

Fisiologia Matemática, Biologia Matemática, e Biomatemática: leptina e a busca pelo controle de peso

Fisiología Matemáticas, Biología Matemática y Biomatemática: la leptina y la búsqueda de control de peso

Mathematical Physiology, Mathematical Biology, and Biomathematics: leptin and the weight control mechanisms

Jorge Guerra Pires¹

Resumo

Neste material, discuti-se o exemplar matemático e códigos-fontes do artigo principal. Emprega-se Matlab® and Simulink™ para originar as simulações computacionais. A modelagem é baseado no conceito de Controle Integral-Proporcional (PI) e sistemas dinâmicos. Exclusivamente, leptina é valida-se para simular variações de peso como resultado de condições diversas como resistência à leptina e mudança de dieta. Apesar de que várias simulações são feitas, somente alguns casos considerados interessantes são reproduzidos. Adicionalmente, uma análise de sensibilidade dos parâmetros é realizada como forma de instruir-se do arquétipo.

Descritores: Homeostase, Leptina, Matemática, Simulação por Computador, Peso Corporal.

Resumen

En este artículo se discute el modelo matemático y el código principal del artículo. Hacemos uso de Matlab y Simulink para generar las simulaciones. El modelado se basa en los conceptos de Control Proporcional Integral (PI) y sistemas dinámicos. Sólo se utiliza leptina para simular los cambios de peso como resultado de varias condiciones tales como resistencia a la leptina y el cambio de dieta. A pesar de que se hacen varias simulaciones, sólo unos pocos casos considerados interesantes son reportados. Además, un análisis de sensibilidad de parámetros se realiza con el fin de estudiar el modelo.

Descriptorios. Homeostasis, Leptina, Matemáticas, Simulación por Computadora, Peso Corporal.

Abstract

On this article we thrash out the mathematical model and computer source codes used on the main article. We make use of Matlab® and Simulink™ for running (carrying out) the simulations. The modelling relies on

¹ Department of Information Engineering, Computer Science and Mathematics; Institute of Systems Analysis and Computer Science, Consiglio Nazionale delle Ricerche (IASI-CNR); CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil. Stochastic models in life sciences and medicine, biomathematics. E-mail: jorge.guerrapires@mathmods.eu

Proportional-Integral Control (PI) and dynamical system theory. Just leptin is employed for simulating variations of body weight under several conditions, e.g. leptin resistance and diet adjustments. Notwithstanding several simulations were carried out, just a number of cases are reported, considered interest. Further, an analysis of sensitivity is realized on some parameters of the model expecting to acquire a better idea of the model behaviour.

Key words. Homeostasis, leptin, mathematics, Computer Simulations, Body weight.

1. Introdução²

Para simular as equações de⁽¹⁾, servir-se de Matlab® e Simulink®; ver como potencial referência⁽²⁾ ou consultar a página do MathWorks⁽³⁾; um segundo código que exora exclusivamente Matlab ao mesmo tempo é disponibilizado. Excepcionalmente, Matlab e Simulink são softwares comerciais, ou seja, uma licença deve ser comprada ou adquirida, por exemplo de uma universidade. O autor está trabalhando em uma

² Possivelmente um vídeo sobre o código aqui apresentado será postado em <https://www.youtube.com/user/jorgeguerrabrazi>

biblioteca em Java^(TM), sem previsão de término, que requer somente a Máquina Virtual, que pode ser usando sem valores.

2. Equações

As equações são organizadas em dois grupos: 1) hipótese do ponto fixo; e 2) hipótese do ponto de acomodação. Somente duas equações mudam de uma hipótese para a outra: alimentação (eq.3 e 8) e energia gasta (eq.5 e 9). Isso se explica baseado no fato de que leptina é justaposta para simular a diferença entre as hipóteses, tendo em mente que leptina é responsável por apetite e gasto de energia. É de opinião do autor que caso outros hormônios sejam considerados, ou mesmo, outra formulação seja usada em vez de controle PI na hipótese do ponto fixo, por exemplo, controle ótimo³, ter-se-ia alterações distintas.

2.1 Hipótese do ponto de acomodação

Essencialmente, a hipótese do ponto de acomodação advoga que o controle de peso e metabolismo é função da interação entre o organismo e o meio ambiente, como teor calórico da alimentação em geral ingerida. Leptina é produzida pelo tecido gordurosa, em

³ Ver Pires, JG. Algumas discussões em Biomatemática: biologia matemática, bioengenharia, biologia teórica e Cia. SIMPEP 2015. Submetido.

menores quantidades em outras partes do corpo como estômago, e cai na corrente sanguínea, chega até o cérebro

e influência quimicamente neurônios que controlam fome e metabolismo.

Concentração de leptina no sangue

$$\frac{d(\text{Lep}_{\text{plasma}} \times \text{BloodVolume})}{dt} = \text{FM} \times \text{R}_{\text{syn}} - \text{GFR} \times \text{RenClearance} \times \text{Lep}_{\text{plasma}} \quad \text{Eq.(1)}$$

Onde:

- $\frac{d(\text{Lep}_{\text{plasma}} \times \text{BloodVolume})}{dt}$: derivada da função $\text{Lep}_{\text{plasma}} \times \text{BloodVolume}$;
- $\text{Lep}_{\text{plasma}}$: Concentração de leptina no sangue;
- BloodVolume : volume de sangue, assumido de ser uma função linear do peso corporal;
- FM : massa de células gordurosas, adipócitos;
- R_{syn} : taxa de produção de leptina;
- GFR : Taxa de Filtração Glomerular;
- RenClearance : Depuração plasmática, parâmetro farmacocinético;
- $\text{GFR} \times \text{RenClearance} \times \text{Lep}_{\text{plasma}}$: em farmacocinética, este termo é chamado de taxa de eliminação⁽⁴⁾;

Para o leitor não familiar com esse tipo de equação, ver por exemplo⁽⁵⁾. Essa equação é um balanço de massa: conservação de massa, "o que entra menos o que sai é igual ao que fica."

Foge ao desígnio deste trabalho discutir as limitações da eq.1 e das demais; adicionalmente, infelizmente este ponto não é abordado em⁽¹⁾.

Leptin no cérebro (hipotálamo)

$$\text{Lep}_{\text{brain}} = k_1 \frac{\text{Lep}_{\text{plasma}}}{k_2 + \text{Lep}_{\text{plasma}}} + k_3 \text{Lep}_{\text{plasma}} \quad \text{Eq.(2)}$$

Onde:

- Lep_{brain} : Concentração de leptina no cérebro;

Os demais símbolos são constantes, dadas em⁽¹⁾.

Alimentação

$$FoodIntake = k_4 \left(1 - \frac{Lep_{brain}}{k_5 + Lep_{brain}} \right) \quad Eq.(3)$$

As constantes são dadas em⁽¹⁾. Essa função é máxima quando leptina no cérebro (Lep_{brain}) for zero e mínima quando Lep_{brain} tende a infinito; ou

seja, aumenta. Isso pode ser usado para simular resistência em "ver" a leptina, algo que ocorre em muitas pessoas obesas, conhecido como *leptin resistance*.

Entrada de Energia

$$E_{in} = \rho_{food} FoodIntake \quad Eq.(4)$$

Onde: ρ_{food} mede o teor calórico da alimentação.⁽¹⁾ usa ρ_{food} para simular mudanças em hábitos alimentares, dieta induzida.

Energia usada

$$E_{out} = k_6 BM \left(1 + k_7 \frac{Lep_{brain}}{k_8 + Lep_{brain}} \right) \quad Eq.(5)$$

Onde: BM é a massa corporal. Note que⁽¹⁾ usa massa corporal na mesma conotação de peso corporal. O restante

são constantes especificadas em⁽¹⁾. Para os casos em que leptina não é produzida, por exemplo devido a

ausência do genes responsável pela produção, chamados de *knockout*, tem-se uma relação linear entre peso e gasto

de energia; o gráfico da razão entre energia gasta e massa corporal é uma linha horizontal.

Balanco de energia (*gordura acumulada*)

$$\frac{dE(t)}{dt} = E_{in} - E_{out} \quad \text{Eq.(6)}$$

Essa equação é chamada de conservação de energia.

Massa (peso) corporal

$$BM = FM + FFM \quad \text{Eq.(7)}$$

Onde: *FM* - massa gordurosa; *FFM* - massa livre de gordura. ⁽¹⁾considera *FFM* como uma constante, sendo assim, temos um sistema no qual a massa muscular não aumentar, somente gordura.

metabolismo é função de um ponto de referência. Nenhum experimento até o momento pode localizar este ponto no cérebro, ou mesmo outra parte do corpo, sendo somente teoria (abstração). Para a hipótese do ponto fixo, somente duas equações devem ser substituídas; usa-se o conceito de Controle PI.

2.2 Hipótese do ponto fixo

Basicamente, a hipótese do ponto de fixo diz que o controle de peso e

Alimentação

$$\text{FoodIntake}(t) = a_1 (Lep_{brain}(t) - SetPt) + a_2 \int_0^t (Lep_{brain}(t) - SetPt) dt + c_1 \quad \text{Eq.(8)}$$

Todos os parâmetros são constantes dadas em⁽¹⁾. *SetPt* é o ponto de referência e é dado o valor do ponto de

equilíbrio do modelo do ponto de acomodação para leptina no cérebro, como sugere⁽¹⁾ para efeito de discussão.

c_1 é conhecido como *bias* e é usado o ponto de equilíbrio para alimentação no modelo de ponto de acomodação como sugerido por⁽¹⁾. Para o leitor não familiar com a hipótese do ponto fixo e a hipótese do ponto de acomodação, ver⁽⁶⁾. A eq.8 é conhecida como Controle PI (*Proportional Integral*)⁽⁷⁾. Esse tipo de controle é a forma mais

simples de controle e geralmente é usado tanto em casos em que pouco se sabe do sistema quanto quando pouco se sabe sobre teoria de controle. No nosso caso temos o sistema em equações e seria curioso investigar teorias mais bem elaboradas como teoria de controle ótimo.

Energia Usada

$$E_{out}(t) = BM \times \left(a_3 (Lep_{brain}(t) - SetPt) + a_4 \int_0^t (Lep_{brain}(t) - SetPt) dt + c_2 \right) \quad \text{Eq.(9)}$$

Note que temos a mesma equação, com exceção de algumas constantes

diferentes e a multiplicação pela massa corporal.

3. Ambiente Virtual

3.1 m-file (hipótese do ponto fixo)

m-file é usado em Matlab para executar programas. Abaixo segue um arquivo usado para executar o modelo em Simulink.

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%                               GNU GENERAL PUBLIC LICENSE
%                               Version 3, 29 June 2007
%                               https://www.gnu.org/copyleft/gpl.html
%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

clear all
%% Parametrization
k1=1.42;%ng/g
k2=15.6;%ng/ml
k3=0.00272;%ml/g
k4=5.6;%g/day
k5=0.55;%ng/g
k6=0.24432;%kcal/g/day
k7=1;%N/A
k8=0.22;%ng/g
FFM=22;%g
FM_0=2;%g
beta=1.5;
alfa=0.022;
R_syn=51.84;%ng/g/day
GFR=284.4;%ml/day
```

```
RenClearance=0.25;%N/A
pho_fat=9;%kcal/g
pho_food=3.2;%kcal/g
E_0=FM_0*pho_fat;%kcal
Lep_plasma_0=(FM_0*R_syn)/(GFR*RenClearance);%(g*(ml/week)/((ml/week)*
(N/A)))=g;

a1=-0.24;%g^2/ng/day
a2=-288;%g^2/ng/day^2

%% found by Mallab block PID
a3=80.2469;
a4=243.4089;

%% found by running the settling point model
SetPt=0.3370;
c1=3.4725;
c2=11.1115;

%% Simulations setting
N=1000;
t_stop=[0 10]; %[s]
T_s=(t_stop(2) - t_stop(1))/N; %[s]
options=simset('solver','ode5','fixedstep',T_s);%Simulator Settings

%% Simulation
sim('Leptin_model_set_point',t_stop);

%% Ploting
plot(body_mass(:,1),body_mass(:,2),'b')

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
% Main References
%
% Tam, J.; Fukumura, D.; Jain, R. K.; A mathematical model of murine
% metabolic regulation by leptin: energy balance and defense of a
% stable
% body weight. Cell Metab. 2009 January 7; 9(1): 52-63.
% doi:10.1016/j.cmet.2008.11.005.
%
% Uluseker, C.; Mathematical Model for
% Leptin Dynamics. Master of Science Thesis, MathMods Erasmus Mundus
% M.Sc.
% Programme, Mathematical Models in Life and Social Sciences.
% Department of
% Information Engineering, Computer Science and Mathematics.
% University of
% L'Aquila: Italy: 2014.
%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

3.2 Modelo em Simulink (*Leptin_model_set_point*)

Abaixo segue a forma o modelo foi executado do arquivo m-file. As caixas implementado em Simulink, este é representam sub-sistemas, mostrados

em seguida. Foge ao escopo deste manuscrito discutir Simulink.

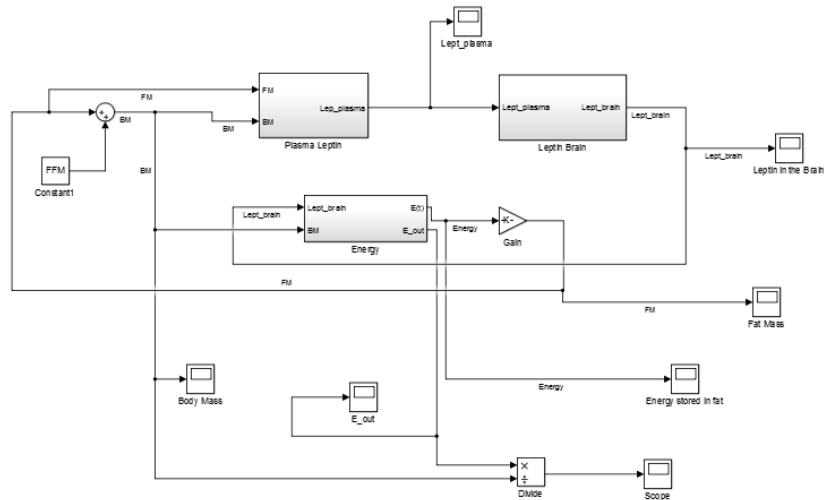


Figura 1-Primeira camada do modelo para a dinâmica da leptina usando a hipótese do ponto fixo. Ver figura em seguida para os sub-sistemas.

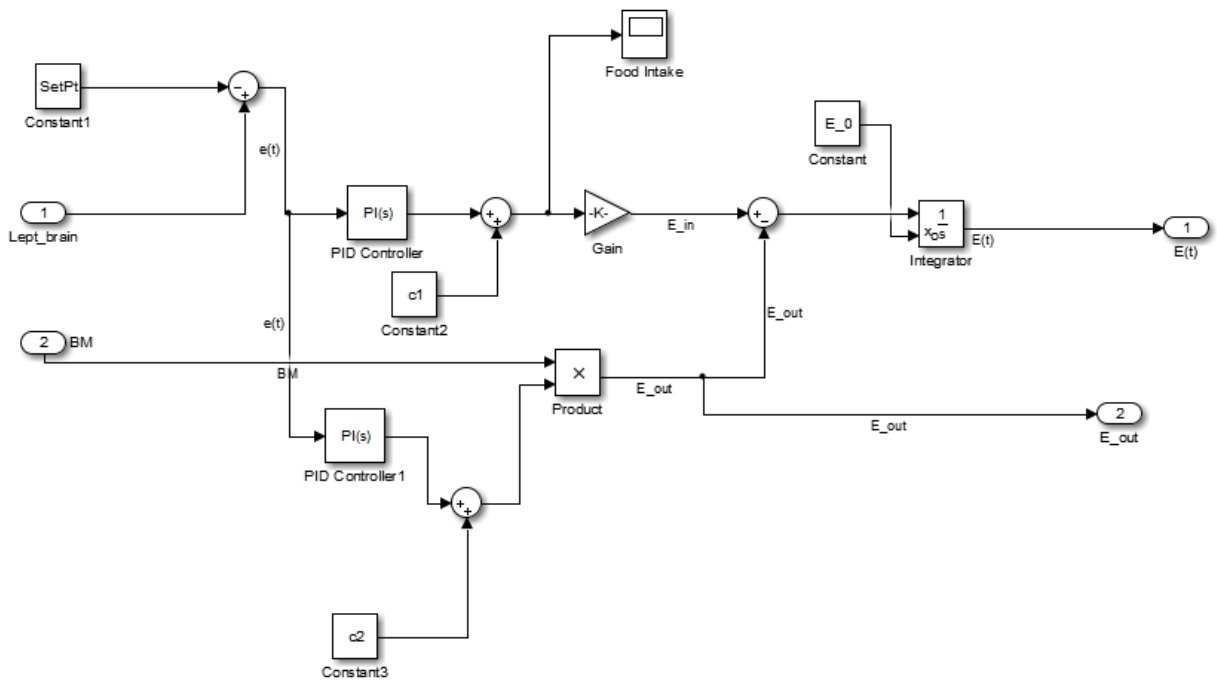


Figura 2-Bloco energy.

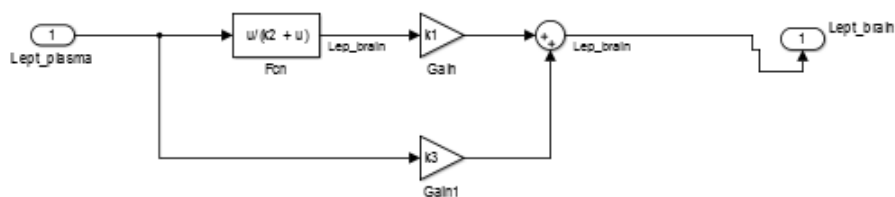


Figura 3-Bloco Leptin_brain.

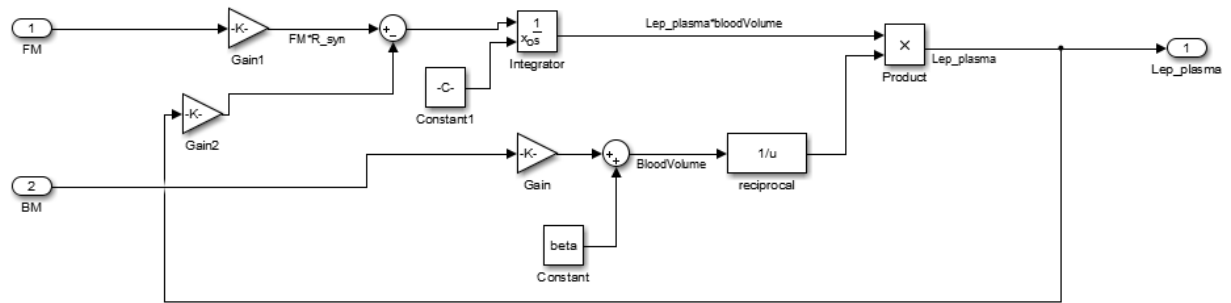


Figura 4-Bloco plasma Leptin.

O ambiente para a hipótese do ponto de acomodação segue padrão similar. O código pode ser pedido por e-mail, muito provavelmente estará na internet em breve, possivelmente em jgpires.com ou jorgeguerrapires.blogspot.it.

4. Simulações e algumas discussões

Em⁽¹⁾ várias simulações são produzidas, estas foram replicadas, mas somente alguns casos são apresentados aqui.

4.1 Resistência à leptina (modelo do ponto de acomodação)

Aqui se simula resistência à leptina conhecida como periférica, no qual o caminho leptina no sangue para o cérebro é afetado. Usa-se a equação abaixo, como sugerido por⁽¹⁾.

$$k'_2 = k_2 + k_{10} * (lep_{brain} - k_{10})HS(lep_{brain} - k_{10}) \quad \text{Eq.(10)}$$

Onde: HS é conhecida como função *heaviside*; simplesmente possui como

saída zero se o argumento for negativo e 1 caso contrário.

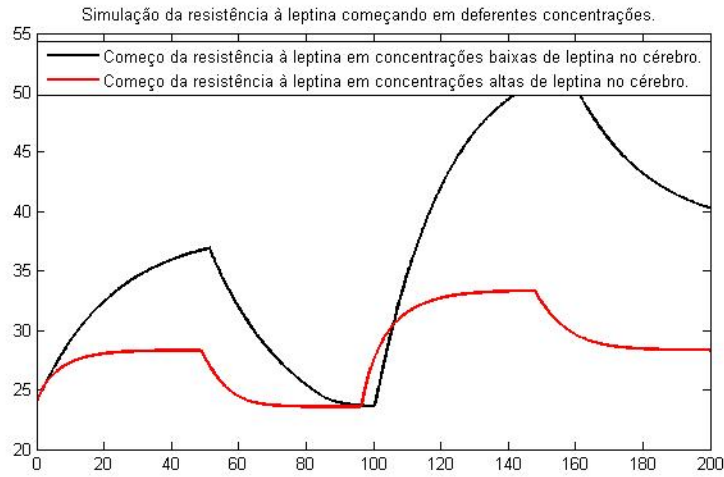


Figura 5-Massa corporal. Simulação da resistência à leptina aumentando k_2 na eq. 2.usando eq. 10, na curva preta, k_{10} é menor, o que faz a resistência começar em concentrações baixas. y- massa corporal; x- tempo em dias.

4.2 Análise de sensibilidade de parâmetros⁽⁸⁾

k_1 (eq.2, sensibilidade inicial máxima à leptina)

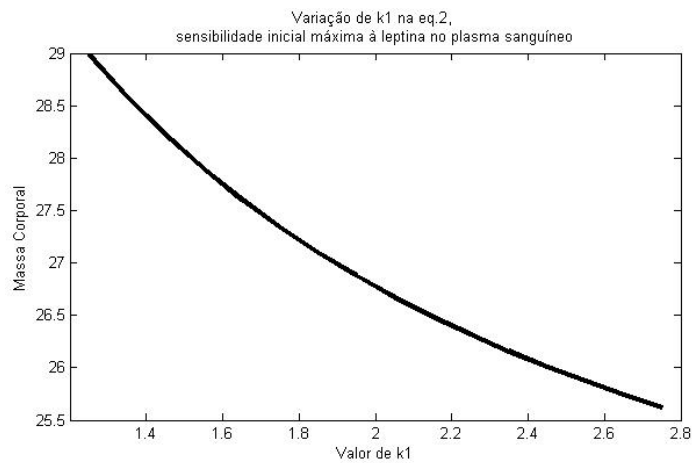


Figura 6-Massa corporal em função de valores de k_1 (eq.2).

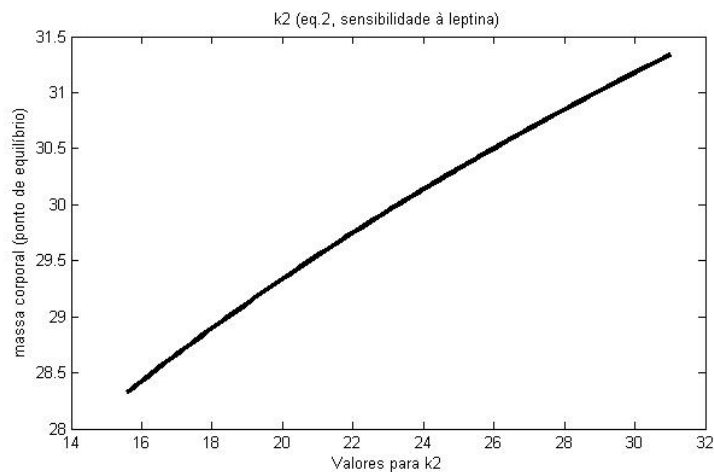


Figura 7-Massa corporal em função de valores de k_2 (eq.2).

k8 (eq.5, resposta do sistema nervoso central à leptina)

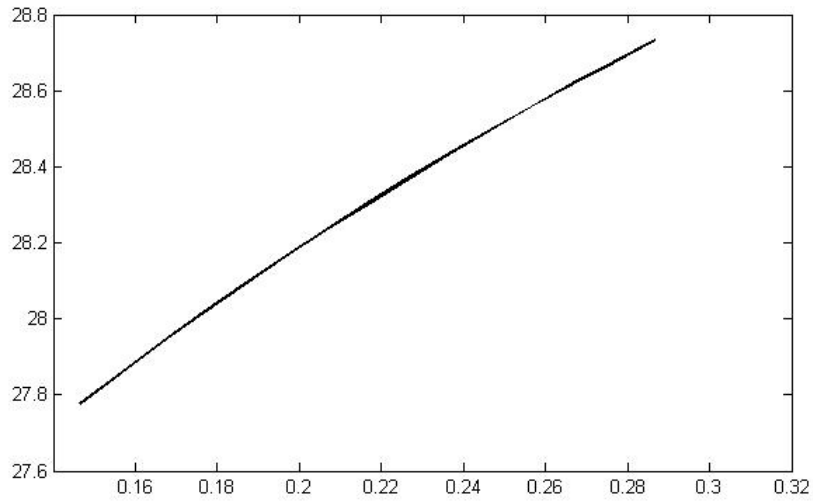


Figura 8-Massa corporal em função de valores de k8 (eq.5). y- massa corporal; x- valores de k8.

R_{syn} (eq.1, produção de leptina pelo tecido adiposo)

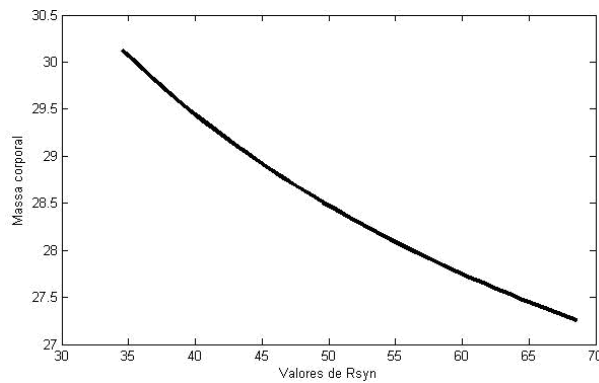


Figura 9-Massa corporal em função de valores de Rsyn (eq.1).

GFR (eq.1, fluxo sanguíneo em órgãos como rins)

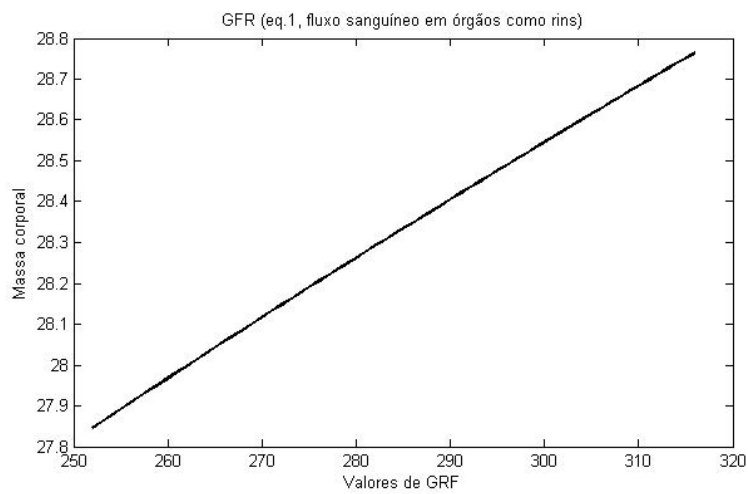


Figura 10-Massa corporal em função de valores de GFR (eq.1).

4.3 Alimentação e peso corporal (ponto de acomodação e ponto fixo)

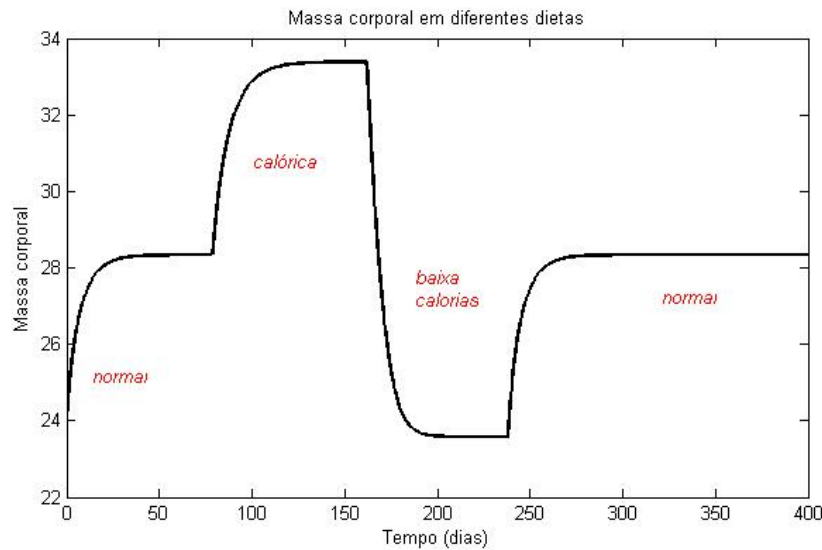


Figura 11-Dietas usando a teoria do ponto de acomodação.

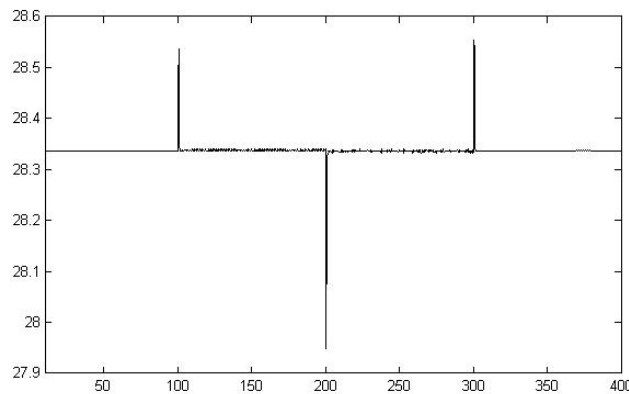


Figura 12-Dietas usando a teoria do ponto fixo. Os pontos de disparos são quando a dieta é mudada. y- massa corporal; x- tempo em dias.

5. Considerações finais

Infelizmente muitos pontos importantes do ponto de vista de modelagem matemática são omitidos em⁽¹⁾. Por exemplo, o porquê de escolher controle PI e não PID (adição da derivada), ou mesmo outras forma de controle. É de opinião do autor que controle ótimo seria mais natural e matematicamente correto usar, requerendo pouca mudança do sistema

dinâmico usado na hipótese do ponto de acomodação, no caso corrente duas equações são modificadas, o que dificulta uma comparação realmente não-tendenciosa. Durante as simulações, algo que é omitido em⁽¹⁾, usando a formulação controle PI para a hipótese do ponto fixo, energia pode ficar negativa, algo obviamente errado.

Um bom modelo deve ser tanto robusto quanto compatível com as leis da física. No geral, o modelo apresentado por⁽¹⁾ é interessante por ser simples e mesmo assim consegue replicar dados experimentais. Na verdade o que se pode fazer é testar outras formulações para o modelo para a hipótese do ponto fixo, em vez de controle PI, dado que temos o modelo matematicamente escrito e não existe nada que impeça de testar. Além do mais, estudos de natureza geral mostram que o cérebro, sistemas biológicos em geral, apresentam comportamentos similares a modelos matemáticos, como a capacidade de prever para corrigir.

Referências

1. J. Tam, Dai Fukumura, and Rakesh K. Jain. A mathematical model of murine metabolic regulation by leptin: energy balance and defense of a stable body weight. *Cell Metab.* 2009 January 7; 9(1): 52–63. doi:10.1016/j.cmet.2008.11.005.
2. Ashish Tewari. *Modern Control Design: With MATLAB and SIMULINK.* John Wiley & Sons, LTD, 2002.
3. MathWorks: Matlab and Simulink for technical computing. <http://www.mathworks.com/?refresh=true>. Acessado em Abril 2015.
4. Tozer, T. N.; Rowland, M. *Introducion to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy,* Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
5. Boyce, William E. ; Diprima, Richard C. *Elementary differential equations and boundary value problems seventh edition.* John Wiley & Sons, Inc. : 2001.
6. Sylvia R. Karasu, T. Byram Karasu. *The Gravity of Weight: a clinical guide to Weight Loss and Maintenance.* American psychiatric Publishing, Inc. 2010.
7. Antonio Visioli. *Practical PID Control.* Spring: 2006.

8. Joshua Tam, Dai Fukumura, and Rakesh K. Jain, A Mathematical Model of Murine Metabolic Regulation by Leptin: Energy Balance and Defense of a Stable Body Weight, Cell Metabolism, Volume 9, Supplemental Data.

Sources of funding: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

Conflict of interest: No

Date of first submission: 2015-04-22

Last received: 2015-08-03

Accepted: 2015-06-01

Publishing: 2015-09-30

Publishing: 2015-09-30