The Journal of Chulabhorn Royal Academy
eISSN 2697-5203 (online)

Research article

ตัวแบบพลศาสตร์เสถียรของกลูโคส-อินซูลินและกลูโคสที่นำเข้าจากภายนอก

Stable Dynamical Model of Glucose-Insulin and Externally Ingested Glucose

วชิรา สุริยะพงศากุล, กาญจนา คำนึงกิจ*

Wachira Suriyapongsakul, Kanchana Kumnungkit*

ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

Department of Mathematics, Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang

*Corresponding Author, email: kumnungkit@gmail.com

Received: 31 January 2020; Revised: 18 March 2021; Accepted: 19 April 2021

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ในงานวิจัยนี้ได้นำเสนอแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับระบบการควบคุมการผลิตกลูโคส-อินซูลินในมนุษย์ โดยสมมุติว่าร่างกายได้รับกลูโคสจากภายนอกโดยได้มาจากอาหารหรือทางการรับประทานเท่านั้น นอกจากนี้ยังพิจารณาค่าคงที่ที่ได้รับจากภายนอกซึ่งอยู่ในรูปของยาหรืออาหารหวานจัด **วัตถุประสงค์:** เพื่อให้กระบวนการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากภายนอกเป็นไปตามรูปแบบโลจิสติกส์ (Logistic growth method) ทำให้มีการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ชนิดระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้นสามตัวแปรสามสมการ **วิธีการศึกษา:** แบบจำลองถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อหาเงื่อนไขความเสถียรของสภาวะสมดุลโดยการสร้างเงื่อนไขฟังก์ชันไลปูนอฟ (Lyapunov Function) **ผลการศึกษา:** สุดท้ายได้นำเงื่อนไขความเสถียรของแบบจำลองนี้นำมาใช้วิธีเชิงตัวเลขได้และแสดงผลเป็นกราฟได้ชัดเจน **บทสรุป:** โดยสรุปคือเมื่อร่างกายได้รับกลูโคสจากภายนอกหลังจากผ่านกระบวนการดูดซึมของร่างกายไป 2 ชั่วโมงระดับน้ำตาลในกระแสเลือดจะเข้าสู่สภาวะสมดุล

คำสำคัญ: กลูโคส-อินซูลิน, วิธีโลจิสติกส์, เสถียรภาพ, ฟังก์ชันไลปูนอฟ, การจำลองทางคอมพิวเตอร์

Abstract

Background: In this study, a mathematical model for the regulating system of human glucose-insulin production is presented. It assumes that the body receives glucose externally from foods or daily dietary intake by ingestion. We also looked at the externally obtained glucose source in the

© Chulabhorn Royal Academy. Terms and conditions of Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY NC ND 4.0) apply

form of drugs or highly sweet foods. **Objectives:** The exogenous glucose assimilation process follows the logistic growth method, and thus allowing the creation of a mathematical model as three non-linear differential equations. **Methods:** This model was analyzed to determine the stability conditions of homeostasis by creating the Lyapunov Function conditions. **Results:** Finally, the stability conditions of this model were numerically used and graphed clearly. **Conclusion:** In conclusion, if the body receives exogenous glucose after 2 hours of absorption process, the blood glucose level will go into equilibrium state.

Keywords: Glucose-Insulin, Logistic Growth Method, Stability, Lyapunov Function, Computer Simulation

บทนำ (Introduction)

ปัจจุบันหนึ่งในห้าโรคร้ายที่คร่าชีวิตคนไทยมากที่สุดคือโรคเบาหวาน (5 โรคร้ายแรงคือ โรคมะเร็ง โรคหัวใจ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคไต) ซึ่งโรคเบาหวานเป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติเนื่องจากตับอ่อนไม่สามารถผลิตฮอร์โมนอินซูลินได้ ส่งผลให้กระบวนการดูดซึมน้ำตาลในเลือดมีความผิดปกติหรือทำงานได้ไม่เต็มประสิทธิภาพ โดยที่ภายในตับอ่อนมีไอเลตส์ออฟแลงเกอร์ฮานส์ (Islets of Langerhans) ที่ประกอบด้วยฮอร์โมนสำคัญคืออินซูลิน (Insulin) และกลูคากอน (Glucagon) ผลิตมาจากเบต้าเซลล์และอัลฟาเซลล์ตามลำดับ ฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้ทำหน้าที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในสภาวะสมดุล[1] ร่างกายจะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ที่ 72-99 mg/dl (4.0-5.4 mmol/L)[2] เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นตับอ่อนจะกระตุ้นให้อินซูลินทำหน้าที่พากลูโคสที่มีอยู่จำนวนมากเข้าสู่เซลล์ของร่างกายเพื่อเผาพลาญกลูโคสให้กลายเป็นพลังงาน และเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดลดต่ำลงตับอ่อนจะกระตุ้นให้กลูคากอนทำหน้าที่เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดโดยสลายคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีนของเนื้อเยื่อออกมาเป็นกลูโคส

สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าระดับปกติเนื่องจากอินซูลินไม่สามารถพากลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้จึงทำให้เกิดภาวะน้ำตาลสะสมในเลือดปริมาณมาก[3,4] หรือผู้ป่วยเบาหวานอาจเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมักเกิดจากการรับประทานอาหารน้อยกว่าปกติหรือชนิดของยาไม่เหมาะสม ออกกำลังกายหรือทำงานหนักกว่าปกติ ถ้าร่างกายอยู่ในสภาวะนี้เป็นเวลานานจะทำให้อวัยวะภายในร่างกายเสื่อมลงเกิดโรคและอาการแทรกซ้อน

โรคเบาหวานในระยะแรกจะไม่แสดงอาการผิดปกติ อาการของโรคเบาหวานแต่ละประเภทมีความคล้ายกัน ซึ่งอาการที่พบส่วนใหญ่ คือ กระหายน้ำมาก ปากแห้ง ปัสสาวะบ่อย หิวบ่อย น้ำหนักลดหรือเพิ่ม ความผิดปกติคือ สายตาพร่ามัว เห็นภาพไม่ชัด รู้สึกเหนื่อยง่าย มีอาการชาโดยเฉพาะมือและขา บาดแผลหายยาก เป็นต้น[4] โรคเบาหวานแบ่งได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่

1) โรคเบาหวานประเภทที่ 1 (Type 1 Diabetes) สาเหตุคือตับอ่อนไม่สามารถผลิตฮอร์โมนอินซูลินได้ โดยโรคเบาหวานประเภทที่ 1 มักพบในเด็ก

2) โรคเบาหวานประเภทที่ 2 (Type 2 Diabetes) เกิดจากการที่ตับอ่อนผลิตฮอร์โมนอินซูลินได้ไม่เพียงพอ หรือเกิดภาวะการดื้ออินซูลินมักพบในผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักเกินหรือมีภาวะอ้วน

3) โรคเบาหวานประเภทที่ 3 เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational Diabetes) ซึ่งเป็นโรคเบาหวานที่พัฒนาขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์จากการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมน โดยที่ผู้ป่วยไม่เคยเป็นโรคเบาหวานมาก่อน และ

4) โรคเบาหวานประเภทที่ 4 เป็นโรคเบาหวานที่มีสาเหตุจำเพาะ เช่น โรคทางพันธุกรรม โรคของตับอ่อน เป็นต้น[5]

การวินิจฉัยโรคเบาหวานสามารถทดสอบค่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหารไปแล้ว 2 ชั่วโมงสำหรับคนปกติและผู้ป่วยโรคเบาหวานไม่ว่าจะเป็นเบาหวานประเภทที่ 1 หรือ 2 โดยอ้างอิงตาม American Diabetes Association (ADA), Joslin Diabetes Center (JDC), และAmerican Association of Clinical Endocrinologists (AACE) ช่วงเวลา 1-2 ชั่วโมงหลังอาหาร ค่าระดับน้ำตาลในเลือดคนปกติ จะต่ำกว่า 140 mg/dL (7.8 mmol/L) แต่ค่าระดับน้ำตาลในเลือดสำหรับคนที่เป็นโรคเบาหวานจะต่ำกว่า 180 mg/dL (10.0 mmol/L) (ADA & JDC) หรือต่ำกว่า 140 mg/dL (7.8 mmol/L) (AACE)[2,6] อาหารที่เรารับประทานเข้าไปนั้นจะมีสารอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรต เมื่อผ่านกระบวนการย่อยอาหารของร่างกายแล้วจะถูกย่อยให้กลายเป็นโมเลกุลที่เล็กที่สุด คือ กลูโคส เพื่อนำกลูโคสไปเปลี่ยนเป็นพลังงาน อาหารที่เรารับประทานเข้าไปนั้นมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่แตกต่างกันเช่น น้ำตาลเป็นคาร์โบไฮเดรตถูกปรับเปลี่ยนเป็นน้ำตาลในเลือดได้อย่างรวดเร็ว และทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว สารอาหารที่มีน้ำตาลมาก คือ น้ำหวาน น้ำอัดลมทุกประเภท เป็นต้น หรือ ผักเป็นสารอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตในปริมาณน้อย ช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ดังนั้นเมื่อเรารับประทานอาหารจำพวกผัก จะทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดของเราเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ[7,8]

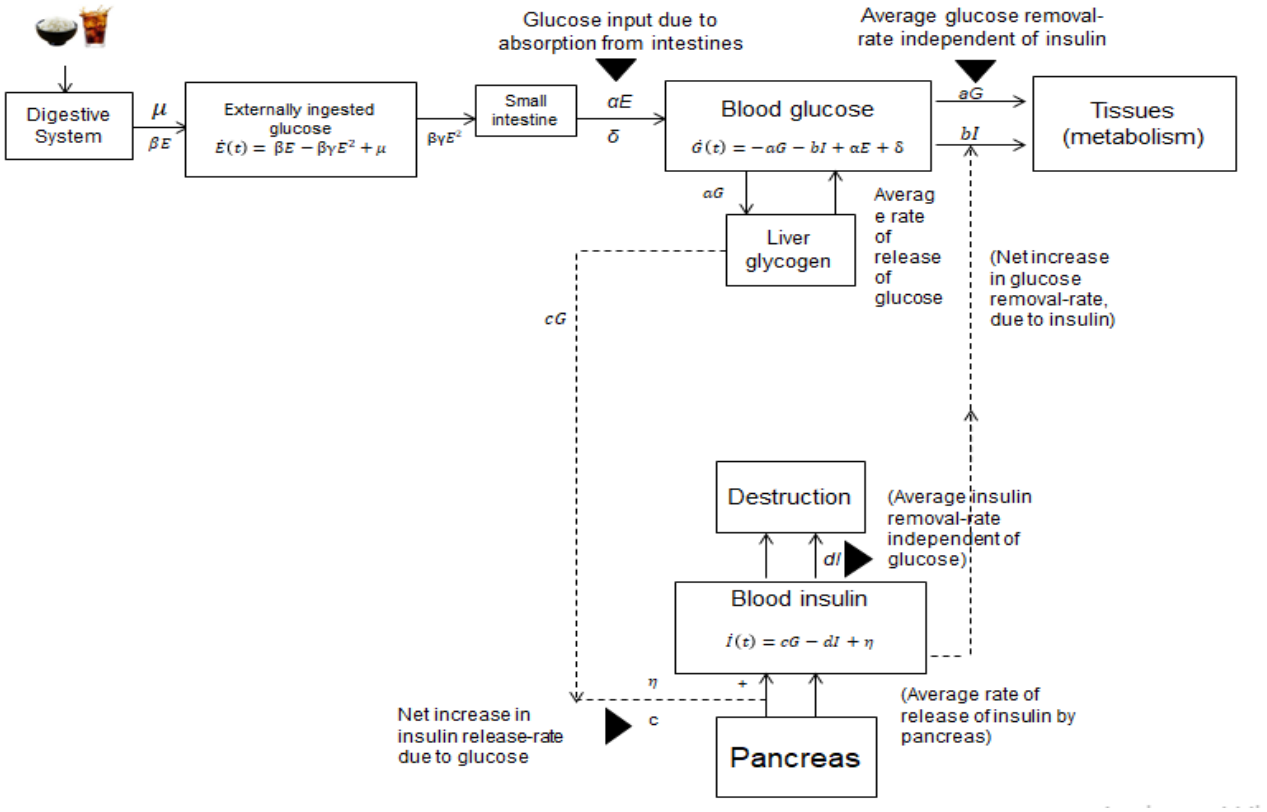
ในผู้ป่วยโรคเบาหวานการรับประทานอาหารหรือยา เป็นส่วนสำคัญที่ช่วยในการรักษาโรคเบาหวาน ผู้ป่วยโรคเบาหวานบางคนอาจเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจนต้องมีการรับประทานกลูโคสซึ่งอยู่ในรูปของยาหรืออาหารหวานจัด เพื่อเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในสภาวะสมดุล ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงมีการพัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับระบบการควบคุมการผลิตกลูโคส-อินซูลินในมนุษย์เพื่อทำนายผลลัพธ์จากตัวแบบ และบอกค่าของระดับน้ำตาลในเลือดของคนที่มีสภาวะปกติและคนที่เป็นโรคเบาหวาน โดยในปี ค.ศ. 1939 Himsworth HP และ Ker RB ได้ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เกี่ยวกับการวัดความไวของอินซูลินในร่างกาย[9] ในปี ค.ศ.1961 Bolie VW ได้ค้นพบแบบจำลองง่าย ที่พัฒนาขึ้นสำหรับระบบควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด[10] และ ในปี ค.ศ. 2018 Devi Anuradha และ Kalita Ranjan พัฒนาแบบจำลอง $G-I-E$ (Glucose-Insulin and Externally Ingested Glucose) โดยที่กลูโคสที่ได้รับจากภายนอกจะถือว่าเป็นไปตามรูปแบบโลจิสติกส์ (Logistic Growth Method) และปริมาณกลูโคส-อินซูลินในร่างกายจะถือว่ามีค่าคงที่[11]

วัตถุประสงค์การวิจัย (objectives)

ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ (Mathematical model)

ในงานวิจัยนี้ได้มีการปรับปรุงตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของระบบสมการ $G-I-E$ โดยได้เพิ่มตัวแปรใหม่เข้าไปในระบบสมการ กล่าวคือ ปริมาณค่าคงที่ของกลูโคสที่ได้รับจากภายนอกซึ่งอยู่ในรูปของยาหรืออาหารหวานจัด ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคเบาหวานเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งเกิดจากร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าปกติจากการรับประทานยารักษาโรคเบาหวาน หรือการได้รับยาในปริมาณที่ไม่เหมาะสมรวมถึงมีการรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตน้อยกว่าปกติ หรือการออกกำลังกายมากกว่าปกติ สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานจึงจำเป็นต้องมีการรับประทานกลูโคสซึ่งอยู่ในรูปของยาหรืออาหารหวานจัด เพื่อเก็บกลูโคสเข้าสู่เซลล์เพื่อนำไปใช้พลังงาน โดยเมื่อเรารับประทานเข้าไปสามารถอธิบายได้ดังรูปที่ 1

เมื่อเราทานอาหารและยาหรืออาหารหวานจัดเข้าไปผ่านระบบย่อยอาหาร ในระบบย่อยอาหารได้กลูโคสออกมา กลูโคสนี้จะถูกส่งเข้าไปในกระแสเลือด กลูโคสที่ได้ออกมาเป็นไปตามกลไกรูปแบบรูปแบบโลจิสติกส์ (Logistic Growth Method) โดยเป็น βE และ μ โดยที่ μ เป็นกลูโคสที่ได้จากยาหรืออาหารหวานจัดและออกด้วยอัตรา $\beta\gamma E^2$ เมื่อผ่าน



รูปที่ 1 อธิบายกระบวนการทำงานของแบบจำลอง $G-I-E$

กระบวนการย่อยอาหารแล้ว กลูโคสจะถูกส่งเข้าไปในกระแสเลือด ซึ่งผ่านลำไส้เล็กด้วยอัตรา αE และกลูโคสซึ่งมีอยู่แล้วในร่างกายคือ δ กลูโคสที่ได้ออกมาจะถูกส่งไปยังเนื้อเยื่อด้วยอัตรา aG และอัตรา bI และถูกส่งไปยังตับด้วยอัตรา aG ไกลโคเจนในตับมีผลต่ออินซูลินในกระแสเลือด โดยอินซูลินในกระแสเลือดจะส่งผลต่อ cG, dI และ η ซึ่งเป็นค่าคงที่ของ อินซูลินที่มีอยู่แล้วในร่างกาย สามารถสรุปออกมาได้เป็น 3 สมการดังนี้

$$\dot{G}(t) = -aG - bI + \alpha E + \delta \qquad (1)$$

$$\dot{I}(t) = cG - dI + \eta \qquad (2)$$

$$\dot{E}(t) = \beta E(1 - \gamma E) + \mu \qquad (3)$$

โดยที่

$G(t)$ ความเข้มข้นของกลูโคสในร่างกายในเวลา t

$I(t)$ ความเข้มข้นของอินซูลินในร่างกายในเวลา t

$E(t)$ ความเข้มข้นของกลูโคสที่ได้รับจากภายนอกที่ได้มาจากการรับประทานในเวลา t

a อัตราคงที่ของการสลายของกลูโคสที่ไม่ขึ้นกับอินซูลิน

b อัตราคงที่ของการสลายของกลูโคสที่ขึ้นกับอินซูลิน

c อัตราคงที่ของการผลิตอินซูลินเนื่องจากการกระตุ้นของกลูโคส

d อัตราคงที่ของการสลายอินซูลินที่ไม่ขึ้นกับกลูโคส

α อัตราคงที่ของการเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคสเนื่องจากกลูโคสที่กินเข้าไป

β ค่าคงที่การเติบโตที่แท้จริงของแหล่งที่มาของกลูโคสที่กินเข้าไป

δ ปริมาณกลูโคสคงที่ในร่างกาย

η ปริมาณอินซูลินคงที่ในร่างกาย

μ ปริมาณคงที่ของกลูโคสที่ได้จากการบริโภคยาหรืออาหารหวานจัด

วิธีการศึกษา (Methods)

จุดสมดุล (Equilibrium points)

หาจุดสมดุล (Equilibrium points) การหาจุดสมดุลดำเนินการโดยจัดสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้นของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ให้เท่ากับศูนย์คือ

$\dot{G}(t) = 0, \dot{I}(t) = 0$ และ $\dot{E}(t) = 0$ จากสมการข้างต้นจะได้ค่าความเข้มข้นของกลูโคสที่ได้รับจากภายนอกที่ได้มาจากการรับประทานออกมาสองค่าคือ $E_1 = \frac{\beta - \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma}$ และ $E_2 = \frac{\beta + \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma}$

พิจารณาที่ $E_1 = \frac{\beta - \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma}$ เมื่อกำหนดให้ $\dot{G}(t) = 0, \dot{I}(t) = 0$ และ $\dot{E}(t) = 0$ จากสมการที่ $(1), (2)$ และ (3) จะได้ค่า G_1และ I_1 ออกตามลำดับดังนี้

$$G_1 = \frac{\frac{d\alpha}{\gamma} - \frac{d\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma} + 2d\delta - 2b\eta}{2(bc+ad)},$$

$$I_1 = \frac{\frac{c\alpha}{\gamma} - \frac{c\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma} + 2c\delta + 2a\eta}{2(bc+ad)}$$

ดังนั้นจุดสมดุลแรก คือ

$(G_1, I_1, E_1) =$

$$\left(\frac{\frac{d\alpha}{\gamma} - \frac{d\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma} + 2d\delta - 2b\eta}{2(bc+ad)},\right.$$

$$\left.\frac{\frac{c\alpha}{\gamma} - \frac{c\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma} + 2c\delta + 2a\eta}{2(bc+ad)},\right.$$

$$\frac{\beta-\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma})$$

พิจารณาที่ $E_2=\frac{\beta+\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma}$

เมื่อกำหนดให้ $\dot{G}(t)=0, \dot{I}(t)=0$ และ $\dot{E}(t)=0$ จากสมการที่ $(1),(2)$ และ (3) จะได้ค่า G_2 และ I_2 ออกตามลำดับ ดังนี้

$$G_2=\frac{\frac{d\alpha}{\gamma}+\frac{d\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma}+2d\delta-2b\eta}{2(bc+ad)},$$

$$I_2=\frac{\frac{c\alpha}{\gamma}+\frac{c\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma}+2c\delta+2a\eta}{2(bc+ad)}$$

ดังนั้นจุดสมดุลสอง คือ

$$(G_2,I_2,E_2)=(\frac{\frac{d\alpha}{\gamma}+\frac{d\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma}+2d\delta-2b\eta}{2(bc+ad)},\frac{\frac{c\alpha}{\gamma}+\frac{c\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma}+2c\delta+2a\eta}{2(bc+ad)},\frac{\beta+\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma})$$

การวิเคราะห์เสถียรภาพ (Stability analysis)

การวิเคราะห์เสถียรภาพ (Stability analysis) ดำเนินการหาโดยหาค่าลักษณะเฉพาะ (eigenvalues) เพื่ออธิบายคำตอบของสมการเกี่ยวกับค่าความสมดุล โดยเสถียรภาพของจุดสมดุลสามารถพิจารณาจากค่าลักษณะเฉพาะของจาโคเบียนเมตริกซ์ จากสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้น $(1)-(3)$ สามารถแปลงเป็นจาโคเบียนเมตริกซ์ โดยพิจารณาจุดสมดุลแรก คือ

$$(G_1,I_1,E_1)=(\frac{\frac{d\alpha}{\gamma}-\frac{d\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma}+2d\delta-2b\eta}{2(bc+ad)},\frac{\frac{c\alpha}{\gamma}-\frac{c\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma}+2c\delta+2a\eta}{2(bc+ad)},\frac{\beta-\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma})$$

โดยนำไปแทนในจาโคเบียนเมตริกซ์ ดังนั้น สมการลักษณะเฉพาะที่จุด (G_1,I_1,E_1) โดยให้ $\det(J-\lambda I)=0$ เพื่อหาค่า λ เมื่อ λ เป็นค่าลักษณะเฉพาะ (Eigenvalue) และ I เป็นเมตริกซ์ขนาด 3×3 ดังนี้

$$J=\begin{pmatrix}-a & -b & \alpha\\ c & -d & 0\\ 0 & 0 & -\beta\gamma E+\beta(1-\gamma E)\end{pmatrix}_{(G_1,I_1,E_1)}=\begin{pmatrix}-a & -b & \alpha\\ c & -d & 0\\ 0 & 0 & \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}\end{pmatrix}$$

$$\det(J-\lambda I)=(\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}-\lambda)(\lambda^2+(a+d)\lambda+ad+bc)$$

$$\lambda_1=\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma},$$

$$\lambda_{2,3}=\frac{-(a+d)\pm\sqrt{(a-d)^2-4bc}}{2}$$

แบบจำลอง $G-I-E$ จะเสถียรรอบจุดสมดุลแรก ก็ต่อเมื่อ $\forall\lambda_i<0$, สำหรับ $i=1,2,3$ จากค่าลักษณะเฉพาะ $\lambda_1=\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}\not<0$ ดังนั้น แบบจำลอง $G-I-E$ ไม่เสถียร (unstable) รอบจุด

$$(G_1,I_1,E_1)=(\frac{\frac{d\alpha}{\gamma}-\frac{d\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma}+2d\delta-2b\eta}{2(bc+ad)},\frac{\frac{c\alpha}{\gamma}-\frac{c\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma}+2c\delta+2a\eta}{2(bc+ad)},\frac{\beta-\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma})$$

จากสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้น $(1)-(3)$ สามารถแปลงเป็นจาโคเบียนเมตริกซ์ โดยพิจารณาจุดสมดุลสอง คือ

$$(G_2, I_2, E_2) = \left(\frac{\frac{d\alpha}{\gamma} + \frac{d\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma} + 2d\delta - 2b\eta}{2(bc+ad)}, \frac{\frac{c\alpha}{\gamma} + \frac{c\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma} + 2c\delta + 2a\eta}{2(bc+ad)}, \frac{\beta+\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma}\right)$$

โดยนำไปแทนในจาโคเบียนเมตริกซ์ ดังนั้น สมการลักษณะเฉพาะที่จุด (G_2, I_2, E_2) โดยให้ $det(J-\lambda I)=0$ เพื่อหาค่า λ เมื่อ λ เป็นค่าลักษณะเฉพาะ (Eigenvalue) และ I เป็นเมตริกซ์ขนาด 3×3 ดังนี้

$$J = \begin{pmatrix} -a & -b & \alpha \\ c & -d & 0 \\ 0 & 0 & -\beta\gamma E + \beta(1-\gamma E) \end{pmatrix}_{(G_2, I_2, E_2)} = \begin{pmatrix} -a & -b & \alpha \\ c & -d & 0 \\ 0 & 0 & -\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} \end{pmatrix}$$

$$\det(J-\lambda I) = (-\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}-\lambda)(\lambda^2 + (a+d)\lambda + ad + bc)$$

$$\lambda_1 = -\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma},$$

$$\lambda_{2,3} = \frac{-(a+d) \pm \sqrt{(a-d)^2 - 4bc}}{2}$$

ดังนั้น แบบจำลอง $G-I-E$ เสถียร (stable) รอบจุด

$$(G_2, I_2, E_2) = \left(\frac{\frac{d\alpha}{\gamma} + \frac{d\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma} + 2d\delta - 2b\eta}{2(bc+ad)}, \frac{\frac{c\alpha}{\gamma} + \frac{c\alpha\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\sqrt{\beta}\gamma} + 2c\delta + 2a\eta}{2(bc+ad)}, \frac{\beta+\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{2\beta\gamma}\right)$$

เนื่องจาก $\forall\lambda_i < 0$, สำหรับ $i = 1,2,3$

วิธีการทำให้เป็นเชิงเส้นตรง (Linearization method) โดยทำให้ระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้นเป็นระบบสมการเชิงเส้นใกล้จุดสมดุล จากจาโคเบียนเมตริกซ์รอบจุด (G_2, I_2, E_2)

$$J = \begin{pmatrix} -a & -b & \alpha \\ c & -d & 0 \\ 0 & 0 & -\beta\gamma E + \beta(1-\gamma E) \end{pmatrix}_{(G_2, I_2, E_2)} = \begin{pmatrix} -a & -b & \alpha \\ c & -d & 0 \\ 0 & 0 & -\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G-G_2 \\ I-I_2 \\ E-E_2 \end{pmatrix}$$

พิจารณาการแปลง (Transformation) ของ $G = X + G_2, I = Y + I_2$ และ $E = Z + E_2$ จะได้ว่า

$$\begin{pmatrix} \dot{X} \\ \dot{Y} \\ \dot{Z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -a & -b & \alpha \\ c & -d & 0 \\ 0 & 0 & -\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \end{pmatrix}$$

ฉะนั้น ระบบสมการเชิงเส้นตรงของแบบจำลอง $G-I-E$ คือ

$$\dot{X} = -aX - bY + \alpha Z$$
$$\dot{Y} = cX - dY$$
$$\dot{Z} = -\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}Z$$

พิจารณาระบบสมการเพื่อตรวจสอบความเสถียรภาพของจุดสมดุลโดยใช้ฟังก์ชันไลปูนอฟ[10] (Lyapunov function)

พิจารณาสมการฟังก์ชันไลปูนอฟ (Lyapunov function)

$$V = AX^2 + BY^2 + CZ^2 + 2DXZ$$

ดังนั้น

$$\dot{V} = 2AX\dot{X} + 2DZ\dot{X} + 2BY\dot{Y} + 2CZ\dot{Z} + 2DX\dot{Z}$$

$$= -2aAX^2 - 2BdY^2 - \left(2C\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} - 2D\alpha\right)Z^2 - (2Ab - 2Bc)XY - 2DbYZ - \left(2Da - 2A\alpha + 2D\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}\right)XZ \qquad (5)$$

เห็นได้ชัดว่าค่าสัมประสิทธิ์ของ X^2, Y^2 และ YZ เป็นลบอย่างชัดเจน เพราะฉะนั้นต่อไปพิจารณาค่าสัมประสิทธิ์ของ Z^2, XY และ XZ โดยให้สมการเท่ากับศูนย์ ได้สมการออกมาดังนี้

$$\begin{aligned} 2C\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} - 2D\alpha &= 0 \\ 2Ab - 2Bc &= 0 \\ 2Da - 2A\alpha + 2D\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} &= 0 \end{aligned} \quad (6)$$

ให้ $D = 1$ โดยแทนลงในระบบสมการที่ (6)

ฉะนั้นจึงได้ผลลัพธ์ ออกมาดังนี้

$$A = \frac{a + \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\alpha},$$
$$B = \frac{ab + b\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{c\alpha},$$
$$C = \frac{\alpha}{\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}$$

นำ A, B และ C แทนลงในสมการที่ (5)

$$\begin{aligned} \dot{V} = &-\left(\frac{2a^2 + 2a\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\alpha}\right)X^2 \\ &-\left(\frac{2abd + 2bd\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{c\alpha}\right)Y^2 \\ &-\left(\frac{2a + 2\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} - 2ab - 2b\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}}{\alpha}\right)XY \\ &-2bYZ \end{aligned} \quad (7)$$

ดังนั้นจากสมการที่ (7) จะเป็นลบแน่นอน (negative definite) ก็ต่อเมื่อ

$$a + \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} > ab + b\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}$$
$$a + \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} - ab - b\sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma} > 0$$
$$\left(a + \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}\right) - b\left(a + \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}\right) > 0$$
$$(1-b)\left(a + \sqrt{\beta}\sqrt{\beta+4\mu\gamma}\right) > 0 \rightarrow b < 1 \quad (8)$$

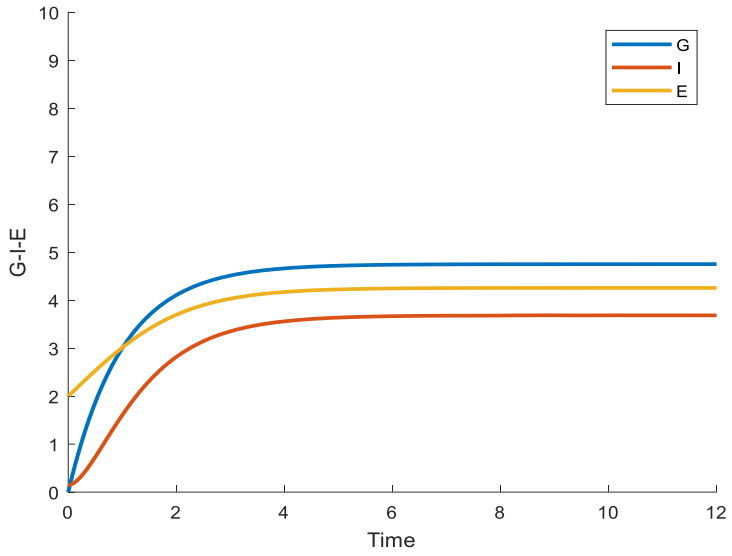
สรุปเงื่อนไขมีเสถียรภาพ (stability condition) จากนั้นใช้วิธีการเชิงตัวเลขเพื่อตรวจสอบเสถียรภาพของแบบจำลองภายใต้เงื่อนไข สามารถอธิบายได้ดังผลการศึกษา

ผลการศึกษา (Results)

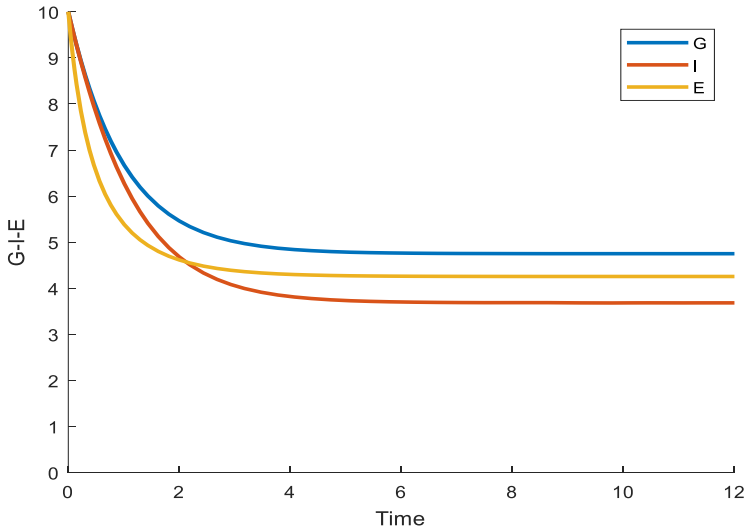
จากการวิเคราะห์ข้างต้นพบว่าเงื่อนไขที่ทำให้โมเดล $G-I-E$ ใหม่นี้คือเงื่อนไข (8) และจากงานวิจัยที่ได้ศึกษา[11–14] ทำให้ทราบว่าค่าของพารามิเตอร์โดยใช้ฟังก์ชันไลปูนอฟของแบบจำลองทำให้ทราบว่า ความเสถียรของแบบจำลองอยู่ภายใต้เงื่อนไข $b < 1$ ทำให้การหาผลลัพธ์ของระบบสมการใหม่นี้ได้ผลลัพธ์ที่สามารถหาค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยสามารถสรุปดังตารางที่ 1 และสามารถจำลองผลทางคอมพิวเตอร์ได้ดังรูปที่ 3-5 ต่อไปนี้

ตารางที่ 1 แสดงค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลอง

Parameters	a	b	c	d	α	β	γ	δ	η	μ
Value	1	0.00475	1.5	2.05	0.01	1	$\frac{1}{4.25}$	4.7245	0.425	0.005



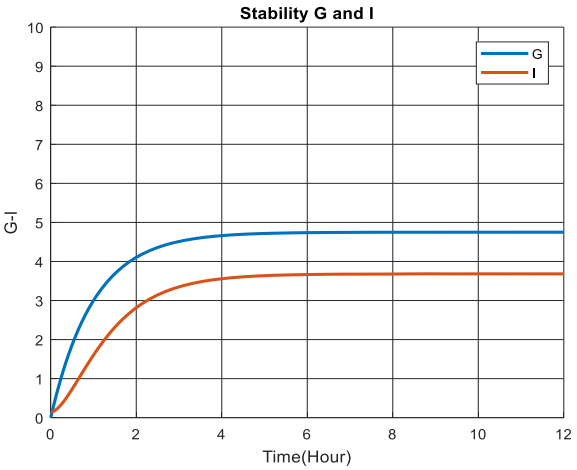
รูปที่ 2 แสดงการได้รับกลูโคสจากภายนอกที่ได้จากการรับประทาน ซึ่งมีค่าของน้ำตาลต่ำ



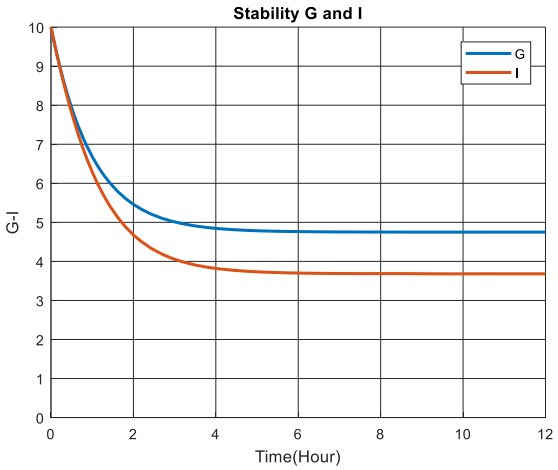
รูปที่ 3 แสดงการได้รับกลูโคสจากภายนอกที่ได้จากการรับประทาน ซึ่งมีค่าของน้ำตาลสูง

รูปที่ 2 แสดงการได้รับกลูโคสจากภายนอกที่ได้จากการรับประทานอาหารและยาหรืออาหารหวานจัดในคนที่มีสภาวะปกติไม่ได้เป็นโรคเบาหวานหรือคนที่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งได้รับน้ำตาลจากภายนอกในระดับต่ำ ทำให้อินซูลินในตับอ่อนหลั่งออกมาอย่างช้า ๆ เมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมงกลูโคสในเลือดจึงค่อยๆ เข้าสู่สภาวะสมดุล

รูปที่ 3 แสดงการได้รับกลูโคสจากภายนอกที่ได้จากการรับประทานอาหารโดยเฉพาะยาหรืออาหารหวานจัด ในคนที่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งได้รับน้ำตาลจากภายนอกในระดับสูงทำให้น้ำตาลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ร่างกายปล่อยอินซูลินในตับอ่อนออกมามากในช่วงแรกเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างรวดเร็ว เมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมง ระดับน้ำตาลในเลือดจึงเข้าสู่สภาวะสมดุล

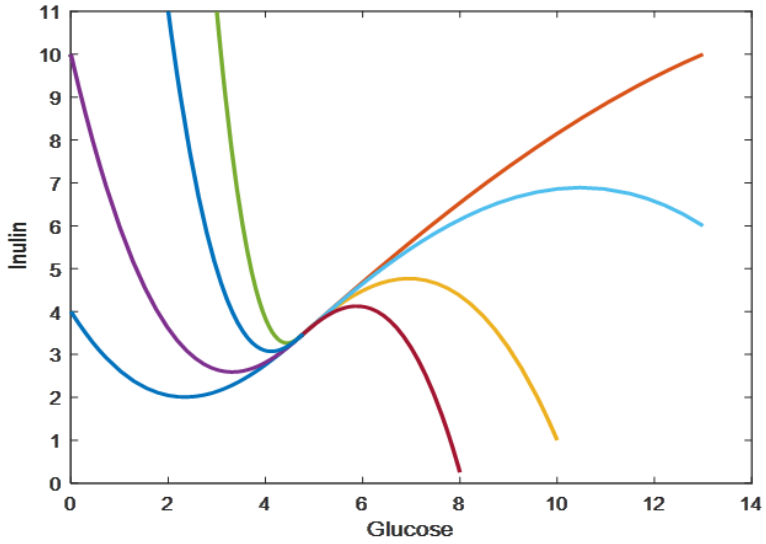


รูปที่ 4.1 เมื่อได้รับน้ำตาลจากภายนอกในระดับต่ำ



รูปที่ 4.2 เมื่อได้รับน้ำตาลจากภายนอกในระดับสูง

รูปที่ 4 แสดงเสถียรภาพของกลูโคส-อินซูลิน



รูปที่ 5 แสดงความเสถียรภาพของแบบจำลอง $G-I-E$

รูปที่ 4.1 และรูปที่ 4.2 แสดงเสถียรภาพของความเข้มข้นของกลูโคส – อินซูลินในกระแสเลือดเมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมงอินซูลินจะปรับระดับของกลูโคสในกระแสเลือดให้อยู่ในสภาวะสมดุล และรูปที่ 5 แสดงความเสถียรของแบบจำลอง $G-I-E$ สังเกตได้ว่าแบบจำลองมีความเสถียรภายใต้เงื่อนไข $b<1$ อิทธิพลของพารามิเตอร์อื่น ๆ ของแบบจำลองหรือปริมาณกลูโคสและอินซูลินที่มีค่าคงที่ ไม่มีบทบาทสำคัญใด ๆ ต่อความเสถียรภาพ Phase portrait ของกลูโคส - อินซูลินภายใต้เงื่อนไข $b<1$ แสดงในรูปที่ 5 ซึ่งแสดงความเสถียรภาพของแบบจำลอง $G-I-E$

บทสรุป (Conclusion)

จากการจำลองทางคอมพิวเตอร์ของตัวแบบพลศาสตร์ของกลูโคส อินซูลิน และกลูโคสที่นำเข้าจากภายนอก $(G-I-E)$ และจากการหาได้ของเงื่อนไขต่าง ๆ ที่ทำให้เสถียรภาพของวิจัยนี้ คือการใช้วิธีเชิงตัวเลข และแสดงผลเป็นกราฟความเสถียรได้ชัดเจน โดยที่สามารถนำมาพยากรณ์ปริมาณกลูโคส-อินซูลินในกระแสเลือดได้ กล่าวคือเมื่อเรารับประทานอาหารและยาหรืออาหารหวานจัดเข้าไป หลังจากเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมงระดับน้ำตาลในเลือดจะถูกปรับระดับให้อยู่ในสภาวะสมดุล

ระบบย่อยอาหารจะทำการย่อยอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตให้กลายเป็นกลูโคสเพื่อดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด แล้วนำไปใช้เป็นพลังงานสำหรับเซลล์เนื้อเยื่อ รวมทั้งอวัยวะต่าง ๆ ส่วนน้ำตาลที่เหลือจากการใช้กิจกรรมต่าง ๆ จะถูกสะสมไว้ที่ตับและกล้ามเนื้อ เพื่อนำออกมาใช้ในยามจำเป็น เมื่อกลูโคสในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น อินซูลินในตับอ่อนจะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกมาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในสภาวะสมดุล ซึ่งระดับน้ำตาลในกระแสเลือดสำหรับคนที่เป็นโรคเบาหวานจะต้องน้อยกว่า 140 mg/dL หรือ 7.8 mmol/L

เอกสารอ้างอิง

1. พิสิฐ ตั้งกิจวาณิช. The Endocrine Pancreas. เผยแพร่ 28 เมษายน 2557. เมื่อ 20 มีนาคม 2564. https://www.slideshare.net/UtaiSukviwatsirikul/endocrine-pancreas
2. Editor-Diabetes.co.uk. Living with Diabetes: Blood Sugar Level Ranges. Diabetes. Published January 15, 2019. Accessed March 21, 2021. https://www.diabetes.co.uk/diabetes_care/blood-sugar-level-ranges.html
3. จิตรา ตันติวัฒนเสถียร. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia). โรงพยาบาลสมิติเวช. Published July 23, 2561. Accessed March 10, 2021. https://www.samitivejhospitals.com/th/article/detail/%20ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง
4. วลัยพร เลาหวินิจ. โรคเบาหวานกับอาการโรคแทรกซ้อน (Diabetes Mellitus: DM, Diabetes). โรงพยาบาลเวิลด์เมดิคอล. Accessed November 18, 2020. http://theworldmedicalcenter.com/th/new_site/health_article/detail/?page=โรคเบาหวานกับอาการโรคแทรกซ้อน-diabetes-mellitus-dm-diabetes
5. พิมพ์ใจ อันทานนท์. โรคเบาหวาน. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. เมื่อ 10 เมษายน 2564. https://www.dmthai.org/index.php/knowledge/for-normal-person/health-information-and-articles/health-information-and-articles-old-3/846-2019-04-20-01-49-18
6. Blood Sugar Chart: Target Levels. DiabeNo. Published November 2, 2017. Accessed March 10, 2021. https://www.diabeno.com/2017/11/02/blood-sugar-chart-target-levels/
7. ศูนย์เบาหวาน ไทรอยด์ และต่อมไร้ท่อ โรงพยาบาลกรุงเทพ. กินอย่างไรเมื่อเป็นเบาหวาน. โรงพยาบาลกรุงเทพ. เมื่อ 21 มีนาคม 2564. https://www.bangkokhospital.com/content/eat-when-diabetes
8. Jennifer Huizen. What are the ideal blood sugar levels? MedicalNewsToday. Published May 17, 2019. Accessed March 20, 2021. https://www.medicalnewstoday.com/articles/317536#guidelines
9. Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus.

Clin Sci. 1939;4:119-152.
10. Bolie VW. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J Appl Physiol*. 1961;16(5):783-788. doi:10.1152/jappl.1961.16.5.783
11. Ranjan K, Anuradha D. A Mathematical Model for Glucose-Insulin Interaction under the Influence of Externally Ingested Glucose in Presence of Constant Amount of Glucose and Insulin in the Body. *Int J Sci Res Sci Eng Technol*. 2018;4(9):507-511.
12. Anuradha D, Ranjan K, Aditya G. A Mathematical Model of Glucose - Insulin regulation under the influence of externally ingested glucose (G-I-E model). *Int J Math Stat Invent*. 2016;4(5):54-58.
13. Jamal H, Denghmingliani Z. A mathematical model of glucose-insulin interaction. *J Mizo Acad Sci*. 2014;14(2):84-88.
14. Sandhya, Deepak K. Mathematical Model for Glucose-Insulin Regulatory System of Diabetes Mellitus. *Adv Appl Math Biosci*. 2011;2(1):39-46.

สัญญาอนุญาต ไฟล์ข้อมูลเสริม และ ลิขสิทธิ์

บทความนี้เผยแพร่ในรูปแบบของบทความแบบเปิดและสามารถเข้าถึงได้อย่างเสรี (open-access) ภายใต้เงื่อนไขของสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอนส์สากล ในรูปแบบที่ ต้องอ้างอิงแหล่งที่มา ห้ามใช้เพื่อการค้า และห้ามแก้ไขดัดแปลง เวอร์ชั่น 4.0 (CC BY NC ND 4.0) ท่านสามารถแจกจ่ายและนำบทความไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาได้ แต่ต้องระบุการอ้างอิงถึงบทความนี้จากเว็บไซต์วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ โดยการระบุข้อมูลบทความและลิงก์ URL บนเอกสารอ้างอิงของท่าน ท่านไม่สามารถนำบทความไปใช้เพื่อการพาณิชย์ใด ๆ ได้เว้นแต่ได้รับอนุญาตจากบรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และกรณีมีการนำบทความไปเรียบเรียงใหม่ เปลี่ยนแปลงเนื้อหา หรือเสริมเติมแต่งเนื้อหาของบทความนี้ ท่านไม่สามารถนำบทความที่ปรับแต่งไปเผยแพร่ได้ในทุกกรณี

หากมีวัสดุเอกสารข้อมูลวิจัยเสริมเพิ่มเติมใด ๆ ที่ใช้อ้างอิงในบทความ ท่านสามารถเข้าถึงได้บนหน้าเว็บไซต์ของวารสาร
บทความนี้เป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ (Chulabhorn Royal Academy) พ.ศ.2564

การอ้างอิง

วชิรา สุริยะพงศากุล, กาญจนา คำนึงกิจ. ตัวแบบพลศาสตร์เสถียรของกลูโคส-อินซูลินและกลูโคสที่นำเข้าจากภายนอก. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์* 2564;3(2):94-105. https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/249072

Suriyapongsakul W, Kumnungkit K. *J Chulabhorn Royal Acad*. 2021;3(2):94-105. https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/249072

Online Access

https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/249072