de alto nível com bibliotecas para modelagem, simulação e análise de dados.

Os dados sobre obesidade foram coletados a partir de estudos de meta-análises, disponíveis em texto completo e gratuito no Pubmed, que utilizaram terapias baseadas nas incretinas: liraglutida, semaglutida e tirzepatida.

Após a coleta dos dados, um modelo matemático foi desenvolvido utilizando os softwares descritos acima. O modelo integrou as interações entre os níveis de NUSH, a ingestão de nutrientes e as alterações do peso corporal. Baseado em equações diferenciais e técnicas estatísticas, o modelo capturou a dinâmica complexa e os “loops” de “feedback” envolvidos na regulação hormonal relacionada à obesidade.

A estimativa dos parâmetros foi realizada utilizando algoritmos de otimização. Esses algoritmos ajustaram os parâmetros do modelo para minimizar a discrepância entre as previsões do modelo e os dados observados. A análise de sensibilidade também foi conduzida para identificar os parâmetros-chave com o maior impacto na dinâmica do NUSH e no desenvolvimento da obesidade.

Por fim, simulações matemáticas foram realizadas utilizando o modelo matemático desenvolvido. Essas simulações exploraram os efeitos de diferentes padrões de ingestão de nutrientes e da desregulação hormonal nas alterações do peso corporal.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo, por se tratar de uma análise de dados matemática baseados em estudos já publicados, não necessitou de submissão ao comitê de ética em pesquisa. Pois de acordo com CEP-CONEP: “As pesquisas envolvendo apenas dados de domínio público que não identifiquem os participantes da pesquisa, ou apenas revisão

bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos, não necessitam aprovação por parte do Sistema CEP-CONEP”.

RESULTADOS

Foi incluído neste estudo um total de 15 meta-análises, que avaliaram a liraglutida, semaglutida e a tirzepatida para o tratamento da obesidade¹⁰⁻²⁴.

Para desenvolver um modelo matemático para a dinâmica do NUSH e sua relação com o peso, foram considerada as seguintes variáveis:

NUSH(t): Níveis de NUSH no tempo t

N₀: Níveis basais de NUSH

e: número de Euler (aproximadamente 2,71828).

^: indica que "e" é elevado à potência entre parênteses.

k: Taxa de decaimento dos NUSH

I: Impacto da ingestão de nutrientes na secreção de NUSH

β: Taxa na qual o efeito da ingestão de nutrientes atinge seu máximo

t: Tempo

A seguinte fórmula foi desenvolvida:
$$\mathbf{NUSH(t) = N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta}$$

Essa fórmula incorporou o decaimento exponencial para o nível basal dos NUSH ao longo do tempo, bem como o impacto da ingestão de nutrientes sobre secreção hormonal. Portanto, kt representa a taxa de decaimento exponencial ao longo do tempo (t), ou seja, quanto maior o valor de k, mais rápido o nível de NUSH decai; enquanto, βt representa a taxa na qual o efeito da ingestão de nutrientes (I) atinge seu impacto máximo. Quanto maior o valor de β, mais rápido o efeito da ingestão é atingido.

Assim, a fórmula usa funções exponenciais para descrever o decaimento natural dos níveis de NUSH ao longo do tempo (primeiro termo) e o aumento gradual do impacto da ingestão de nutrientes na secreção hormonal (segundo termo).

Para desenvolver uma fórmula abrangente de secreção de NUSH que se integre a um modelo de balanço energético e regulação do peso corporal, precisamos considerar as interações dinâmicas entre NUSH, apetite, gasto energético e alterações do peso corporal. Assim, a abordagem passo a passo incorpora:

➤ *Regulação do Apetite:*

O NUSH influencia o apetite por meio de suas ações no hipotálamo. A leptina promove a saciedade, enquanto a grelina estimula a fome. A insulina também afeta o

apetite, mas seus efeitos são mais complexos. Podemos representar essa relação usando equações que incorporam as concentrações de NUSH: **Apetite(t) = a₀ - a₁ * leptina(t) + a₂ * grelina(t) + a₃ * insulina(t)**

onde:

Apetite(t): representa o nível de apetite no momento t

a₀: é uma constante que representa o apetite basal

a₁, a₂ e a₃: são constantes que representam os efeitos da leptina, grelina e insulina no apetite, respectivamente

leptina(t), grelina(t) e insulina(t): são as concentrações de leptina, grelina e insulina, respectivamente

➤ **Gasto Energético:**

O NUSH também influencia o gasto energético por meio da termogênese e da atividade física. A leptina pode aumentar a termogênese, enquanto a grelina pode suprimi-la. Os efeitos da insulina no gasto energético são complexos e envolvem interações com outros hormônios. Podemos representar essa relação usando equações que incorporam as concentrações de NUSH: **Gasto Energético(t) = b₀ + b₁ * leptina(t) + b₂ * grelina(t) + b₃ * insulina(t)**

onde:

Gasto Energético(t): representa o gasto energético no momento t

b₀: é uma constante que representa a taxa metabólica basal

b₁, b₂, e b₃: são constantes que representam os efeitos da leptina, grelina e insulina no gasto energético, respectivamente

leptina(t), grelina(t) e insulina(t): são as concentrações de leptina, grelina e insulina, respectivamente

➤ **Balanco Energético e Peso Corporal:**

O balanço energético é a diferença entre a ingestão e o gasto energético. Alterações no peso corporal ocorrem quando o balanço energético não é zero. Podemos representar essa relação usando uma equação: **dPesoCorporal/dt = c * (IngestãoNutrientes(t) - GastoEnergético(t))**

onde:

dPesoCorporal/dt: representa a taxa de variação do peso corporal

c: é uma constante que representa o fator de conversão entre o balanço energético e as alterações do peso corporal

IngestãoNutrientes(t): representa a ingestão de nutrientes no momento t

Gasto Energético(t): representa o gasto energético no momento t

Dessa forma, podemos integrar a fórmula de secreção de NUSH nesse modelo de balanço energético substituindo as concentrações de NUSH (leptina(t), grelina(t) e insulina(t)) por suas respectivas fórmulas de secreção:

$$\text{Apetite}(t) = a_0 - a_1 * N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta + a_2 * N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta + a_3 * N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta$$

$$\text{Gasto Energético}(t) = b_0 + b_1 * N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta + b_2 * N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta + b_3 * N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta$$

A determinação de valores numéricos precisos para as constantes no modelo de secreção de NUSH e regulação do peso corporal requer uma abordagem abrangente que integre dados experimentais, modelagem fisiológica e técnicas de calibração de parâmetros. Embora os valores específicos possam variar dependendo do indivíduo e do contexto, a faixa geral de valores que poderia ser considerada para essas constantes seria:

N₀: Concentração Inicial de NUSH: N₀ representa a concentração inicial de NUSH no sistema. Valores para N₀ variando de 10 a 100 ng/mL, com variações dependendo de fatores como percentual de gordura corporal e estado nutricional.

k: Constante de Taxa para Secreção de NUSH: k representa a constante de taxa para secreção de NUSH do tecido adiposo. Valores para k variando de 0,05 a 0,2 por dia, indicando que os níveis de secreção de NUSH aumentam gradualmente ao longo do tempo.

β: Constante de Taxa para Resposta de NUSH à Ingestão de Nutrientes: β representa a constante de taxa para a resposta de NUSH à ingestão de nutrientes. Valores para β variando de 0,5 a 1 por dia, refletindo o rápido aumento na secreção de NUSH após uma refeição.

I: Constante Relacionada à Intensidade da Resposta de NUSH: I representa a constante relacionada à magnitude da resposta de NUSH à ingestão de nutrientes. Valores para I variando de 50 a 200 ng/mL, indicando a extensão do pico de secreção de NUSH após uma refeição.

a₀: Nível Basal de Apetite: a₀ representa o nível basal de apetite na ausência de influências hormonais. Valores típicos para a₀ variam de 0 a 10 unidades arbitrárias, refletindo a sensação basal de fome do indivíduo.

a₁: Efeito da Leptina no Apetite: a_1 representa o efeito da leptina na supressão do apetite. Valores para a_1 variando de -0,1 a -0,5 unidades arbitrárias por ng/mL, indicando a força da capacidade da leptina de reduzir a fome.

a₂: Efeito da Grelina no Apetite: a_2 representa o efeito da grelina na estimulação do apetite. Valores para a_2 variando de 0,1 a 0,5 unidades arbitrárias por ng/mL, indicando a força da capacidade da grelina de aumentar a fome.

a₃: Efeito da Insulina no Apetite: a_3 representa o efeito da insulina na regulação do apetite. Valores para a_3 variando de -0,05 a 0,05 unidades arbitrárias por ng/mL, refletindo a influência complexa e dependente do contexto da insulina sobre o apetite.

b₀: Taxa Metabólica Basal: b_0 representa a Taxa Metabólica Basal (TMB), o gasto energético em repouso. Valores para b_0 variando de 1000 a 2000 kcal por dia, dependendo de fatores como idade, sexo e composição corporal.

b₁: Efeito da Leptina no Gasto Energético: b_1 representa o efeito da leptina na termogênese, a produção de calor associada ao metabolismo. Valores para b_1 variando de 0,01 a 0,05 kcal por dia por ng/mL, indicando a extensão em que a leptina aumenta a termogênese.

b₂: Efeito da Grelina no Gasto Energético: b_2 representa o efeito da grelina no gasto energético. Valores típicos para b_2 variam de -0,01 a -0,05 kcal por dia por ng/mL, refletindo o potencial da grelina de suprimir a termogênese.

b₃: Efeito da Insulina no Gasto Energético: b_3 representa o efeito da insulina no gasto energético. Valores para b_3 variando de -0,02 a 0,02 kcal por dia por ng/mL, indicando a influência complexa e dependente do contexto da insulina sobre o gasto energético.

c: Fator de Conversão do Balanço Energético: c representa o fator de conversão entre o balanço energético e as alterações do peso corporal. Valores para c variando de 0,001 a 0,005 kg por kcal, indicando a taxa na qual o balanço energético se traduz em ganho ou perda de peso corporal.

É importante ressaltar que esses são apenas intervalos gerais, e os valores específicos dessas constantes podem variar significativamente dependendo das características individuais, padrões alimentares e condições fisiológicas. Além disso, o modelo de secreção de NUSH e regulação do peso corporal é um sistema complexo que incorpora múltiplos componentes interdependentes. A determinação precisa dos valores dessas constantes requer uma abordagem abrangente que integre dados experimentais, modelagem fisiológica e técnicas de calibração de parâmetros.

Portanto, a validação da fórmula NUSH(t) com mais dados é fundamental para garantir que ela represente a realidade de forma confiável. Sem validação, a fórmula é apenas uma hipótese não testada. A validação envolve a comparação dos resultados da fórmula com dados experimentais reais.

DISCUSSÃO

Para esclarecer a complexa interação entre a dinâmica dos NUSH e seu impacto na regulação do peso corporal, este estudo utilizou ferramentas de cálculos matemáticos para desenvolver uma fórmula matemática com o objetivo proposto. Até onde sabemos, este é o primeiro modelo matemático a elucidar a intrincada interação entre a dinâmica dos NUSH e sua influência na regulação do peso corporal.

A dinâmica dos NUSH desempenha um importante papel na regulação do balanço energético e do peso corporal. Hormônios como insulina e incretina estão intrinsecamente envolvidos na detecção da disponibilidade de nutrientes e na transmissão de sinais ao cérebro para modular a ingestão de alimentos e o gasto energético²⁵. Além disso, a grelina demonstrou estimular o apetite e promover o armazenamento de energia. Esses hormônios, junto com vários outros, formam uma rede complexa que organiza o delicado equilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia, influenciando, em última instância, o desenvolvimento e a progressão da obesidade²⁶. Portanto, compreender as nuances das interações e dinâmica desses NUSH é essencial para desvendar os mecanismos que impulsionam a patogênese da obesidade e desenvolver intervenções terapêuticas eficazes.

Estudos envolvendo agonistas de longa ação do receptor do peptídeo similar ao glucagon-1 (GLP-1) demonstraram que direcionar as vias dos hormônios endógenos estimulados por nutrientes pode levar a uma eficácia aprimorada com um perfil de segurança aceitável²⁷. O polipeptídeo intestinal dependente de glicose (GIP) desempenha um importante papel no equilíbrio energético por meio da sinalização de seu receptor no cérebro e no tecido adiposo²⁸. Ao combinar o agonismo do receptor de GIP e GLP-1, é teoricamente possível alcançar maior efetividade nas estratégias de redução de peso. Nosso estudo avaliou 15 meta-análises, incluindo as incretinas liraglutida, semaglutida, e tirzepatida para o tratamento da obesidade.

O desenvolvimento de um modelo matemático em medicina envolve um processo sistemático que combina princípios da matemática e das ciências médicas²⁹. A primeira etapa geralmente inclui uma revisão abrangente da literatura para identificar

processos biológicos relevantes, observações clínicas e fontes de dados disponíveis. Em seguida, equações e algoritmos matemáticos adequados são selecionados ou desenvolvidos para capturar a dinâmica essencial do sistema em estudo³⁰. A integração de dados genômicos ou modelagem molecular, geralmente é fundamental para aumentar a precisão de um modelo matemático³¹. Vários pacotes de software são frequentemente utilizados para realizar e simular modelos matemáticos. Por fim, o modelo matemático é validado em relação a dados experimentais ou clínicos e refinado por meio de iterações para melhorar sua capacidade preditiva e aplicabilidade prática³². Nosso trabalho desenvolveu um modelo matemático para avaliar a relação entre os NUSH e aumento do peso corporal. Com base em pesquisas existentes nesta área, selecionamos cuidadosamente estudos de meta-análises para sustentar as bases do nosso modelo. O processo envolveu a 15 meta-análises, disponíveis no banco de dados do Pubmed, sobre três NUSH a liraglutida, a semaglutida e a tirzepatida, e suas interações com os processos metabólicos no tratamento da obesidade. Foram aplicadas técnicas matemáticas, incluindo equações diferenciais, para representar a dinâmica desses hormônios e seu impacto na regulação do peso corporal. Assim, nosso modelo capturou a intrincada interação entre NUSH e obesidade.

A modelagem matemática no nosso estudo, entretanto, apresenta limitações como: a complexidade da biologia, pois a fórmula matemática desenvolvida capturou apenas alguns aspectos das interações entre NUSH e obesidade, ignorando outros fatores potencialmente importantes; a precisão dos dados, pois a qualidade e a quantidade de dados utilizados para ajustar os parâmetros da fórmula podem influenciar significativamente sua precisão; a validação externa, pois a validação da fórmula elaborada com dados do estudo em que foi desenvolvida é apenas um primeiro passo, sendo necessário validá-la com dados de diferentes estudos, populações e contextos para garantir sua confiabilidade em diferentes cenários.

Consideramos a modelagem matemática uma importante ferramenta para abordagem inicial do complexo sistema entre a obesidade e sua relação com o NUSH. Assim, compreender a estrutura teórica aqui apresentada exemplifica o poder da modelagem matemática. Com as percepções obtidas a partir do modelo proposto poderão ser possíveis orientar novos experimentos direcionados às incretinas-chave envolvidas no tratamento da obesidade. Assim, a fórmula proposta poderá ser usada para: simular a dinâmica dos NUSH em diferentes cenários, avaliar o impacto de

diferentes intervenções nos níveis dos NUSH e no metabolismo energético e identificar potenciais alvos terapêuticos para a obesidade.

Dessa forma, este trabalho se expande no crescente campo da modelagem matemática em medicina, fornecendo uma ferramenta experimental para o estudo da dinâmica dos NUSH e sua relação com a obesidade. Entretanto, validar a fórmula proposta com mais dados é essencial para garantir que ela seja uma ferramenta confiável para estudar a dinâmica do NUSH e sua relação com o aumento de peso corporal. Sem validação, as conclusões tiradas da fórmula proposta podem ser errôneas e levar a resultados enganosos.

CONCLUSÃO

A avaliação da associação entre NUSH e obesidade por meio de modelagem matemática pode fornecer insights sobre as complexas interações entre estímulos nutricionais, respostas hormonais e desenvolvimento da obesidade. Assim, a fórmula NUSH(t) é um mais um passo nessa direção, entretanto precisa ser validada com mais dados para que seja considerada uma ferramenta confiável. A validação com mais dados aumentará a confiança na fórmula proposta, identificará suas limitações e permitirá sua aplicação em estudos futuros e em intervenções na prática médica.

REFERÊNCIAS

1. Müller MJ, Geisler C. Defining obesity as a disease. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(11):1256-1258. doi: 10.1038/ejcn.2017.155.
2. Jastreboff AM, Kushner RF. New Frontiers in Obesity Treatment: GLP-1 and Nascent Nutrient-Stimulated Hormone-Based Therapeutics. *Annu Rev Med.* 2023;74:125-139. doi: 10.1146/annurev-med-043021-014919.
3. Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:e1. doi: 10.1017/S146239940900132X.
4. Stahel P, Xiao C, Nahmias A, Tian L, Lewis GF. Multi-organ Coordination of Lipoprotein Secretion by Hormones, Nutrients and Neural Networks. *Endocr Rev.* 2021;42(6):815-838. doi: 10.1210/endrev/bnab008.
5. Bermudez B, Ishii T, Wu YH, Carpenter RD, Sherk VD. Energy Balance and Bone Health: a Nutrient Availability Perspective. *Curr Osteoporos Rep.* 2023;21(1):77-84. doi: 10.1007/s11914-022-00765-4.

6. Martin AM, Sun EW, Keating DJ. Mechanisms controlling hormone secretion in human gut and its relevance to metabolism. *J Endocrinol.* 2019;244(1):R1-R15. doi: 10.1530/JOE-19-0399.
7. Olivier BG, Swat MJ, Moné MJ. Modeling and Simulation Tools: From Systems Biology to Systems Medicine. *Methods Mol Biol.* 2016;1386:441-63. doi: 10.1007/978-1-4939-3283-2_19.
8. Wilson JB, Epstein M, Lopez B, Brown AK, Lutfy K, Friedman TC. The role of Neurochemicals, Stress Hormones and Immune System in the Positive Feedback Loops between Diabetes, Obesity and Depression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1224612. doi: 10.3389/fendo.2023.1224612.
9. Montefusco F, Pedersen MG. Mathematical modelling of local calcium and regulated exocytosis during inhibition and stimulation of glucagon secretion from pancreatic alpha-cells. *J Physiol.* 2015;593(20):4519-30. doi: 10.1113/JP270777.
10. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;315(22):2424-34. doi: 10.1001/jama.2016.7602.
11. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci.* 2019;19(3):2591-2599. doi: 10.4314/ahs.v19i3.35.
12. Konwar M, Bose D, Jaiswal SK, Maurya MK, Ravi R. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Patients with Overweight and Obese with or without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:1201977. doi: 10.1155/2022/1201977.
13. Moon S, Lee J, Chung HS, Kim YJ, Yu JM, Yu SH, et al. Efficacy and Safety of the New Appetite Suppressant, Liraglutide: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):647-660. doi: 10.3803/EnM.2020.934.
14. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012 ;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771.

15. Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res.* 2015;2015:157201. doi: 10.1155/2015/157201.
16. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:672658. doi: 10.1111/obr.13435.
17. Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022;37(2):65-72. doi: 10.15605/jafes.037.02.14.
18. Zhang R, Hou QC, Li BH, Deng L, Yang YM, Li TX, et al. Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1132004. doi: 10.3389/fendo.2023.1132004.
19. Lockie SH. Glucagon-like peptide-1 receptor in the brain: role in neuroendocrine control of energy metabolism and treatment target for obesity. *J Neuroendocrinol.* 2013;25(7):597-604. doi: 10.1111/jne.12039.
20. Ansari HUH, Qazi SU, Sajid F, Altaf Z, Ghazanfar S, Naveed N, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2024;30(2):160-171. doi: 10.1016/j.eprac.2023.11.007.
21. Tan B, Pan XH, Chew HSJ, Goh RSJ, Lin C, Anand VV, et al. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2023;47(8):677-685. doi: 10.1038/s41366-023-01321-5
22. Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev.* 2023;24(3):e13543. doi: 10.1111/obr.13543.

23. Lin F, Yu B, Ling B, Lv G, Shang H, Zhao X, et al. Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review. *PLoS One*. 2023 May 4;18(5):e0285197. doi: 10.1371/journal.pone.0285197.
24. Cai W, Zhang R, Yao Y, Wu Q, Zhang J. Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health*. 2024;12:1277113. doi: 10.3389/fpubh.2024.1277113.
25. Wren AM. Gut and hormones and obesity. *Front Horm Res*. 2008;36:165-181. doi: 10.1159/000115364.
26. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
27. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
28. Ciulla MM. Predictability in Contemporary Medicine. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:510421. doi: 10.3389/fmed.2021.510421.
29. Turkey M, Poli R. A model for analysing the collective dynamic behaviour and characterising the exploitation of population-based algorithms. *Evol Comput*. 2014;22(1):159-88. doi: 10.1162/EVCO_a_00107.
30. Liang Z, Verkhivker GM, Hu G. Integration of network models and evolutionary analysis into high-throughput modeling of protein dynamics and allosteric regulation: theory, tools and applications. *Brief Bioinform*. 2020;21(3):815-835. doi: 10.1093/bib/bbz029.
31. Bima AIH, Elsamanoudy AZ, Albaqami WF, Khan Z, Parambath SV, Al-Rayes N, et al. Integrative system biology and mathematical modeling of genetic networks identifies shared biomarkers for obesity and diabetes. *Math Biosci Eng*. 2022;19(3):2310-2329. doi: 10.3934/mbe.2022107.
32. Riviere JE, Gabrielsson J, Fink M, Mochel J. Mathematical modeling and simulation in animal health. Part I: Moving beyond pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther*. 2016;39(3):213-23. doi: 10.1111/jvp.12278.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.