

SIMULATIONS OF HUMAN MODIFICATION GLUCOSE AND INSULIN
REGULATIONS SYSTEM MODEL



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENT FOR THE
DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN APPLIED MATHEMATICS
DEPARTMENT OF MATHEMATICS SCHOOL OF SCIENCE
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG
2023

KMITL-2023-SC-M-001-052

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.



COPYRIGHT 2023

SCHOOL OF SCIENCE

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

Thesis Title	Simulations of a Human Modification Glucose and Insulin Regulations System Model
Student Name	Miss. Narisara Sensomied
Student ID	61605031
Degree	Master of Science (Applied Mathematics)
Department	Mathematics
Year	2023
Thesis Advisor	Asst.Prof.Dr.kanchana Kumnungkit

Abstract

In this work, a mathematical model of the control system of human circulating glucose concentration was examined. To this control system, a new variable was added to study the rate of reabsorption caused by glucose and insulin reactions in both normal and clinically treated subjects. This system of regulating blood sugar concentration allows the mathematical modeling of a system of three variable linear differential equations. This model was numerically analyzed using the Runge-Kutta method to determine the characteristics of glycemic homeostasis in normal and treated patients. Finally, we found this improved model, when the rate terms for glucose and insulin reaction were added. We found that the resulting curves showed the reaction rates of glucose uptake and insulin uptake in equilibrium that could be obtained and matched the actual reference levels for normal subjects (glucose level 70-110 mg/dl, insulin level 5-15 μ U/mL)

Keywords: equilibrium, Runge-Kutta method, glucose-insulin regulatory equations, glycemic homeostasis

Acknowledgements

I would like to express my sincere thanks to my thesis advisor, Asst.Prof.Dr.Kanchana Kumnungkit for her invaluable help and constant encouragement throughout the course of this research. I am most grateful for her teaching and advice, not only the research methodologies but also many other methodologies in life. I would not have achieved this far and this thesis would not have been completed without all the support that I have always received from her.

Finally, I most gratefully acknowledge my parents and my friends for all their support throughout the period of this research.



Narisara Sensomied

Table of contents

	Page
Abstract in English	i
Acknowledgements	ii
Table of contents	iii
List of tables	iv
List of figures	v
Abbreviations/Symbols	vi
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Research motivation	1
1.2 Objectives of the study	2
1.3 Scope(s) of the study	2
1.4 Research methodology	2
1.5 Benefits of the study	3
Chapter 2 Basic knowledge and Literature Reviews	4
2.1 Basic knowledge about blood glucose-insulin	4
2.1.1 Blood Glucose Regulation	4
2.1.2 Diabetes and its symptoms	5
2.1.3 Nonlinear systems and Linearization	6
2.2 Mathematical Model of Glucose – Insulin System & Literature Reviews	7
Chapter 3 Research methodology	14
Chapter 4 Results and discussion	22
4.1 Numerical Simulation	22
Chapter 5 Conclusions and Suggestions	31
5.1 Conclusions	31
5.2 Suggestions	32
References	33
Appendix/Appendices	36
Author biography	51

List of tables

Table	Page
1 Parameters values used in mathematical models for normal person [13]	19
2 Parameters values used in mathematical models for Patient1 [13]	20
3 Parameters values used in mathematical models for Patient2 [13]	20
4 Parameters values used in mathematical models for Patient3 [13]	21
5 Parameters values used in mathematical models for normal person	22
6 Parameters values used in mathematical models for normal person	23
7 Parameters values used in mathematical models for normal person	24
8 Parameters values used in mathematical models for normal person	24
9 Parameters values used in mathematical models for Patient1	25
10 Parameters values used in mathematical models for Patient1	25
11 Parameters values used in mathematical models for Patient1	26
12 Parameters values used in mathematical models for Patient1	27
13 Parameters values used in mathematical models for Patient2	27
14 Parameters values used in mathematical models for Patient2	28
15 Parameters values used in mathematical models for Patient3	29
16 Parameters values used in mathematical models for Patient3	29

List of figures

Figure	Page
1. insulin and glucagon regulate blood sugar [2].	4
2. Diabetes Symptoms.	5
3. Model for glucose concentration system.	12
4. Model for insulin for the remote compartment system.	13
5. Model for insulin concentration system.	13
6. Glucose-insulin control system of Normal Person [13].	19
7. Glucose-insulin control system of patient 1 [13].	19
8. Glucose-insulin control system of patient 2 [13].	20
9. Glucose-insulin control system of patient 3 [13].	21
10. Glucose-insulin control system of Normal Person.	22
11. Glucose-insulin control system of Normal Person.	23
12. Glucose-insulin control system of Normal Person.	23
13. Glucose-insulin control system of Normal Person.	24
14. Glucose-insulin control system of patient 1.	25
15. Glucose-insulin control system of patient 1.	25
16. Glucose-insulin control system of patient 1.	26
17. Glucose-insulin control system of patient 1.	26
18. Glucose-insulin control system of patient 2.	27
19. Glucose-insulin control system of patient 2.	28
20. Glucose-insulin control system of patient 3.	28
21. Glucose-insulin control system of patient 3.	29
22. comparison of glucose levels in the bloodstream of normal person.	29
23. comparison of glucose levels in the bloodstream of patient 1.	30

Abbreviations/Symbols

- $G(t)$: The plasma glucose concentration at time t (mg/dl)
- $X(t)$: The generalized insulin variable for the remote compartment (min^{-1})
- $I(t)$: The plasma insulin concentration at time t ($\mu\text{U/ml}$).
- G_b : This is the basal preinjection value of plasma glucose (mg/dl).
- I_b : This is the basal preinjec value of plasma insulin ($\mu\text{U/ml}$).
- m_1 : Insulin independent rate constant of glucose rate uptake in muscles, live randadipose tissue (min^{-1}).
- m_2 : The rate of decrease in tissue glucose uptake ability (min^{-1}).
- m_3 : The insulin independent increase in glucose uptake ability in tissue per unit of insulin concentration I_b ($\text{min}^{-2}(\mu\text{U/ml})$).
- m_4 : The rate of the pancreatic β -cells' release of insulin after the glucose injection and with glucose concentration above h [$(\mu\text{U/ml})\cdot\text{min}^{-2}(\text{mg/dl})^{-1}$]
- m_5 : The threshold value of glucose above which the pancreatic β -cells release insulin.
- m_6 : The first order decay rate for insulin in plasma (min^{-1}) pancreatic β -cells release insulin.
- m_7 : The rate of reaction of insulin-glucose uptake ability (min^{-1}).

Chapter 1

Introduction

1.1 Introduction and background of the problem

NCDs or non-communicable diseases are chronic non-communicable diseases, meaning they are not caused by pathogens and cannot be spread from person to person. It is a disease caused by habits or lifestyle behaviors. These will have a slow progression of the disease, gradually accumulating symptoms continuously. It is often a chronic disease when there are symptoms of the disease. Therefore, NCDs may be classified as a group of chronic diseases. Currently, 1 in 5 of the most popular chronic diseases is diabetes, which used to be a lot in the elderly. But now it is found that patients in childhood and adolescents are increasing as well. Of course, it's caused by changes in consumption behavior, especially in a fast-paced life. Eating fast food or junk food causes more people with diabetes in different ages, where diabetes is considered a disease that has an abnormality in the absorption of blood sugar.

The process of converting blood sugar into energy involves the hormone insulin. If this process is abnormal, the resulting form is diabetes. The hormone insulin is produced by the pancreas and if abnormal insulin causes blood sugar to rise above normal levels. (Standard (normal) medical values be the sugar level in the range of 70-110 mg/dl and the insulin concentration is in the range of 5-15 μ U/ml). If the human body has the absorption of sugar in the blood into the cells with abnormal results then there is in high blood sugar level and called diabetes. In such cases, diabetic patients can have complications such as kidney or heart nerve endings or blurred vision, etc.

Type of diabetes [1]

There are two types of diabetes:

1.Type 1 (Type 1 diabetes mellitus, T1DM) diabetes is caused by pancreatic cells being destroyed by the body's immune system. Causes insulin deficiency, often found in children.

2.Type 2 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) diabetes is the most common type, accounting for 95% of all diabetes patients. caused by insulin resistance It is often found in adults who are overweight or obese.

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

In addition, the medical communities or some hospitals have added two more types of diabetes, gestational diabetes; and diabetes with a specific cause

Diabetes Preventions [2]

1. We should do choosing a variety of foods, focusing on vegetables, fruits and various grains, reducing sweet, oily, salty foods.
2. Regular exercise should be done for at least 30 minutes three to five times a week.
3. We should do clearing the mind, getting enough sleep 7 to 8 hours a day.
4. Non-smoking and non-alcoholic beverages.
- 5 People over 35 should have a health check every year.

1.2 Objective of research

- 1.2.1) To Study at mathematical model for glucose-insulin reaction in the human body.
- 1.2.2) To develop a new model for glucose and insulin interaction.
- 1.2.3) To apply the numerical method to simulate this model and analyze the results.

1.3 Scopes of research

- 1.3.1) To study the interaction between glucose and insulin in the human body.
- 1.3.2) To study principle of a model for Glucose-insulin reaction under the influence of externally ingested glucose with normal and abnormal case.
- 1.3.3) To develop a new model for glucose and Insulin Regulations System.
- 1.3.4) Finding the rate of absorption while having a new modified model.
- 1.3.5) To simulate and analyze the results of this system

1.4 Research methodology

- 1.4.1) To study the incidence of diabetes and related research.
- 1.4.2) To study behavior of blood glucose-insulin of diabetic patients and normal.

1.4.3) Glucose-insulin interaction was studied with reference to Sandhya and Deepak Kumar [1] and the model was improved to further study the glucose-insulin uptake rate and to analyze the mathematical model.

1.4.4) Numerical analysis was performed using the Runge-kutta method to determine the characteristics of glycemic homeostasis. In normal people and patients with different types of diabetes, the patients are patient 1, patient 2, patient 3.

1.4.5) Analyze and summarize research results

1.5 Benefits of research

1.5.1) To know the principle of diabetes.

1.5.2) To obtain a better understanding of ordinary differential equation system (linear and nonlinear) concepts.

1.5.3) To find that Mathematical models can be applied to diabetes and analyze results.

All details in this book are chapter 2: Basic knowledge and Literature Reviews, chapter 3: Research methodology, chapter 4: Results and discussion and the last chapter 5: Conclusions and Suggestion.

Chapter 2

Basic knowledge and Literature Reviews

This chapter describes the basic knowledge of diabetes, glucose and insulin interaction in the human body, and finally, revised literature's reviews

2.1 Basic knowledge about blood glucose-insulin

2.1.1 Blood Glucose Regulation

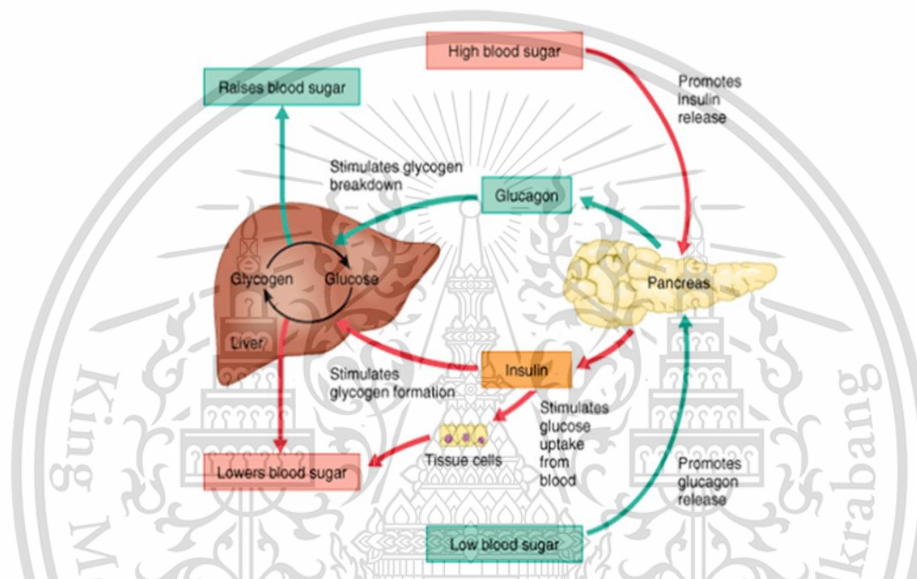


Figure 2.1: insulin and glucagon regulate blood sugar [3]

Insulin and glucagon work together in a balance and play a vital role in regulating a person's blood sugar levels. Glucagon breaks down glycogen to glucose in the liver. Insulin enables blood glucose to enter cells, where they use it to produce energy. Together, insulin and glucagon help maintain homeostasis, where conditions inside the body hold steady. When a person's blood sugar is too high, their pancreas secretes more insulin. Their pancreas releases glucagon to raise them. When their blood sugar levels drop this balance helps provide sufficient energy to the cells while preventing damage that can result from consistently high blood sugar levels. If a person's body cannot maintain this balance, diabetes and other conditions can result. Prescription insulin and glucagon can help trusted. Source keep a person's blood sugar levels within safe limits

2.1.2 Diabetes and its symptoms

If you have any of the following diabetes symptoms, see your doctor about getting your blood sugar tested:

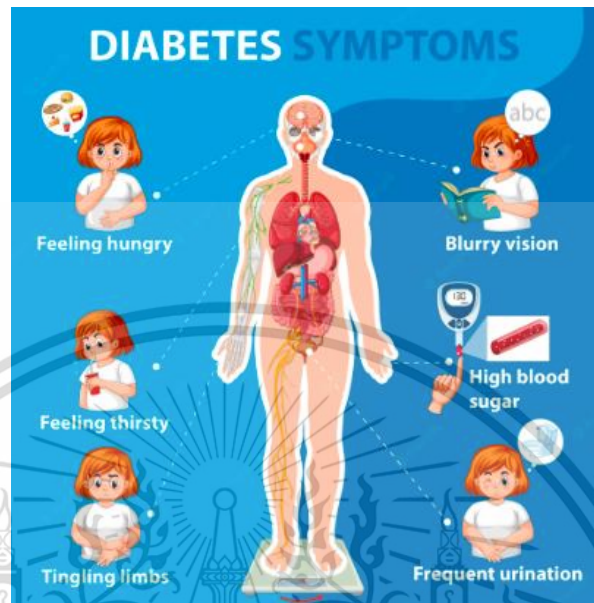


Figure 2.2: Diabetes Symptoms [3]

- Urinate (pee) a lot, often at night
- Are very thirsty
- Lose weight without trying
- Are very hungry
- Have blurry vision
- Have numb or tingling hands or feet
- Feel very tired
- Have very dry skin
- Have sores that heal slowly
- Have more infections than usual

Symptoms of Type 1 Diabetes

People who have type 1 diabetes may also have nausea, vomiting, or stomach pains. Type 1 diabetes symptoms can develop in just a few weeks or months and can be severe. Type 1 diabetes usually starts when you're a child, teen, or young adult but can happen at any age.

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

Symptoms of Type 2 Diabetes.

Type 2 diabetes symptoms often take several years to develop. Some people don't notice any symptoms at all. Type 2 diabetes usually starts when you're an adult, though more and more children and teens are developing it. Because symptoms are hard to spot, it's important to know the risk factors for type 2 diabetes. Make sure to visit your doctor if you have any of them.[3]

2.1.3 Nonlinear systems and Linearization.

We will be only interested in nonlinear systems, for example:

$$\frac{dx}{dt} = \sin x \quad (2.1)$$

$$\frac{dy}{dt} = -0.25y + 0.5xy \quad (2.2)$$

$$\text{and } \frac{dx}{dt} = x(1 - 2x - 3y) \quad (2.3)$$

$$\frac{dy}{dt} = 2y(3 + x - 2y) \quad (2.4)$$

Two examples are nonlinear systems.

Macroscopically, the whole system is nonlinear, but we still need a linear system for further analysis. So here comes a method of linearization near the equilibrium points. We linearize the graph of the solution for details to sketch a global phase portrait but using a method to approach the exact function.

Suppose (x_0, y_0) is an equilibrium point and define two deviation variables

$\epsilon(t) = x(t) - x_0$, $\mu(t) = y(t) - y_0$ where $x(t) \rightarrow x_0$ and $y(t) \rightarrow y_0$. The "deviation variables" mean that we start slightly differently from (x_0, y_0) and measure the difference to be more accurate. Hence $\epsilon(t)$ and $\mu(t)$ are approaching to 0.

Then we differentiate the deviation variables to have

$$\frac{d\epsilon}{dt} = \frac{dx}{dt} = f(x_0 + \epsilon, y_0 + \mu), \quad (2.5)$$

$$\frac{d\mu}{dt} = \frac{dy}{dt} = g(x_0 + \epsilon, y_0 + \mu) \quad (2.6)$$

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

By the expansion of Taylor series for two-variable functions, we have

$$\frac{d\epsilon}{dt} = f(x_0, y_0) + \epsilon \frac{\partial f}{\partial x} + \mu \frac{\partial f}{\partial y} + \dots, \quad (2.7)$$

$$\frac{d\mu}{dt} = g(x_0, y_0) + \epsilon \frac{\partial g}{\partial x} + \mu \frac{\partial g}{\partial y} + \dots \quad (2.8)$$

Here we converted the nonlinear system to a linear one.

As $f(x_0, y_0) \approx g(x_0, y_0) \rightarrow 0$, so we can write the system into the matrix form which is the linearization near.

$$(x_0, y_0) \begin{bmatrix} \frac{\partial \epsilon}{\partial t} \\ \frac{\partial \mu}{\partial t} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \epsilon \\ \mu \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

This is called Jacobian matrix, usually denoted as J.

Still considering the example in 6.0, we will have the general linearization

$$J = D_{f(x,y)} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

2.2 Mathematical Model of Glucose – Insulin System & Literature Reviews.

They were interested in and studied the distinction of early insulin secretion.

For these reasons, Gaetano and Arino presented it in 2000 [5].

$$\frac{dG(t)}{dt} = -[p_1 + X(t)]G(t) + p_1G_b \quad (2.11)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \quad (2.12)$$

$$\frac{dI(t)}{d(t)} = p_4[G(t) - p_5] - p_6[I(t) - I_b] \quad (2.13)$$

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

where ;

$G(t)$: The blood glucose concentration at time t (mg/dl).

$I(t)$: The blood insulin concentration at time t (μ U/ml).

$X(t)$: An auxiliary function representing insulin-excitabile tissue glucose uptake activity, proportional to insulin concentration in compartment (min⁻¹).

G_b : The subject's baseline glycemia (mg/dl).

I_b : The subject's baseline insulinemia (μ U/ml).

p_0 : The theoretical glycemia at time 0 after the instantaneous (mg/dl).

p_1 : The glucose "mass action" rate constant, i.e. the insulin-independent rate constant of tissue glucose uptake (min⁻¹).

p_2 : The rate constant expressing the spontaneous decrease of tissue glucose uptake ability (min⁻¹).

p_3 : The insulin-dependent increase in tissue glucose uptake ability, per unit of insulin concentration excess over baseline insulin [min⁻²(μ U/ml).⁻¹]

p_4 : The rate of pancreatic release of insulin after the bolus, per minute and per mg/dl of glucose concentration [$(\mu$ U/ml) (mg/dl)⁻¹ min⁻¹]

p_5 : The pancreatic glycemia (mg/dl).

p_6 : The "first order decay rate constant for Insulin in Plasma (min⁻¹).

p_7 : The theoretical plasma insulin concentration at time (mg/dl).

Mathematical model of diabetes mellitus, which is a metabolic disease concerned with the regulation process of glucose in the body by the pancreatic insulin in 2014 [6].

$$\frac{dx}{dt} = -a_1x - a_2xy + a_3 \quad (2.14)$$

$$\frac{dy}{dt} = -b_1x - b_2y \quad (2.15)$$

where,

a_1 : represents insulin-independent glucose disappearance while

a_2 : represents insulin-dependent glucose disappearance. The glucose infusion rate is represented by a_3 The last two rates,

b_1 and b_2 represent insulin production due to glucose stimulation and insulin degradation, respectively.

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

Mathematical model for Glucose-Insulin-Ingested glucose regulatory system can be expressed by the following sets of differential equations in 2011 [7].

$$\dot{G}(t) = -aG - bI + \alpha E + \delta \quad (2.16)$$

$$\dot{I}(t) = cG - dI \quad (2.17)$$

$$\dot{E} = \beta E(1 - \gamma E) \quad (2.18)$$

where,

- δ : Constant amount of glucose present in the body
- a: Rate constant representing insulin independent glucose disappearance
- b: Rate constant representing insulin dependent glucose disappearance
- c: Rate constant representing insulin production due to glucose stimulation
- d: Rate constant representing glucose independent insulin degradation
- α : Rate constant representing increase of glucose level due to ingested glucose
- β : Intrinsic growth constant of ingested source of glucose
- $\frac{1}{\gamma}$: Carrying capacity of ingested source of glucose

In 1974 [8], they developed a mathematical model for the analysis of the glucose-insulin interplay during glucose infusions was constructed. The model describes the eventual occurrence of glucosuria, changes in the concentration of glucose in its pool, and mimics the effects of regulatory hormones when hypoglycaemia appears. Insulin secretion is assumed to be controlled, in a multiplicative manner, by an immediate glucose function, a hypothetical potentiator that is slowly generated by glucose, and a negative factor with a shorter time-course which corresponds to the refractory phase of the pancreas. There are three compartment model is used in the simulation of the metabolism and distribution of insulin after its release. Finally, glucose utilization is described as a multiplicative function, related to the prevailing concentrations of glucose in blood and insulin in the extracellular space. This model is able to simulate all the experimental situations described in this report, both in normal man and in the diabetic syndrome, in which insulin secretion shows varying degrees of impairment. The results of the simulation of individual experiments

are given either as a set of theoretical parameter values, or described as the insulin response of the model to a standard, hypothetical glucose stimulus. The latter alternative is an attractive method for objectively evaluating the insulin response to a standard glucose load in clinical materials.

In 2018 [9] they proposed a more simplified three compartment-mathematical model with only 6 ordinary differential equations by introducing a tissue compartment comprising kidney, gut, brain and periphery. For model parameter identification, we use inverse problems technique to solve a specific optimal control problem where data are obtained by solving the global model of John Thomas Sorensen. Numerical results show that the proposed model is adaptable to data and can be used to adjust diabetes mellitus type I or type II for diabetic patients.

In 2020 [10], they proposed is capable of emulating the pathophysiology of T2DM metabolism, including the effect of gastric emptying and insulin enhancing effect due to incretin hormones. The incorporation of these effects lies in the implemented methodology since the mathematical functions that represent metabolic rates, with a relevant contribution to hyperglycaemia are adjusting individually to the clinical data of patients with T2DM. Numerically, the resulting model successfully simulates a scheduled graded intravenous glucose test and oral glucose tolerance tests at different doses. The comparison between simulations and clinical data shows an acceptable description of the blood glucose dynamics in T2DM. It opens the possibility of using this model to develop model-based controllers for the regulation of blood glucose in T2DM.

In 2021 [11], they proposed Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by abnormally high urine and blood glucose levels (i.e., hyperglycemia) due to insufficient insulin levels. Based on the statistics of American Diabetes Association (ADA) or American Diabetes Association, approximately 23.6 million people, or 7.8% of the population, in the USA are afflicted with this disease. While an estimated 17.9 million people have been diagnosed with diabetes, regrettably, 5.7 million people (or nearly one quarter) are unaware that they have the disease. The total annual economic cost of diabetes in 2007 was estimated to be \$174 billion. Diabetes can cause serious health complications including blindness, heart disease, kidney failure, stroke, nerve damage, and lower extremity amputations. According to the statistical report from Centers for Disease Control and Prevention (CDC), diabetes is the sixth

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

leading cause of death in the USA. Consequently, diagnosis, treatment, control and prevention of diabetes, are extremely critical in the current medical era.

In 2023 [12], they proposed our bodies desire blood glucose to be maintained between 70 mg/dl and 110 mg/dl (mg/dl means milligrams of glucose in 100 milliliters of blood). Below 70 is termed hypoglycemia. Above 110 can be normal if you have eaten in the past two to three hours. That is why your doctor wants to measure your blood glucose while you are fasting, when the level should be between 70 and 110. Even after you have eaten, however, your glucose should be below 180. Above 180 is termed hyperglycemia (which translates to mean "too much glucose in the blood"). If your blood sugar measures above 200 after drinking sugar water (a glucose tolerance test), then you are diagnosed with diabetes.

In this study 2011 [13], Mathematical model provide clues to our understanding of diabetes incidence with the hormones insulin and glucose interacting with each other and this model can also explain the glucose-insulin interaction according to Sandhya and Deepak Kumar [13]. In addition, the model was improved to further study the rate of glucose-insulin uptake and to analyze the mathematical model for glucose-insulin control in diabetic patients by studying the mathematical model in the form of systems of nonlinear differential equations that can explain the working principle of glucose and insulin consisting of circulating glucose concentration (G), typical insulin for the remote compartment (X), circulating insulin glucose concentration(I)[13]. The system of linear differential equations of the function of glucose and insulin is as follows.

$$\frac{dG}{dt} = -m_1G(t) + m_2I(t) + m_1G_b \quad (2.19)$$

$$\frac{dx}{dt} = -m_2X(t) + m_3I(t) - m_3I_b + m_6I_b \quad (2.20)$$

$$\frac{dI}{dt} = -m_3I(t) + m_4G(t) + m_4m_5 - m_6I(t) + m_6I_b \quad (2.21)$$

where:

$G(t)$: The plasma glucose concentration at time t (mg/dl)

$X(t)$: The generalized insulin variable for the remote compartment (min-1)

$I(t)$: The plasma insulin concentration at time t (μ U/ml).

G_b : This is the basal preinjection value of plasma glucose (mg/dl).

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

I_b : This is the basal preinjec value of plasma insulin ($\mu\text{U}/\text{ml}$).

m_1 : Insulin independent rate constant of glucose rate uptake in muscles, live and adipose tissue (min^{-1}).

m_2 : The rate of decrease in tissue glucose uptake ability (min^{-1}).

m_3 : The insulin independent increase in glucose uptake ability in tissue per unit of insulin concentration I_b ($\text{min}^{-2}(\mu\text{U}/\text{ml})$).

m_4 : The rate of the pancreatic β -cells' release of insulin after the glucose injection and with glucose concentration above h [$(\mu\text{U}/\text{ml})\cdot\text{min}^{-2}(\text{mg}/\text{dl})^{-1}$]

m_5 : The threshold value of glucose above which the pancreatic β -cells release insulin.

m_6 : The first order decay rate for insulin in plasma (min^{-1}) pancreatic β -cells release insulin.

We interested in the system of the regulation of glucose insulin [13]. Then interested in details so much, we can understand and draw a picture of the working system as follows [Figure2.3 - Figure2.5]

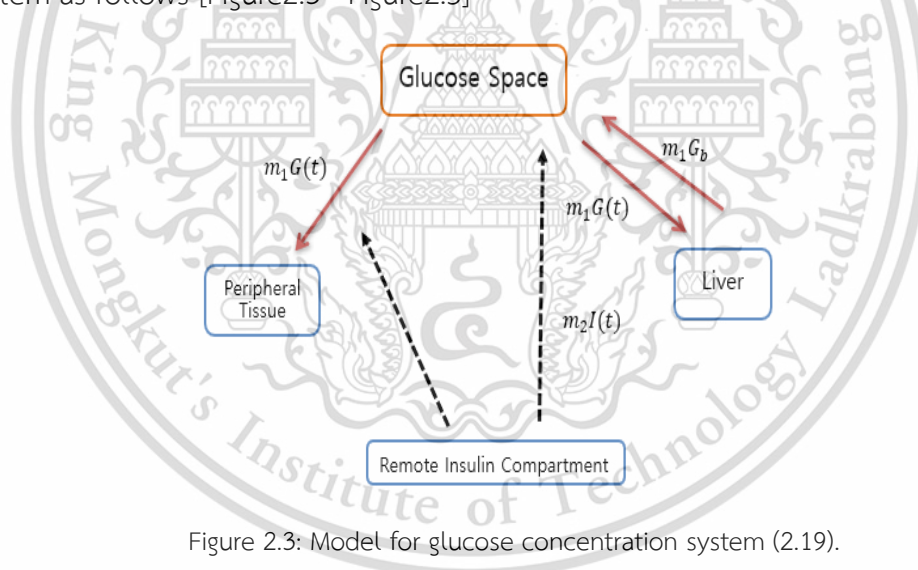


Figure 2.3: Model for glucose concentration system (2.19).

After eating every meal the digestion and absorption of the body causes the glucose level in the bloodstream to rise. When the blood sugar level is high, the pancreas signals the beta cells to release insulin to lower the blood sugar level by stimulating glucose into muscle cells and various tissues of the body (glucose Uptake) as shown in Figure2.3 including one important organ, the liver in which insulin stimulates the conversion of glucose to be stored as energy is glycolysis by a method known as glycolysis and thus the mathematical model is obtained as follows (2.19).

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

The working principle of insulin and the insulin receptor (Insulin Receptor) When the blood glucose is high and the pancreas releases insulin to lower the blood sugar level. Glucose will not be able to enter the cells of the body. Glucose can enter the cells of the body only when the insulin binds to the insulin receptor or Insulin Receptor it is represented by a mathematical model (2.20) as follows Figure 2.4

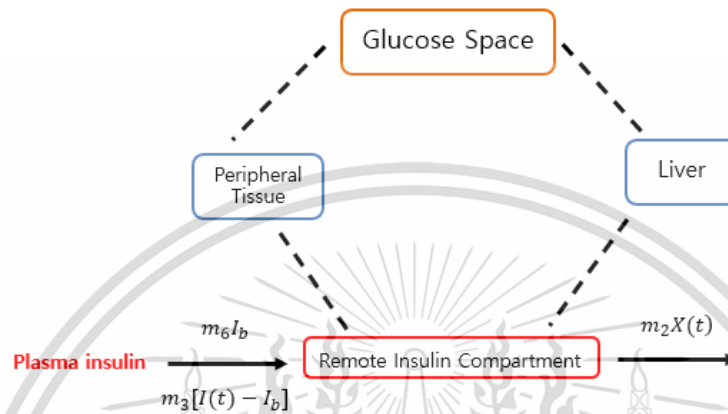


Figure 2.4: Model for insulin for the remote compartment system (2.20).

The main concentration of insulin in the bloodstream after the insulin has binds to the insulin receptor and cause glucose to enter the cells of the body at that time, the concentration of insulin in the blood was still present as shown by the following mathematical model (2.21) as follows Figure 2.5

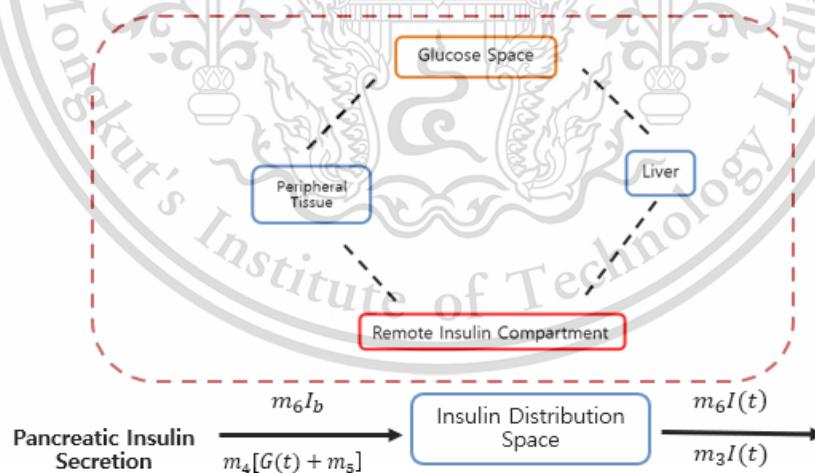


Figure 2.5: Model for Insulin concentration system (2.21).

Next chapter describes about research methodology.

Chapter 3

Research methodology

This chapter describes the methodology of this research using mathematical modeling and analytical methods to generate results that can be parameterized. To simulate the system model with 4th Runge-Kutta method and show a new system model with adding a term of glucose and insulin reaction.

Fourth order Runge-Kutta (RK4) technique method with 1 variable is given below.

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (3.1)$$

$$k_1 = f(y_n, t_n) \quad (3.2)$$

$$k_2 = f\left(y_n + \frac{h}{2}, t_n + \frac{h}{2}k_1\right) \quad (3.3)$$

$$k_3 = f\left(y_n + \frac{h}{2}, t_n + \frac{h}{2}k_2\right) \quad (3.4)$$

$$k_4 = f(y_n + h, t_n + hk_3) \quad (3.5)$$

The 4th Runge-kutta method that can be applied to solve two first-order differential equations is as follows. Consider the following system of differential equations.

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x, y) \quad (3.6)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(t, x, y) \quad (3.7)$$

Initial conditions: $x(t_0) = x_0, y(t_0) = y_0$

$$x_{i+1} = x_i + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (3.8)$$

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6}(I_1 + 2I_2 + 2I_3 + I_4) \quad (3.9)$$

Where; $t_{i+1} = t_i + h$

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

$$k_1 = f(t_i, x_i, y_i) \quad (3.10)$$

$$I_1 = g(t_i, x_i, y_i) \quad (3.11)$$

$$k_2 = f\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{h}{2}k_1, y_i + \frac{h}{2}I_1\right) \quad (3.12)$$

$$I_2 = g\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{h}{2}k_1, y_i + \frac{h}{2}I_1\right) \quad (3.13)$$

$$k_3 = f\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{h}{2}k_2, y_i + \frac{h}{2}I_2\right) \quad (3.14)$$

$$I_3 = g\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{h}{2}k_2, y_i + \frac{h}{2}I_2\right) \quad (3.15)$$

$$k_4 = f(t_i + h, x_i + hk_3, y_i + hI_3) \quad (3.16)$$

$$I_4 = g(t_i + h, x_i + hk_3, y_i + hI_3) \quad (3.17)$$

For $i = 0, 1, 2, \dots$

In this research use Runge-kutta method in matlab with 3 variables.

clear all

clc

h=0.25;

d=0:h:3000;

t = zeros(length(d),1);

x = zeros(length(d),1); %x = G

y = zeros(length(d),1); %y = X

z = zeros(length(d),1); %z = I

%--- Define constant -----

format long;

m1=0.0069;

m2=0.053;

m3=9.94*10⁽⁻⁶⁾;

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

```

m4=0.0046;
m5=82.9370;
m6=0.2814;
m7=0.0001;
Gb=0.09;
lb=7;

```

```
%-----
```

```
%--- initial condition ----
```

```
t(1)=1; x(1)=250; y(1)=25; z(1)=9;
```

```
%-----
```

```
for j = 2:length(d)
```

```
    t(j)=t(j-1)+h;
```

```
end
```

```
ftxyzw =@(t,x,y,z) (-m1*x)+(m2*z)+(m1*Gb)+(m7*z*Gb); %dG/dt
```

```
gtxyzw =@(t,x,y,z) (-m2*y)+(m3*z)+(-m3*lb)+(m6*lb); %dX/dt
```

```
htxyzw =@(t,x,y,z) (-m3*z)+(m4*x)+(m4*m5)+(-m6*z)+(m6*lb); %dl/dt
```

```
%-----
```

```
for i=2:length(d)
```

```
    f0 = ftxyzw(t(i-1),x(i-1),y(i-1),z(i-1));
```

```
    g0 = gtxyzw(t(i-1),x(i-1),y(i-1),z(i-1));
```

```
    h0 = htxyzw(t(i-1),x(i-1),y(i-1),z(i-1));
```

```
    f1 = ftxyzw(t(i-1)+0.5*h,x(i-1)+0.5*h*f0,y(i-1)+0.5*h*g0,z(i-1)+0.5*h*h0);
```

```
    g1 = gtxyzw(t(i-1)+0.5*h,x(i-1)+0.5*h*f0,y(i-1)+0.5*h*g0,z(i-1)+0.5*h*h0);
```

```
    h1 = htxyzw(t(i-1)+0.5*h,x(i-1)+0.5*h*f0,y(i-1)+0.5*h*g0,z(i-1)+0.5*h*h0);
```

```
    f2 = ftxyzw(t(i-1)+0.5*h,x(i-1)+0.5*h*f1,y(i-1)+0.5*h*g1,z(i-1)+0.5*h*h1);
```

```
    g2 = gtxyzw(t(i-1)+0.5*h,x(i-1)+0.5*h*f1,y(i-1)+0.5*h*g1,z(i-1)+0.5*h*h1);
```

```
    h2 = htxyzw(t(i-1)+0.5*h,x(i-1)+0.5*h*f1,y(i-1)+0.5*h*g1,z(i-1)+0.5*h*h1);
```

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

```

f3 = ftyzw(t(i-1)+h,x(i-1)+h*f2,y(i-1)+h*g2,z(i-1)+h*h2);
g3 = gtyzw(t(i-1)+h,x(i-1)+h*f2,y(i-1)+h*g2,z(i-1)+h*h2);
h3 = htyzw(t(i-1)+h,x(i-1)+h*f2,y(i-1)+h*g2,z(i-1)+h*h2);

sum = (h/6)*(f0+2*f1+2*f2+f3);
sum2 = (h/6)*(g0+2*g1+2*g2+g3);
sum3 = (h/6)*(h0+2*h1+2*h2+h3);

x(i)=x(i-1)+sum;
y(i)=y(i-1)+sum2;
z(i)=z(i-1)+sum3;
end

%-----
% Plot
clf
hold on
plot(t,x,'*')
plot(t,y,'o')
plot(t,z,'!')
xlabel('time')
ylabel('plasma glucose concentration')
title('Glucose-insulin regulatory system ');

```

In this research, the model was improved by studying the rate of circulating glucose and insulin absorption in the blood in addition to the previous model [13], where m_7 was defined as the rate of insulin-glucose uptake reaction. It is represented by this new system of equations (3.11 – 3.13).

$$\frac{dG}{dt} = -m_1 G(t) + m_2 I(t) + m_1 G_b + m_7 I(t) G_b \quad (3.11)$$

$$\frac{dx}{dt} = -m_2 X(t) + m_3 I(t) - m_3 I_b + m_6 I_b \quad (3.12)$$

$$\frac{dI}{dt} = -m_3 I(t) + m_4 G(t) + m_4 m_5 - m_6 I(t) + m_6 I_b \quad (3.13)$$

where;

$G(t)$: The plasma glucose concentration at time t (mg/dl)

$X(t)$: The generalized insulin variable for the remote compartment (min⁻¹)

$I(t)$: The plasma insulin concentration at time t (μ U/ml).

G_b : This is the basal preinjection value of plasma glucose (mg/dl).

I_b : This is the basal preinjec value of plasma insulin (μ U/ml).

m_1 : Insulin independent rate constant of glucose rate uptake in muscles, live and adipose tissue (min⁻¹).

m_2 : The rate of decrease in tissue glucose uptake ability (min⁻¹).

m_3 : The insulin independent increase in glucose uptake ability in tissue per unit of insulin concentration I_b (min⁻²(μ U/ml).).

m_4 : The rate of the pancreatic β -cells' release of insulin after the glucose injection and with glucose concentration above h [(μ U/ml)min⁻² (mg/dl)⁻¹]

m_5 : The threshold value of glucose above which the pancreatic β -cells release insulin.

m_6 : The first order decay rate for insulin in plasma (min⁻¹) pancreatic β -cells release insulin.

m_7 : The rate of reaction of insulin-glucose uptake ability (min⁻¹).

This new model will be simulated with the rk4-based numerical method, but first consider the simulation from the pre-improved system model as follows (2.19 – 2.21).

There were 2 cases for simulations; At first the normal case mean normal person in glucose level and the 2nd case is some patients.

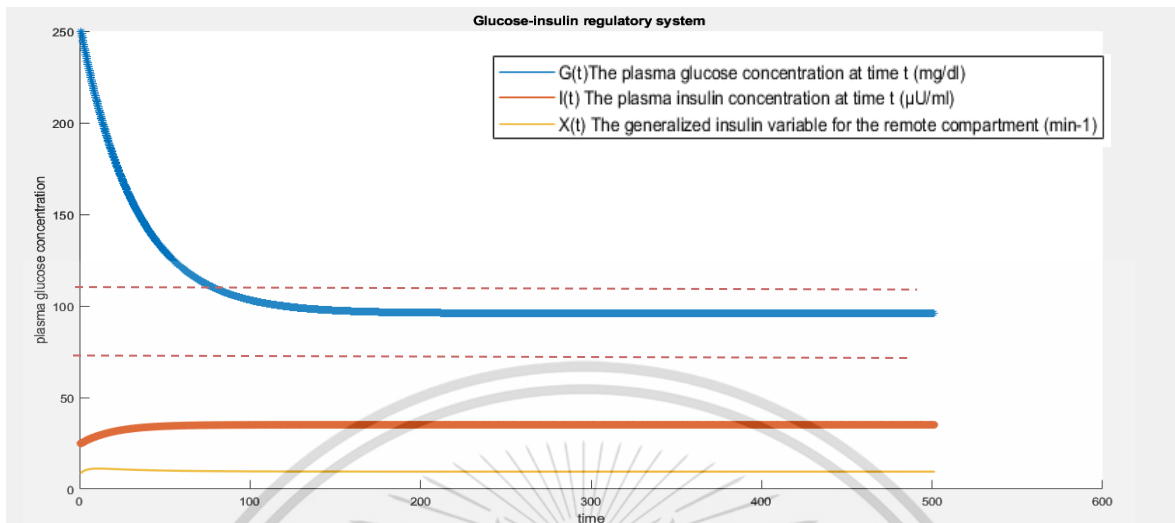


Figure 3.1.: Glucose-insulin control system of Normal Person

Table3.1: Parameters values used in mathematical models for Normal Person [13].

Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.01370	m_5	79.0353
m_2	0.0123	m_6	0.2659
m_3	$4.92 \cdot 10^{-6}$	G_b	80
m_4	0.0039	I_b	7

Simulation of patient 1.

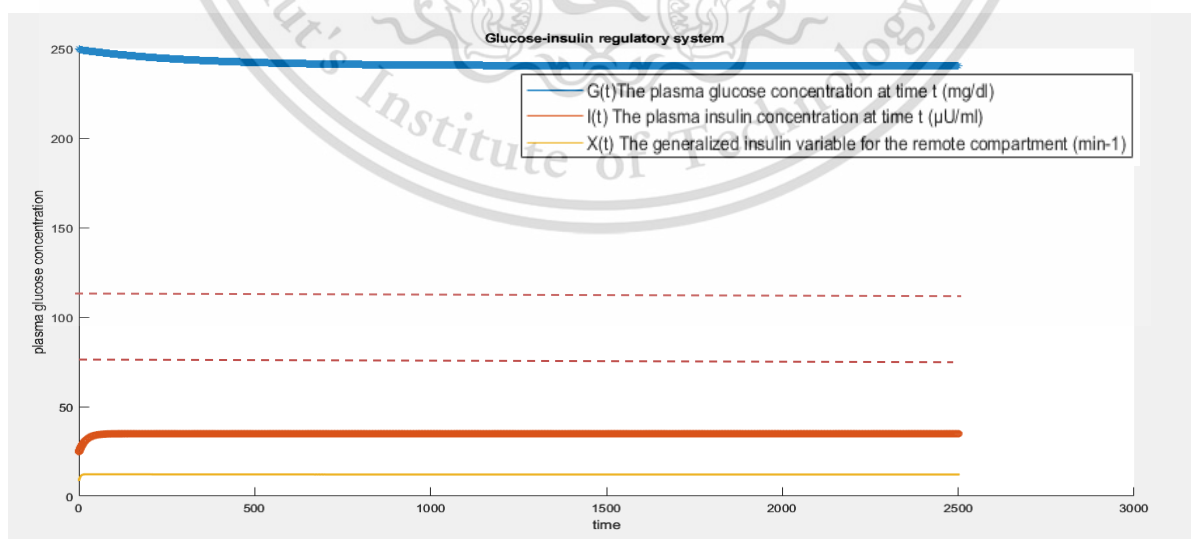


Figure 3.2: Simulations Glucose-insulin control system of patient 1

Table 3.2: Parameters values used in mathematical models for patient1 [13].

Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0	m_5	80.25
m_2	0.017	m_6	0.264
m_3	$5.3 \cdot 10^{-6}$	G_b	80
m_4	0.0042	I_b	7

Simulation of patient 2.

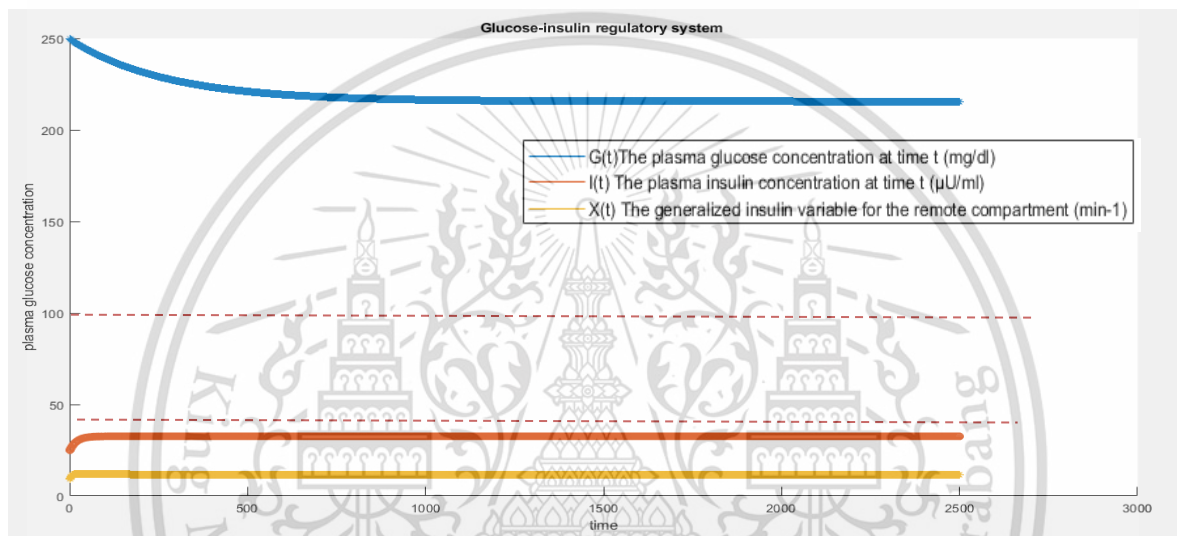


Figure 3.3: Simulations Glucose-insulin control system of patient 2

Table 3.3: Parameters values used in mathematical models for patient2 [13].

Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0	m_5	77.5783
m_2	0.072	m_6	0.2465
m_3	$216 \cdot 10^{-6}$	G_b	80
m_4	0.0038	I_b	7

Simulation of patient 3.

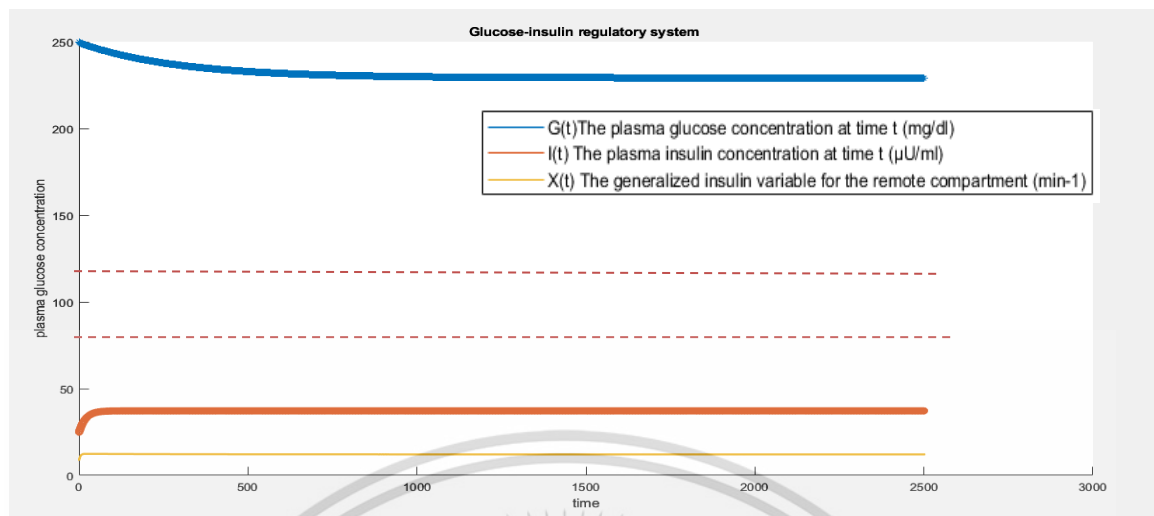


Figure 3.4: Simulations Glucose-insulin control system of patient 3

Table 3.4: Parameters values used in mathematical models for patient2 [13].

Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0	m_5	82.9370
m_2	0.0142	m_6	0.2814
m_3	$9.94 \cdot 10^{-6}$	G_b	80
m_4	0.0046	I_b	7

All simulations of the system ((2.19) - (2.21)) [13] were presented in Figure 3.1- Figure 3.4 and related to data in table 3.1-table 3.4 respectively. We found that every simulation could be stable. The stabilities of simulations would consider, In normal people, the glucose plasma concentration level were in standard level in stable circumstance. But other cases, patient1-patient3, the glucose plasma concentration in long time can be stable, however the concentration level were not tend to standard medical level (70-110 mg/dl). The new system model is cogitated by using reaction of the basal pre-injection value of plasma glucose and the plasma insulin concentration with m_7 in equation 3.11

Next chapter describes about the new other simulations of the new system model ((3.11) – (3.13)) and discussion.

Chapter 4

Results and discussion

In this chapter, the results from the study of increased glucose and insulin reabsorption rates are presented.

There are one normal person and 3 Patients for testing to simulate the new glucose and insulin regulations system. Simulations of the system (3.11-3.13), we can get 4 case; the 1st is to simulate for normal person (Shown in Figure 4.1- Figure 4.4 in this chapter)

Simulation of a normal person.

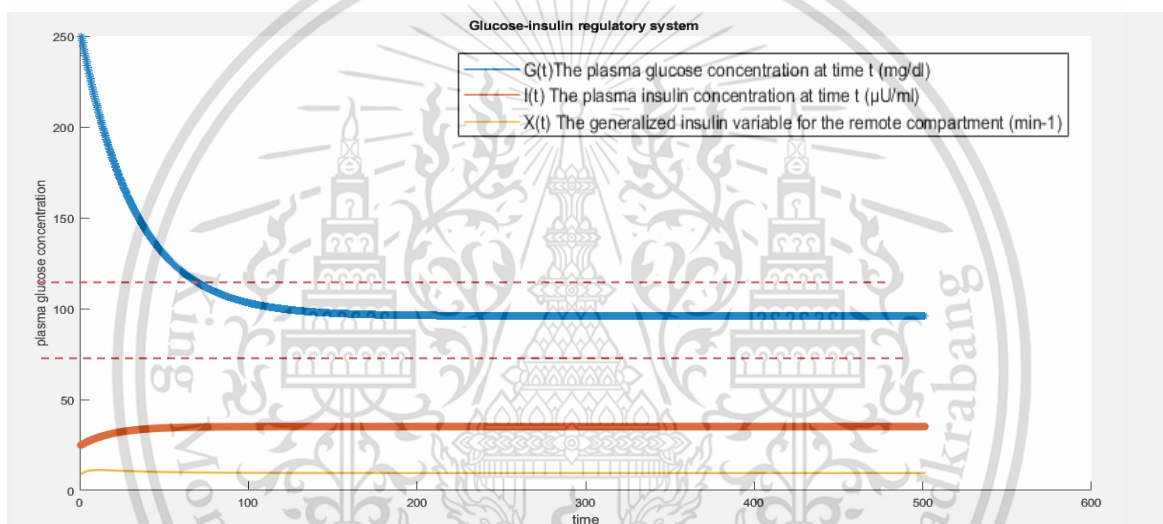


Figure 4.1: Glucose-insulin control system of normal person with data in table 4.1

For this system of glucose and insulin control in normal subjects, it was shown that the plasma glucose in normal subjects after a period of time plasma glucose returned to the normal range of reference values for normal subjects. that is glucose level 70-110 mg/dl, insulin level 5-15 $\mu\text{U}/\text{mL}$)

Table 4.1: Parameters values used in mathematical models for normal person.

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.0317	m_4	0.0039	m_7	0.0003
m_2	0.0123	m_5	79.0353	G_b	80
m_3	$4.92 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.2659	I_b	7

Simulation of a normal person.

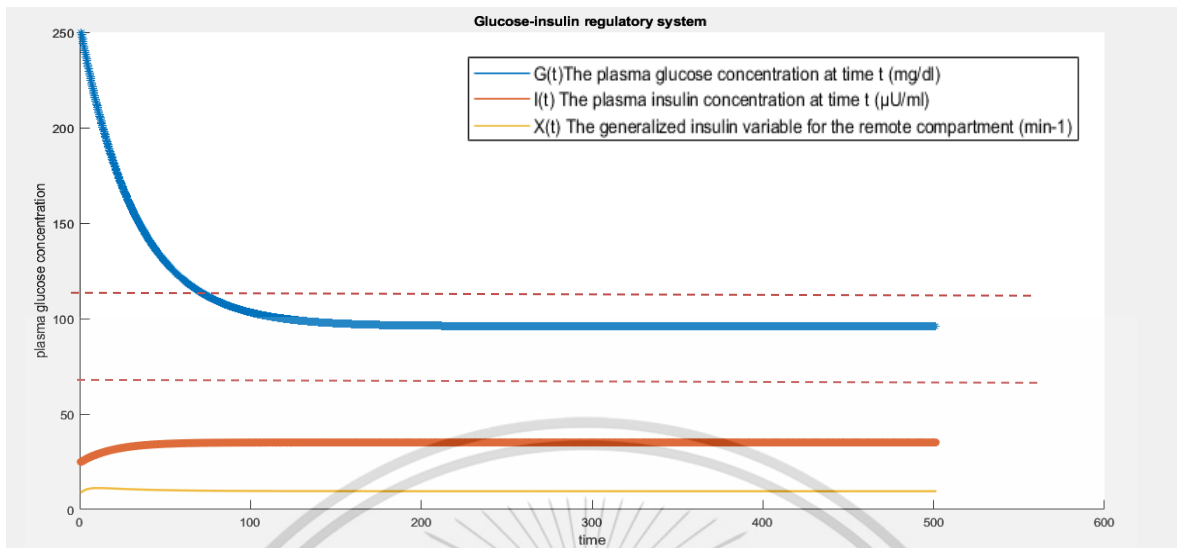


Figure 4.2: Glucose-insulin control system of normal person with data in table 4.2

Table 4.2: Parameters values used in mathematical models for normal person.

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.0317	m_4	0.0039	m_7	0.0003
m_2	0.0123	m_5	79.0353	G_b	0.010
m_3	$4.92 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.2659	I_b	7

From Figure 4.1, it can be seen that when further studies of the glucose-insulin reaction were added, the m_7 term was added with reference to the original data from Table 1. Likewise, for Figure 4.2, the values of glucose and basal insulin were adjusted from the original model. The result is that the glycemic value remains in equilibrium as well.

Simulation of a normal person.

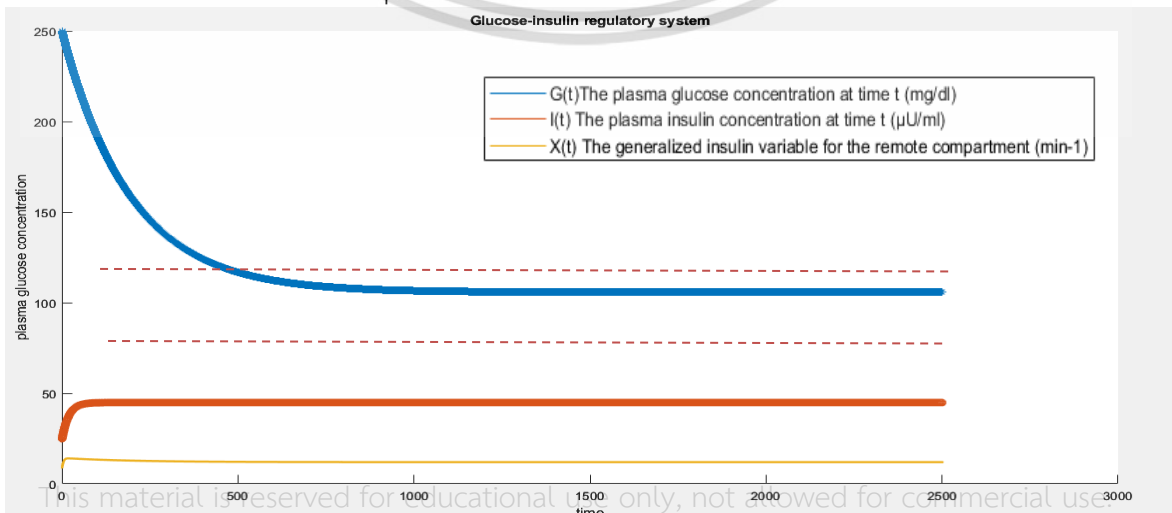


Figure 4.3: Glucose-insulin control system of normal person with data in table 4.3

Table 4.3: Parameters values used in mathematical models for normal person

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.0317	m_4	0.0039	m_7	0.0057
m_2	0.0123	m_5	79.0353	G_b	0.010
m_3	$4.92 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.2659	I_b	9

Simulation of a normal person.

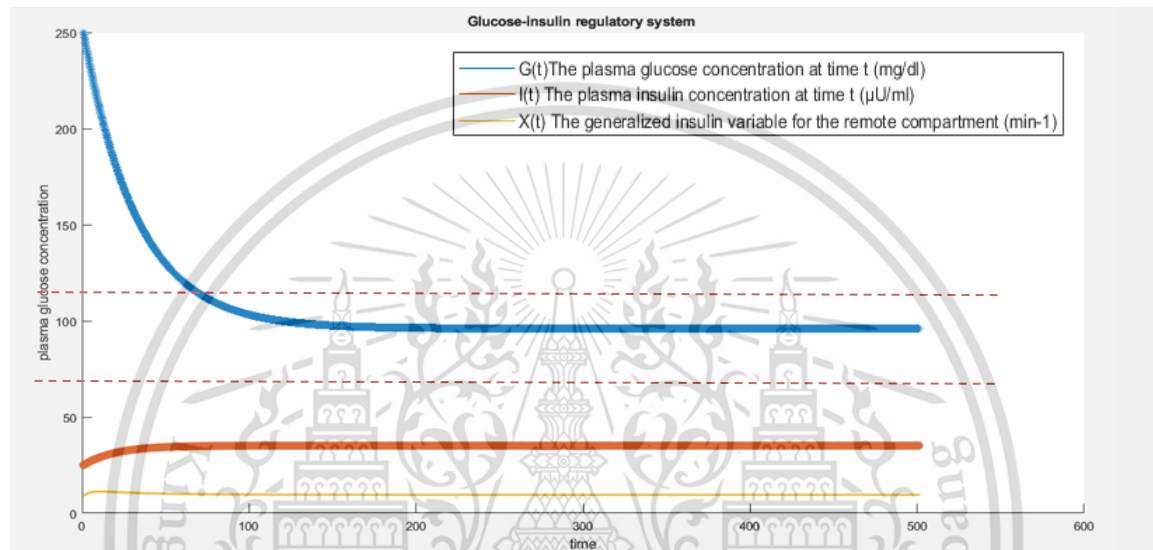


Figure 4.4: Glucose-insulin control system of normal person with data in table 4.4

Table 4.4: Parameters values used in mathematical models for normal person.

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.0317	m_4	0.0039	m_7	0.0057
m_2	0.0123	m_5	79.0353	G_b	80
m_3	$4.92 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.2659	I_b	9

From Figure 4.3 – Figure 4.4, are show that if the values of glucose uptake and basal insulin values are different from those of graphs 4.1 and 4.2, the glucose values remain within the standard range as well.

Simulation of patient1.

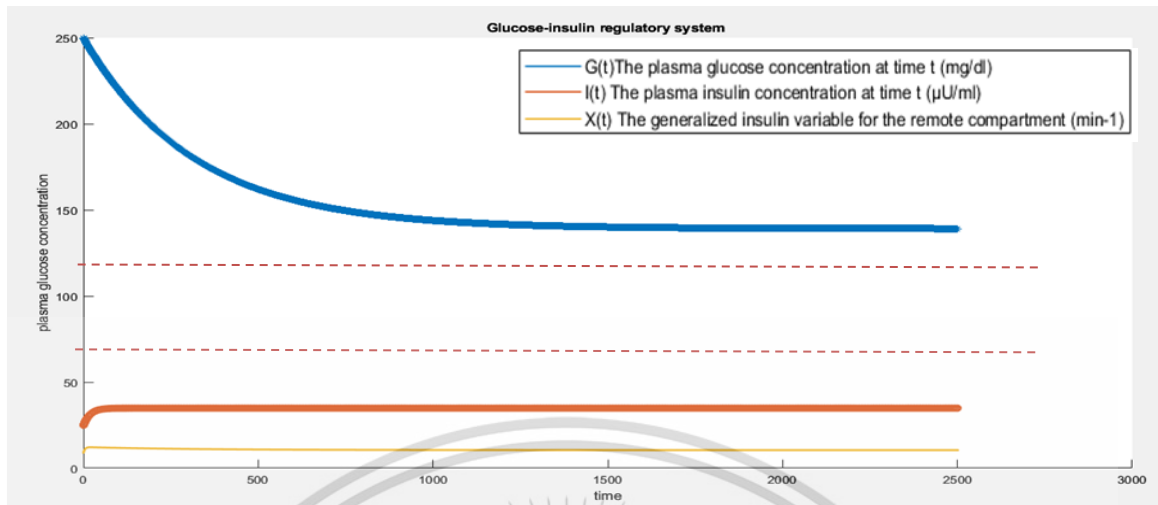


Figure 4.5: Glucose-insulin control system of patient 1 with data in table 4.5

Table 4.5: Parameters values used in mathematical models for Patient1

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.04	m_4	0.0042	m_7	0.0001
m_2	0.053	m_5	80.25	G_b	0.009
m_3	$5.3 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.264	I_b	7

Simulation of patient 1.

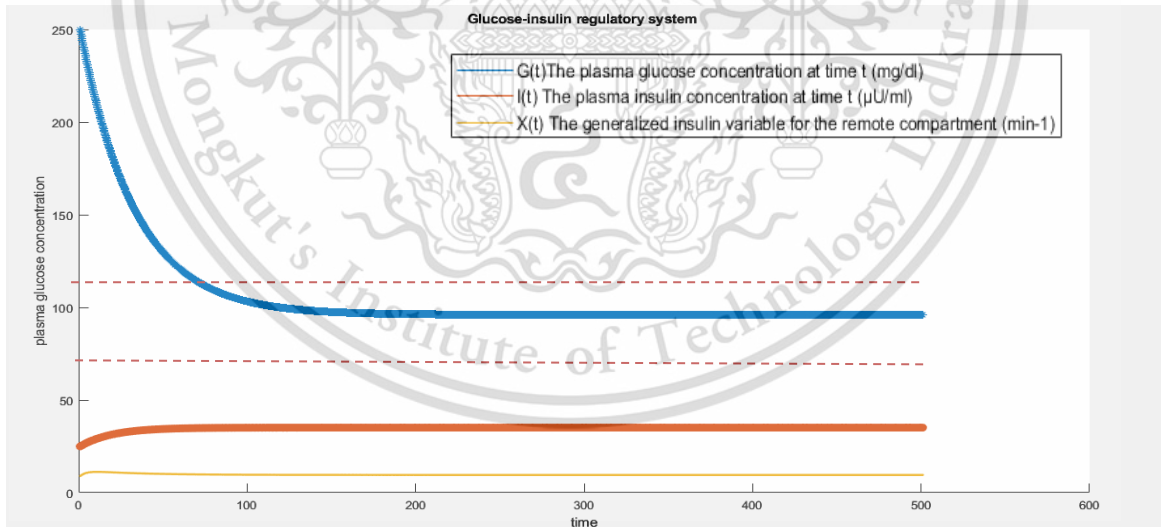


Figure 4.6: Glucose-insulin control system of patient 1 with data in table 4.6

Table 4.6: Parameters values used in mathematical models for Patient1

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.04	m_4	0.0042	m_7	0.0001
m_2	0.053	m_5	80.25	G_b	80
m_3	$5.3 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.264	I_b	7

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

From Figure 4.5, the blood sugar level has dropped back but is not within the standard range. Therefore, the G_b value in Figure 4.6 has been adjusted to make the blood sugar level in a balanced state.

Simulation of patient 1.

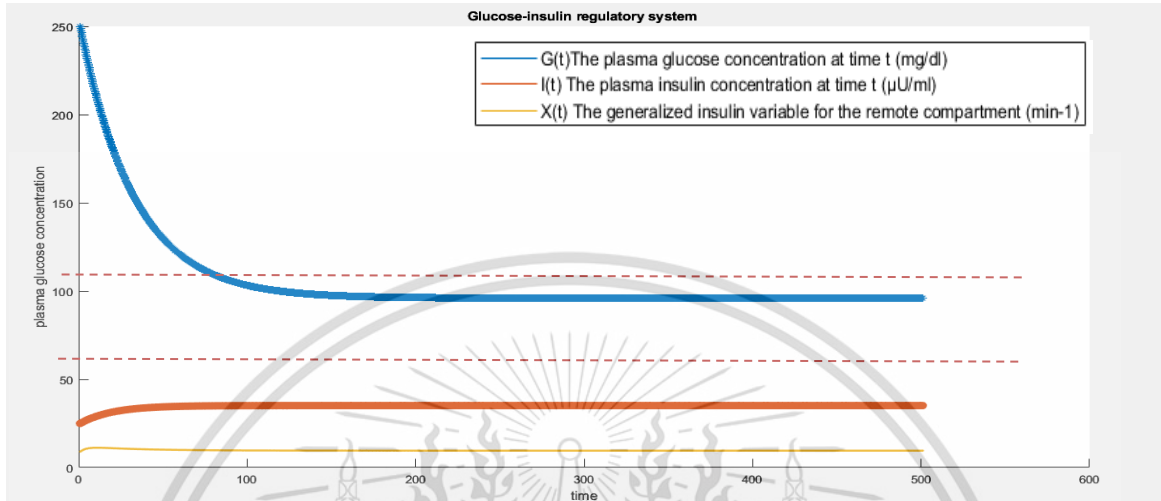


Figure 4.7: Glucose-insulin control system of patient 1 with data in table 4.7

Table 4.7: Parameters values used in mathematical models for Patient1

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.04	m_4	0.0042	m_7	0.0057
m_2	0.053	m_5	80.25	G_b	0.009
m_3	$5.3 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.264	I_b	7

Simulation of patient 1.

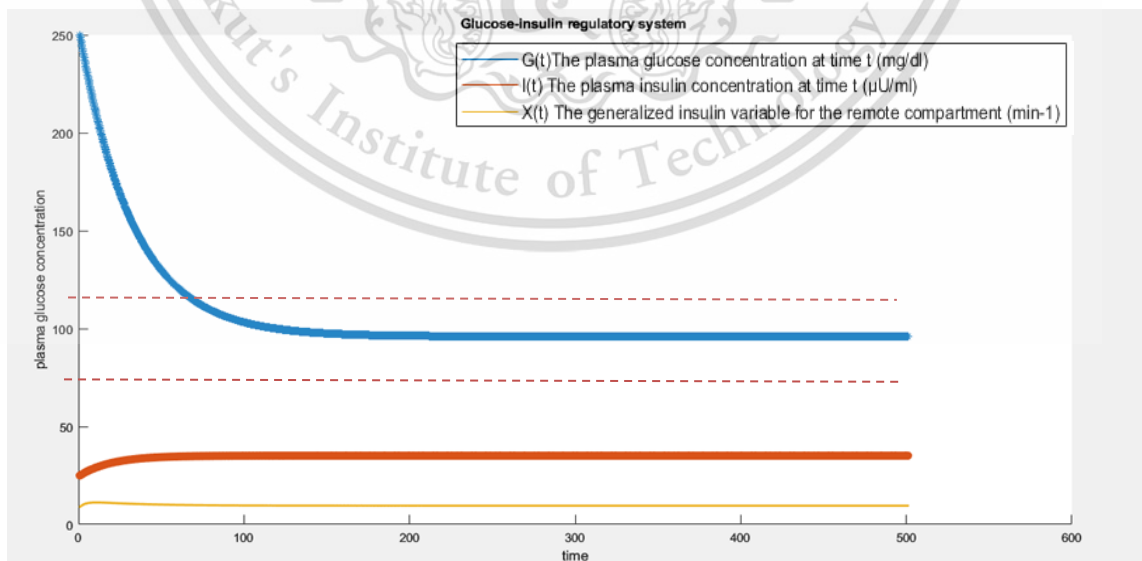


Figure 4.8: Glucose-insulin control system of patient 1 with data in table 4.8

Table 4.8: Parameters values used in mathematical models for Patient1

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.04	m_4	0.0042	m_7	0.0057
m_2	0.053	m_5	80.25	G_b	80
m_3	$5.3 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.264	I_b	7

From Figure 4.7- Figure4.8 show that when trying to change the glucose absorption reaction, insulin and basal insulin values were different from Tables 9 and 10. Blood glucose values were also in the standard range.

Simulation of patient 2.

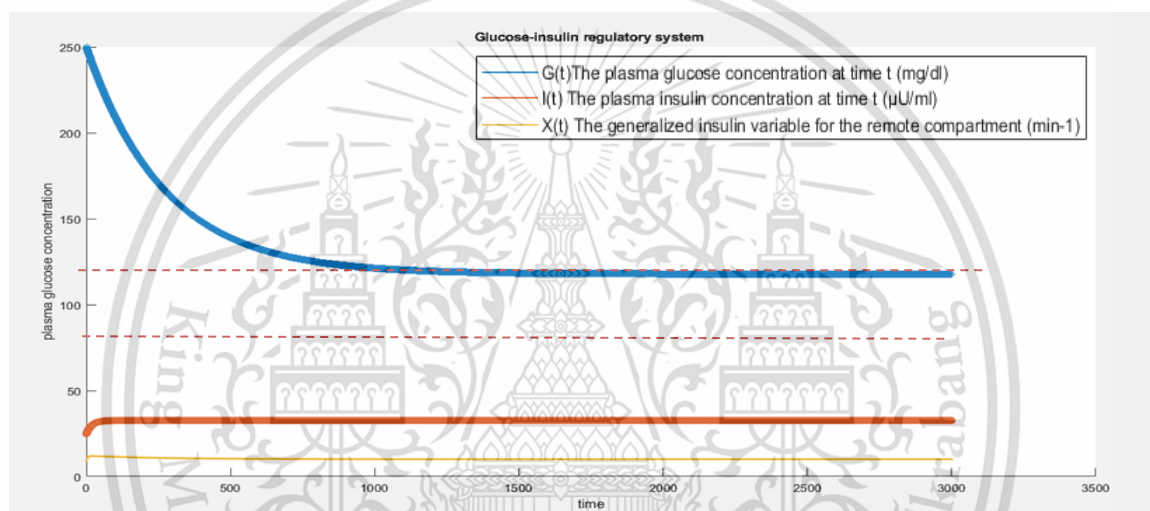


Figure 4.9: Glucose-insulin control system of patient 2 with data in table 4.9

Table 4.9: Parameters values used in mathematical models for Patient2

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.045	m_4	0.0038	m_7	0.0001
m_2	0.053	m_5	77.5783	G_b	0.009
m_3	$216 \cdot 10^{-6}$	m_6	m_6	I_b	7

Simulation of patient 2.

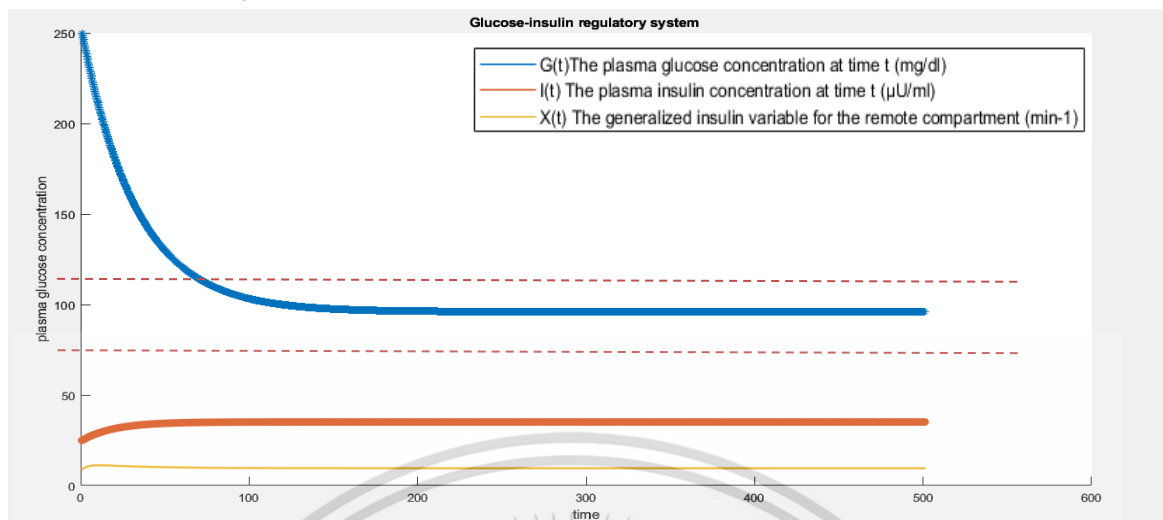


Figure 4.10: Glucose-insulin control system of patient 2 with data in table 4.10

Table 4.10: Parameters values used in mathematical models for Patient2

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.045	m_4	0.0038	m_7	0.0001
m_2	0.053	m_5	77.5783	G_b	80
m_3	$216 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.2465	I_b	7

From Figure 4.9, if you notice that the blood sugar level is still in the standard range. But if adjusted for basal glucose or G_b , the glucose level will be within the standard range as shown in Figure 4.10

Simulation of patient 3.

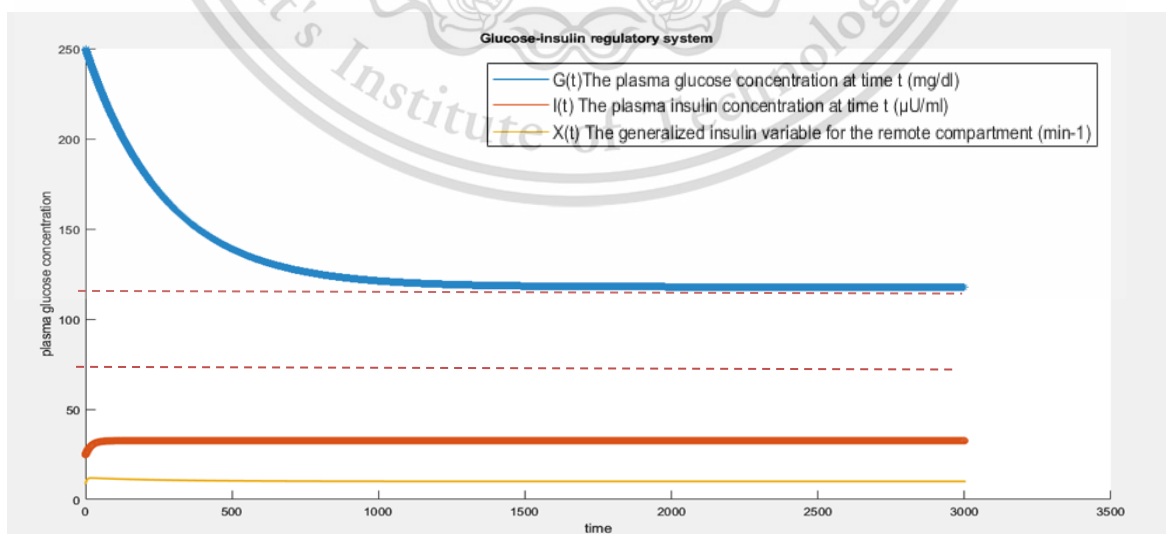


Figure 4.11: The glucose-insulin control system of patient3 with data in table 4.11

This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

Table 4.11: Parameters values used in mathematical models for Patient3

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.045	m_4	0.0046	m_7	0.0001
m_2	0.053	m_5	82.9370	G_b	0.009
m_3	$0.94 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.2814	I_b	7

Simulation of patient 3.

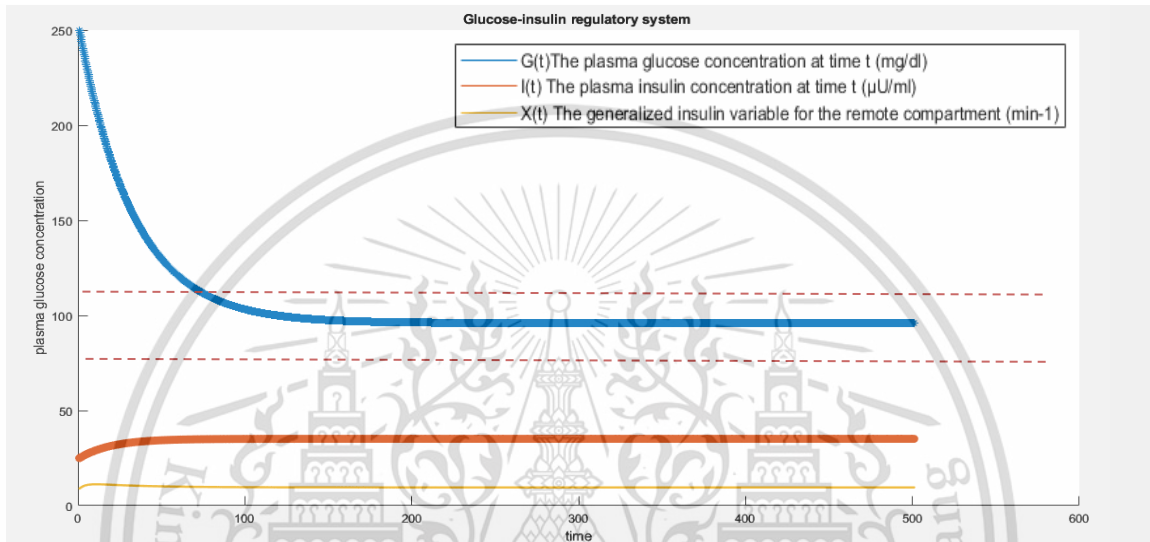


Figure 4.12: The glucose-insulin control system of patient3 with data in table 4.12

Table 4.12: Parameters values used in mathematical models for Patient3

Parameter	Values	Parameter	Values	Parameter	Values
m_1	0.045	m_4	0.0046	m_7	0.0001
m_2	0.053	m_5	82.9370	G_b	80
m_3	$0.94 \cdot 10^{-6}$	m_6	0.2814	I_b	7

From Figure 4.11, if you notice that the blood sugar level is still in the standard range. But if adjusted for basal glucose or G_b , the glucose level will be within the standard range as shown in Figure 4.12

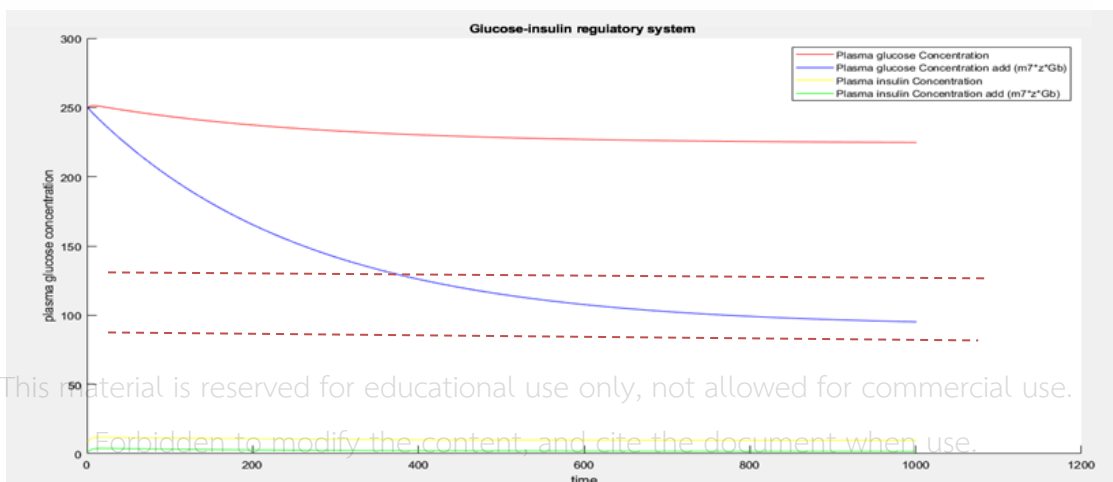


Figure4.13: shows a comparison of glucose levels in the bloodstream.

The old model (2.19) of diabetic patients is shown by the red line graph compared with the modified model, the equation (3.11) with the addition of the term m_7IG_b to study the absorption rate induced by glucose and insulin interactions. Indicated by the blue line, it can be seen that the line falls into the same normal range as people.

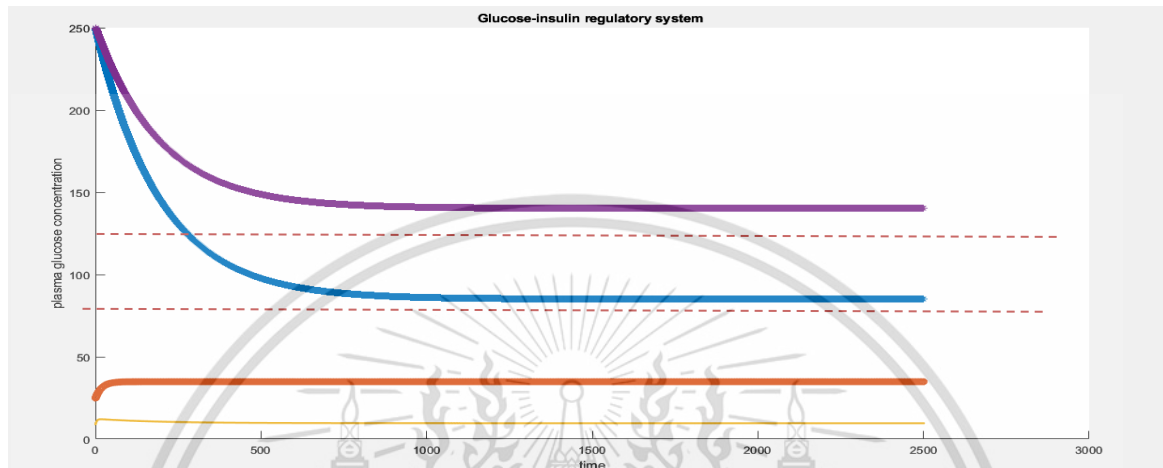


Figure 4.14: shows a comparison of glucose levels in the bloodstream.

Figure 4.14 shows the comparison between patient 1 from the original patient model. 1 is represented by the purple curve. After an increase in glucose and insulin uptake rates were shown with blue curves. can see that the sugar level is within the standard.

Chapter 5

Conclusions and Suggestion

This chapter describes about conclusions and suggestions.

5.1 Conclusions

This new mathematical modeling system is assemble in (3.11) thru (3.13) by considering for adding to the term insulin and glucose initial reaction in the bloodstream. Simulations of this system were done numerically using the fourth order RK for normal and patient cases, and the results are as follows: In every case, starting at the glucose concentration is 250 units, because it is like starting to take food or medicine into the body at the beginning of the body, causing blood sugar levels to be higher than normal.

In the case of a normal person who does not have diabetes. It was found that the simulation of glucose and insulin concentration was as shown in Figure4.1-Figure4.4 It was found that after more than an hour or almost 2 hours, the high glucose concentration was able to adjust to the acceptable standard level and at that level, it hasn't changed; stable. The parameters used in the simulation are the values in the table1

The case of the first patient , the change of blood sugar concentration or plasma sugar was found that it took almost 500 minutes for the concentration to return to the normal level. This is shown in Figure 4.5-Figure4.8 The parameters used in the simulation are the values in the table 2

In the second and third patients, similarly determinations of plasma glucose concentrations were reached after nearly 500 minutes of plasma glucose determinations adjusted to the normal level (glucose level 70-110 mg/dl). The values in the table3 and table4 are parameters in these two cases. The Simulations are shown in Figure 4.9 - Figure 4.10.

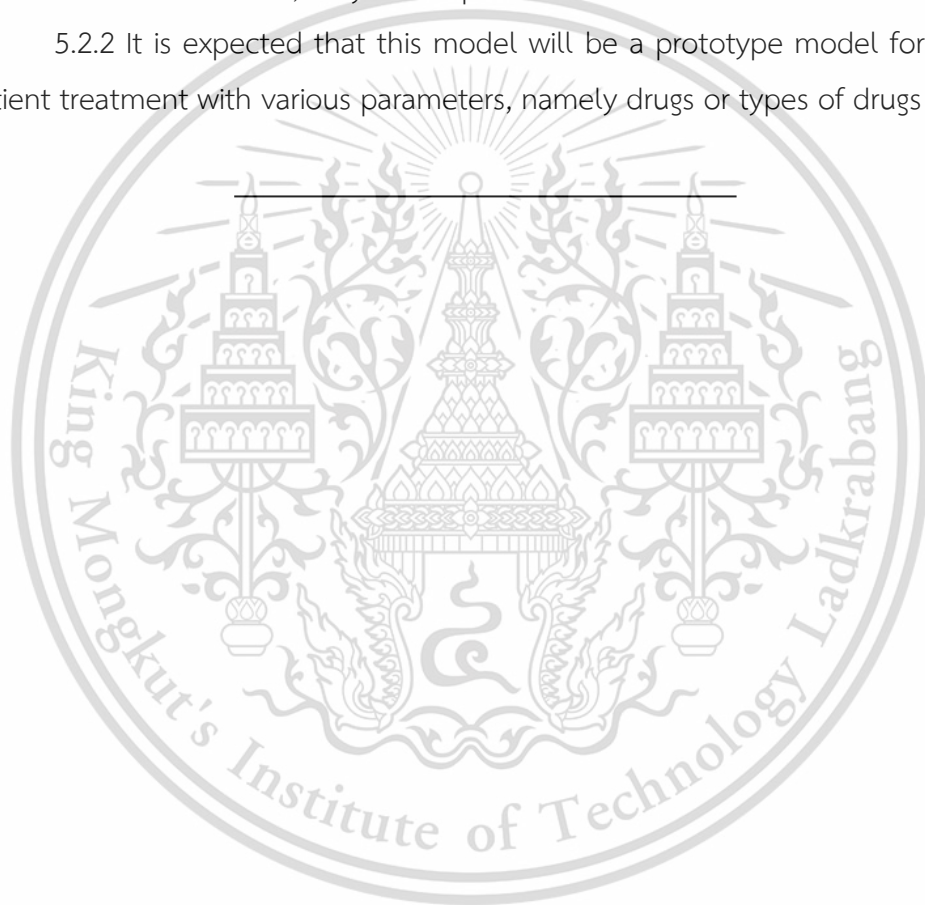
Finally, The comparative simulation between the old model and the new model. We found that considering the plasma glucose concentration of the old

model, it was found that after about 200 minutes the line tend to stable. But the stable value was not in the range of accepted medical standard. While the simulation in the new model show that after about 300 minutes, the blood sugar concentration normalized. The medically accepted level for people without sugar problems in the blood stream; normal These were shown in Figure4.11- Figure 4.12 in chapter4.

5.2 Suggestions

5.2.1 For this study, glucose and insulin reaction rates were considered. If other researchers are interested, they can improve as well.

5.2.2 It is expected that this model will be a prototype model for simulating patient treatment with various parameters, namely drugs or types of drugs used.



Reference

- [1] Diabetes a chronic,2009,https://www.who.int/healthtopics/diabetes#tab=tab_1
- [2] Yuwada Singhametha, 2012 Psycho-Social Factors Related to Health Promotion Behaviors for Diabetes Prevention of Personnels at Theptarin Hospital.
- [3] DiabetesSymptoms,2013,<https://www.cdc.gov/diabetes/basics/symptoms.html>
- [4] Alumni Liaison , 2007 , <https://www.projectrhea.org/rhea/index.php/Non->
- [5] A. De Gaetano and O.Arino ,2000,Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerancetest, J Math Biol, 40, 136-168
- [6] J. Hussain and D. Zadeng ,2014,A mathematical model of glucose-insulin interaction. MathBio, Volume 23, Issues 3–4, 237-251
- [7] Anuradha Devi¹,Ranjan Kalita², Aditya Ghosh³, 2011, A Mathematical Model of Glucose - Insulin regulation under the influence of externally ingested glucose (G-I-E model)
- [8] Dr. E. Cerasi, G. Fick, M. Rudemo,1974 , A Mathematical Model for the Glucose Induced Insulin Release in Man
- [9] Marie Ntaganda, Jean and Minani, 2018, Simplified Mathematical Model of Glucose-Insulin System.
- [10] Nelida Elizabeth López-Palau & José Manuel Olais-Govea,2020, Mathematical model of blood glucose dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus
- [11] Keh-Dong Shianga,b,* and Fouad Kandeelc,2021, A computational model of the human glucose-insulin regulatory system
- [12] James Norman, M.D., FACS,2023, Insulin is the key hormone when it comes to diabetes: It regulates blood glucose in conjunction with glucagon.
- [13] Sandhya and Deepak Kumar, L.E., 2011, Mathematical Model for Glucose-Insulin Regulatory . Advances in Applied Mathematical Biosciences.

- [14] Sh. Yasini, M.B. Naghibi-Sistani, A Karimpour ,2009,Agent-based Simulation for Blood Glucose Control in Diabetic Patients. International journal of Applied science , Engineering and Technology 5:1
- [15] Anuradha Devi¹,Ranjan Kalita², Aditya Ghosh³, 2011, A Mathematical Model of Glucose - Insulin regulation under the influence of externally ingested glucose (G-I-E model)
- [16] Amitava MUKHOPADHYAY, Andrea DE GAETANO, 2004, MODELING THE INTRA- VENOUS GLUCOSE TOLERANCETEST: A GLOBAL STUDY FOR ASINGLE- DISTRIBUTED-DELAY MODEL
- [17] Malle Schilling and Nathan Volk ,2001, A Numerical Solution of a Model of Diabetes



Appendix



This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

Appendix A



This material is reserved for educational use only, not allowed for commercial use.

Forbidden to modify the content, and cite the document when use.

การประชุมวิชาการทางคณิตศาสตร์ครั้งที่ 27 และการประชุมวิชาการวิชาการระดับนานาชาติ เรื่อง เทคโนโลยีสารสนเทศและการประยุกต์ ประจำปี 2566
ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
ศูนย์สมมติฐาน นิเวศน์ เติมสวนเอ็ดิต

การจำลองของโมเดลระบบการควบคุมกลูโคสอินซูลินที่ปรับปรุงของมนุษย์ Simulations of a Human Modification Glucose and Insulin Regulations System Model

นิเวศน์ เติมสวนเอ็ดิต และกาญจนา คำบังกิจ*

ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ถนนคลองกรุง เขตลาดกระบัง กรุงเทพมหานคร 10520

Narisara Semsomied and Kanchana Kunnungkit*

Department of Mathematics ,School of Science ,King Mongkut's Institute of Technology
Ladkrabang,
Chalongkrung Road, Ladkrabang, Bangkok 10520

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาการควบคุมระบบที่ปรับปรุงของโมเดลระบบการควบคุมกลูโคสอินซูลินของมนุษย์ โดยที่ระบบการควบคุมนี้ได้รับเพิ่มอีกหนึ่งตัวที่ศึกษาอัตราการดูดซึมที่ผิดปกติของกลูโคสอินซูลิน ซึ่งมีความสำคัญในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน การแพทย์ ระบบการควบคุมระบบที่มีลักษณะเป็นระบบการควบคุมเชิงเส้นที่มีการรวมกันของกลูโคสอินซูลินในระบบการควบคุมที่มีลักษณะเป็นระบบการควบคุมเชิงเส้น ซึ่งแบบจำลองนี้ถูกนำมาใช้วิเคราะห์ว่าผลลัพธ์ที่ได้นั้นมีความสอดคล้องกับผลการวิจัยทางการแพทย์หรือไม่ และในกรณีที่ผลลัพธ์ที่ได้ไม่สอดคล้องกัน เราสามารถนำผลลัพธ์ที่ได้ไปปรับปรุงโมเดลให้มีความสอดคล้องกับผลการวิจัยทางการแพทย์ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าผลลัพธ์ที่ได้มีความสอดคล้องกับผลการวิจัยทางการแพทย์ในบางกรณีด้วย

Abstract

In this work, a mathematical model of the control system of human circulating glucose concentration was examined. To this control system, a new variable was added to study the rate of reabsorption caused by glucose and insulin reactions in both normal and clinically treated subjects. This system of regulating blood sugar concentration allows the mathematical modeling of a system of three variable nonlinear differential equations. This model was numerically analyzed using the Runge-Kutta method to determine the characteristics of glycaemic homeostasis in normal and treated patients. Finally, we found this improved model, when the rate terms for glucose and insulin reaction were added. We found that the resulting curves showed the reaction

*ผู้รับติดต่อขอบทความ : k.kunnungkit@gmail.com

rates of glucose uptake and insulin uptake in equilibrium that could be obtained and matched the actual reference levels for normal subjects (glucose level 70-110 mg/dl, insulin level 5-15 $\mu\text{U/mL}$)

Mathematics Subject Classification: glucose-insulin regulatory equations, Runge-Kutta method, glycemic homeostasis, equilibrium

1. บทนำ และความจำเป็นมาของปัญหา

ปัจจุบันทางเวชศาสตร์โรคเรื้อรังที่คนไทยส่วนมากป่วยนั้น 1 ใน 5 ของโรคที่ตรวจพบของประชากรคนไทย และมีแนวโน้มว่าจะเพิ่มมากขึ้นในทุกๆปี คือสำหรับประเทศไทยมีผู้ป่วยจำนวนมากที่เป็นเบาหวานในผู้สูงอายุ และพบว่าอัตราการเกิดโรคก็มีมากขึ้นในเด็กและวัยรุ่นเพิ่มมากขึ้น เนื่องมาจากพฤติกรรมการบริโภคที่เปลี่ยนไป ชีวิตที่เร่งรีบ อาหาร เครื่องดื่ม หรืออาหารขยะ จึงเป็นอีกโรคหนึ่งที่เป็นปัญหาของสาธารณสุขไทยและโลกที่มีความสำคัญเป็นอย่างมาก ซึ่งโรคเบาหวานถือว่าเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม คือ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ หรือภาวะที่มีระดับน้ำตาลกลูโคสสูงในเลือด โดยที่เป็นผลจากความบกพร่องในการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน ที่ไม่สามารถสร้างอินซูลินได้อย่างเพียงพอหรือร่างกายตอบสนองต่ออินซูลินได้น้อยกว่าปกติ หรือทั้ง 2 อย่างร่วมกัน จึงไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างเหมาะสม ถ้าร่างกายผลิตอินซูลินไม่พอหรืออินซูลินทำงานไม่ได้ไม่เต็มที่ น้ำตาลจะเข้าไปในเซลล์ต่างๆไม่ได้จึงส่งผลให้ระดับน้ำตาลสูง การที่น้ำตาลในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดการทำลายการเสื่อมของอวัยวะ และการสะสมผลในทางร่างกายของอวัยวะต่างๆ เป็นผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง ได้แก่ ไต ปอดประสาท หัวใจ และหลอดเลือด

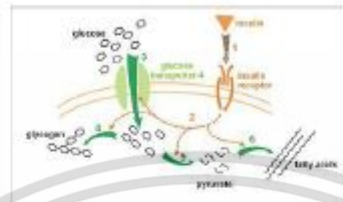
อินซูลินเป็นสารที่ผลิตโดยตับอ่อนทำหน้าที่นำน้ำตาลกลูโคสจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์ซึ่งเป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ เพื่อเผาผลาญโมเลกุลพลังงานที่ไว้ร่างกายสามารถทำงานได้อย่างปกติ ถ้าร่างกายขาดอินซูลิน หรือการออกฤทธิ์ของอินซูลินไม่ดีทำให้ร่างกายใช้น้ำตาลไม่ได้ตามที่ร่างกายต้องการจึงทำให้น้ำตาลในเลือดสูงด้วยเหตุต่างๆนี้ จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน ว่ากันตามทฤษฎีระดับน้ำตาลในเลือด โดยอาศัยฮอร์โมนหลักที่เรียกว่า "อินซูลิน" ซึ่งผลิตจากเบต้าเซลล์ในตับอ่อน ที่ทำงานอย่างสมดุลร่วมกับ "กลูคากอน" (glucagon) และอะดรีนอลีน ไคเนน โกรทฮอร์โมน (growth hormone) คอร์ติซอล (cortisol) และแคทีลอลามีน (catecholamine) ทั้งนี้ อินซูลินเป็นฮอร์โมนเพียงชนิดเดียวที่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ ส่วนกลูคากอนซึ่งผลิตจากแอลฟาเซลล์ในตับอ่อน และอะดรีนอลีน ไคเนน โกรทฮอร์โมนต่างๆ ทำหน้าที่ตรงข้ามคือ ส่งเสริมการสร้างน้ำตาล

ของตัวแบบที่พัฒนาขึ้นโดยวิธีเชิงตัวเลข เพื่อหาค่าของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ทำให้ได้ระบบเสถียรพร้อมทั้งจำลอง
ผลทางคอมพิวเตอร์ เพื่อตรวจสอบค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ได้จากการวิเคราะห์โดยแสดงช่วงของระดับน้ำตาลใน
เลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานเมื่อ เปรียบเทียบกับเวลาอย่างชัดเจน เพื่อแสดงถึงการได้รับการรักษาทางการแพทย์
ของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองกับยาที่ได้รับการรักษา

2. วิธีการวิจัย

2.1 ตัวแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ได้ให้แนวทางในการทำความเข้าใจเกี่ยวกับกา
เกิดโรคเบาหวาน ที่มีอินซูลินและน้ำตาลกลูโคสทำปฏิกิริยากัน และแบบจำลองนี้ยังสามารถอธิบาย
ปฏิสัมพันธ์ของกลูโคส-อินซูลินได้โดยอ้างถึงจาก Sandhya and Deepak Kumar[1] และมีการปรับปรุง
โมเดลเพื่อศึกษาอัตราการสุ่มที่กีดจากปฏิกิริยาของกลูโคสและอินซูลินเพิ่มเติมรวมถึงวิเคราะห์กับแบบจำลองทาง
คณิตศาสตร์สำหรับการควบคุมกลูโคส-อินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานโดยศึกษาจากตัวแบบทางคณิตศาสตร์ใน
รูปแบบของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้น ที่สามารถอธิบายพฤติกรรมการทำงานของกลูโคสและอินซูลิน โดย
ปัจจัยเช่นคือ ความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือด (G), อินซูลินทั่วไปสำหรับช่อง remote
compartment (X), ความเข้มข้นของอินซูลินในกระแสเลือด(I)
G(t) คือความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือด
X(t) คือตัวแปรอินซูลินทั่วไปสำหรับช่อง remote compartment
I(t) คือความเข้มข้นของอินซูลินในกระแสเลือด
G₀ คือค่าตั้งต้นของน้ำตาลกลูโคสในเลือด (mg/dL)
I₀ คือค่าตั้งต้นของอินซูลินในหลอดเลือด (μU/ml)
m₁ คือค่าคงที่อัตราการอินซูลินของอัตราการสุ่มน้ำตาลกลูโคสในค่าเป็นลบและเมื่อเป็น (1 นาที⁻¹)
m₂ คืออัตราการคงที่ในการสุ่มน้ำตาลกลูโคสของเมื่อ (1 นาที⁻¹)
m₃ คือการเพิ่มความสามารถในการสุ่มน้ำตาลกลูโคสในเมื่อเมื่อไม่ขึ้นกับอินซูลินต่อหน่วยความเข้มข้นของอินซูลิน
ที่ฐาน (2 นาที⁻¹ (μU/ml))
m₄ คืออัตราการปล่อยอินซูลินของระดับของน้ำตาลกลูโคส [(μU/ml) min⁻² (mg/dL)⁻¹]
m₅ คือค่าเกณฑ์ของน้ำตาลกลูโคสที่สูงกว่าที่ระดับปล่อยอินซูลิน
m₆ คือ อัตราการสลายตัวค่าตั้งต้นของอินซูลินในชั้นตอนในหลอดเลือด (นาที⁻¹) β-cells ปล่อยอินซูลิน

รูป 7 คืออัตราการดูดซึมที่มักได้จากปฏิกิริยาของกลูโคสและอินซูลิน

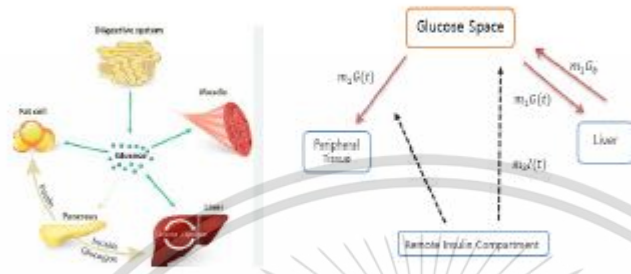


2.2 พลิกการทำงานและลดความเข้มข้นของอินซูลิน และอินซูลิน

หลังจากที่รับประทานอาหารในทุกวันๆนั้น ร่างกายมีการย่อยและดูดซึมอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตและน้ำตาลทำให้ระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดสูงขึ้น เมื่อระดับน้ำตาลในกระแสเลือดสูงขึ้นจะกระตุ้นให้ส่งสัญญาณให้เบต้าเซลล์ที่ต่อมอินซูลินของตับอ่อนหลั่งอินซูลินออกมา อินซูลินจะจับกับตัวรับอินซูลินบนเยื่อหุ้มเซลล์ของอวัยวะ (glucose uptake) ในตับและเนื้อเยื่อที่ 2 รวมไปถึงอวัยวะสำคัญอีกที่หนึ่งคือตับ (liver) โดยที่อินซูลินจะไปกระตุ้นให้เบต้าเซลล์ไปเก็บไขมันที่ทำงานนั้นคือไกลโคเจนโดยวิธีที่เรียกว่าไกลโคไลซิส (Glycolysis) และในอวัยวะที่ 2 และทำให้ไขมันจับตัวกับคอเลสเตอรอลตัวอื่น

$$\frac{dG}{dt} = -m_1 G + m_2 I + m_3 G_b + m_4 I G_b$$





รูปที่ 2 กลไกการทำงานของอินซูลินในร่างกาย [6]

รูปที่ 3 plasma glucose concentration

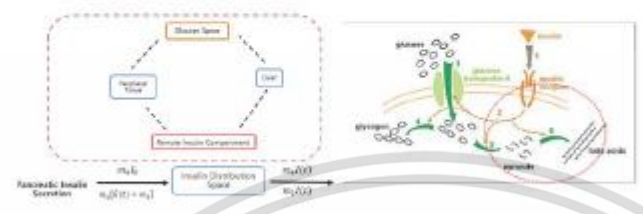


รูปที่ 4 generalized insulin variable for the venous compartment [5]

พิจารณาการทำงานของอินซูลินจับตัวกับตัวรับอินซูลิน (Insulin Receptor) เมื่อกลูโคสในกระแสเลือดมีระดับน้อยมีการปล่อยอินซูลินออกมาเพื่อกระตุ้นการทำงานของเซลล์ในกระแสเลือดนั้น กลูโคสจะเข้าไปสู่เซลล์ต่างๆของร่างกายได้ กลูโคสจะสามารถเข้าสู่เซลล์ต่างๆของร่างกายได้ก็ต่อเมื่ออินซูลินจับตัวกับตัวรับอินซูลินหรือ Insulin Receptor จะทำให้ประตูของกลูโคสเปิดออกทำให้กลูโคสเข้าสู่เซลล์ต่างๆของร่างกายได้ แต่กลไกแบบนี้จะเกิดขึ้นเฉพาะตัวรับอินซูลิน

$$\frac{dX}{dt} = -m_2 X + m_3 I - m_1 I_b + m_0 I_b$$

วัตถุประสงค์ของการศึกษาความเข้มข้นของอินซูลินในระบบสเต็มเซลล์จากที่อินซูลินมีการจับตัวกับตัวรับอินซูลิน และทำให้กลูโคสเข้าสู่เซลล์ต่างๆในร่างกาย ซึ่งในขณะนั้นในการสเต็มเซลล์ก็ยังคงมีความเข้มข้นของอินซูลินอยู่เช่นกันแสดงโดยแบบจำลองคณิตศาสตร์ดังต่อไปนี้



สมการ 5 plasma insulin concentration [i]

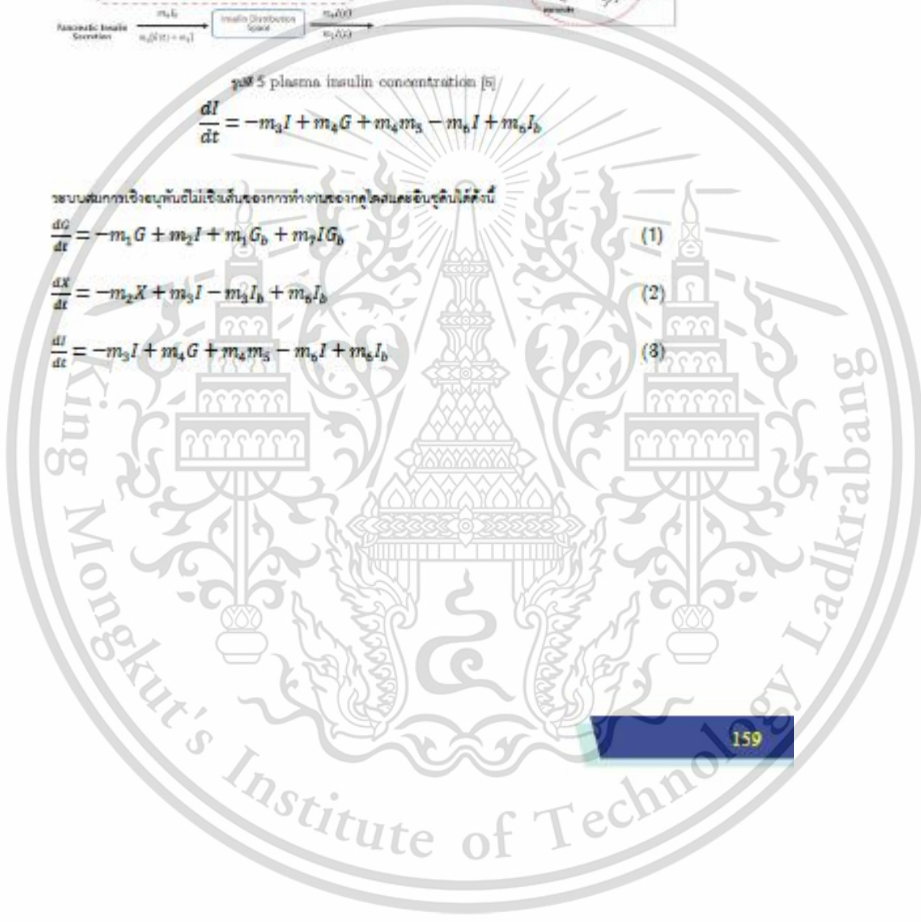
$$\frac{di}{dt} = -m_3 I + m_4 G + m_5 m_3 - m_6 I + m_6 I_b$$

ระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้นของการทำงานของกลูโคสและอินซูลินมีดังนี้

$$\frac{dG}{dt} = -m_1 G + m_2 I + m_3 G_b + m_7 I G_b \tag{1}$$

$$\frac{dX}{dt} = -m_2 X + m_3 I - m_4 I_b + m_6 I_b \tag{2}$$

$$\frac{di}{dt} = -m_3 I + m_4 G + m_5 m_3 - m_6 I + m_6 I_b \tag{3}$$



2.3 กลระบบการกำจัดไขมัน

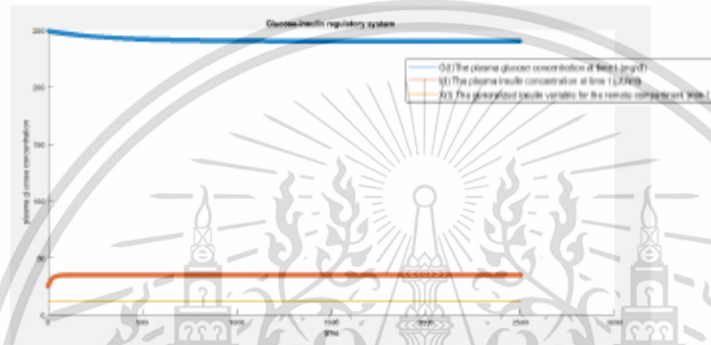
คำนวณการวิเคราะห์ด้วยวิธีเชิงตัวเลขโดยใช้อัลกอริทึมของคอมพิวเตอร์ที่ศึกษาของภาควิชาวิศวกรรมระบบของระบบนำค่าในเลือด ในคนปกติมีเซลล์ผู้ปวยโรคเบาหวานประเภทต่างๆผู้ปวย ไขมัน ผู้ปวยรายที่ 1 ผู้ปวยรายที่ 2 ผู้ปวยรายที่ 3 โดยพื้นฐานแล้วมีผู้ปวยที่เป็นโรคเบาหวานแต่ละคนที่ผู้ปวยแต่ละรายแตกต่างกันและอธิบายไว้ดังกราฟและค่าพารามิเตอร์ต่อไปนี้โดยที่

กราฟเส้นสีฟ้าแสดงความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือด

กราฟเส้นสีส้มแสดงความเข้มข้นของอินซูลินในกระแสเลือด

กราฟเส้นสีเหลืองแสดงค่าตัวแปรอิสระในช่วงของตัวรับอินซูลิน

ข้อมูลผู้ปวยรายที่ 1

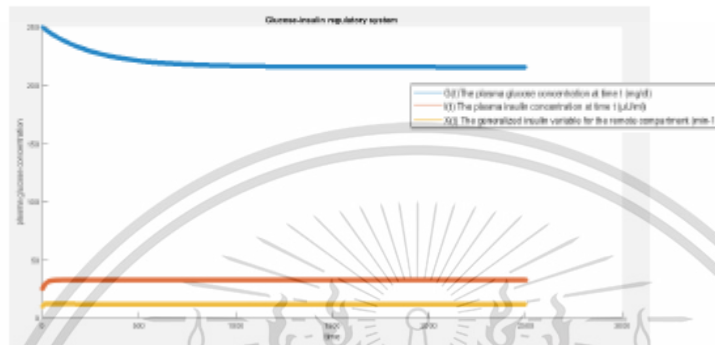


รูปที่ 6 ระบบควบคุมกลูโคส-อินซูลินของผู้ปวยรายที่ 1

Parameter	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_6	d_p	I_0
Values	0	0.017	5.8×10^{-6}	0.0042	80.25	0.264	80	7

ตอนที่ 1111

ข้อมูลผู้วิจัยที่ 2

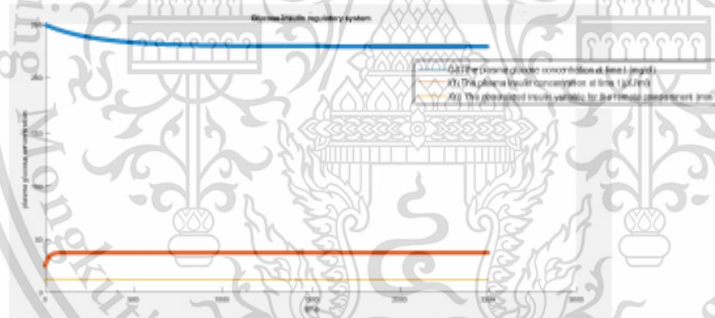


รูปที่ 7 ระบบควบคุมกลูโคส-อินซูลินระบบผู้วิจัยที่ 2

Parameter	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_6	G_0	I_0
Value	0	0.072	216×10^{-6}	0.0038	77.6783	0.2485	80	7

ตารางที่ 2 [11]

ข้อมูลผู้วิจัยที่ 3



รูปที่ 8 ระบบควบคุมกลูโคส-อินซูลินระบบผู้วิจัยที่ 3

Parameter	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_6	G_b	I_b
Value	0	0.0142	9.94×10^{-6}	0.0046	82.9370	0.2814	80	7

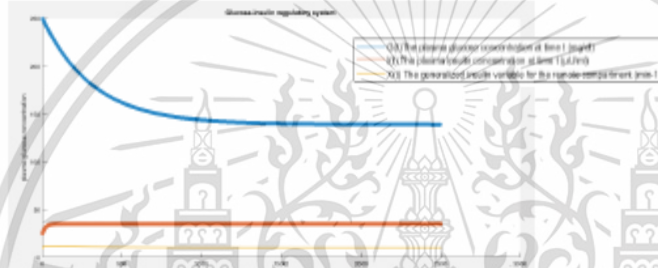
ตารางที่ 5 [1]

3.ผลการวิจัยการศึกษา

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์และวินยารายที่นำไปใช้ผลลัพธ์ที่สามารถลดค่าพารามิเตอร์ต่างๆ โดยที่ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ อ้างอิงถึงจากงานวิจัยของ Sandhya and Deepak Kumar และคณะ [1] การวิเคราะห์เส้นกราฟให้สอดคล้องเชิงตัวเลขของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์คือ กรณีที่ผู้ป่วยโรคเบาหวานได้รับการรักษาอย่างถูกวิธีนั้นค่าระดับน้ำตาลในเลือดจะกลับมาอยู่ในช่วงปกติ

ผู้ป่วยชายที่ 1

Data for Patient 1

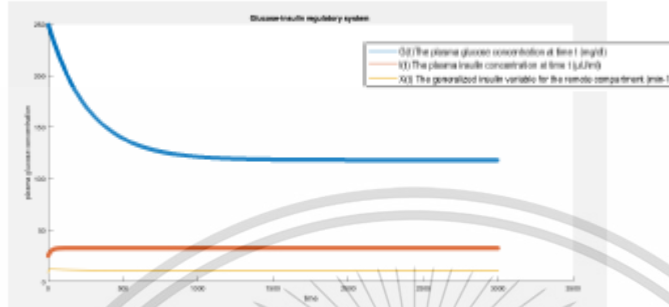


รูปที่ 3 ระบบควบคุมสมดุลกลูโคส-อินซูลินของผู้ป่วยชายที่ 1 ที่ได้รับการศึกษา

Parameter	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_6	m_7	G_b	I_b
Value	0.004	0.053	5.3×10^{-6}	0.0042	70.25	0.254	0.0001	0.005	7

ตารางที่ 4

รูปที่ 10

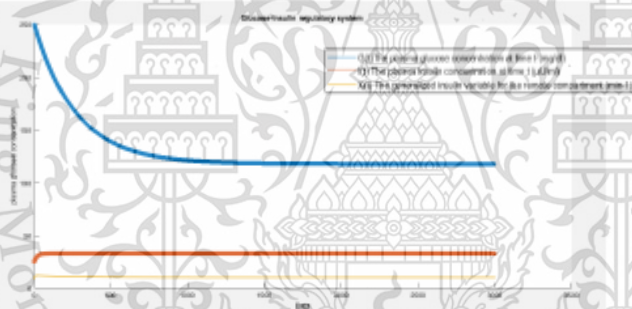


รูปที่ 10 ระบบควบคุมกลูโคส-อินซูลินด้วยตัวแปร 2 ที่ได้รับผลกระทบ

Parameter	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_6	m_7	G_0	I_0
Value	0.0045	0.053	216×10^{-6} (-6)	0.0038	77.5753	0.3455	0.0001	0.009	7

ตารางที่ 5

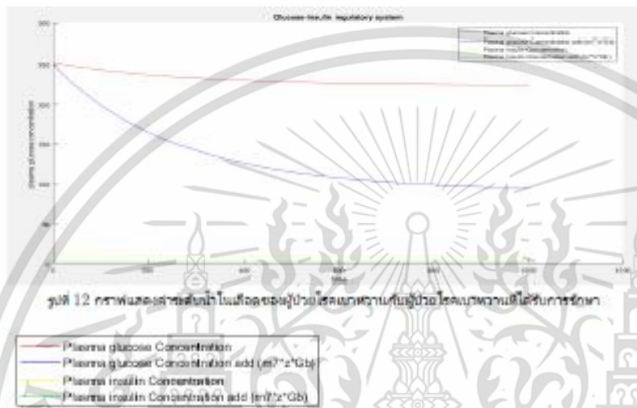
รูปที่ 11



รูปที่ 11 ระบบควบคุมกลูโคส-อินซูลินด้วยตัวแปร 3 ที่ได้รับผลกระทบ

Parameter	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_6	m_7	G_0	δ
Value	0.0085	0.053	$0.94 \cdot 10^{-5}$	0.0046	82.9370	0.2814	0.0001	0.009	7

ตารางที่ 6



รูปที่ 12 กราฟแสดงค่าของโมเดลแสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดและอินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานเมื่อได้รับการรักษา

จากกราฟรูปที่ 12 แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดและอินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานเมื่อได้รับการรักษา โดยค่าของโมเดลที่คำนวณได้จะใกล้เคียงกับค่าจริงที่วัดได้จากการทดลอง (1) โดยมีการเพิ่มของ m_7, IG_p เพื่อศึกษาอัตราการลดลงที่เกิดจากปฏิกิริยาของอินซูลินและอินซูลิน แต่ยังไม่เห็นความถี่ที่ชัดเจนว่าเส้นกราฟที่แสดงอยู่ในช่วงปกติเกี่ยวกับคนที่ไม่น่าจะเป็นโรคเบาหวาน

4. สรุปและอภิปรายผล

ในบทความนี้ได้พิจารณากระบวนการควบคุมความเข้มข้นของน้ำตกเกลือในกรณีเกิดของอุบัติเหตุโรงบำบัด โดยหลังจากที่ได้มีการประเมินว่าเพื่อศึกษาอัตราการดูดซึมที่เกิดจากปฏิกิริยาของเกลือและอินทรีย์ในดิน ไม่พบผลให้เห็นผลค้ำช้ำได้อย่างชัดเจนถึงสภาวะสมดุลของระดับน้ำตกในกรณีเกิดอยู่ในช่วงที่สามารถหาได้และให้ผลตรงกับระดับค่าจริงที่ใช้อ้างอิงสำหรับคนปกติ (ระดับค่าของเกลือประมาณ 70-110 mg/dl) ระดับค่าของอินทรีย์ดิน 5-15 $\mu\text{g}/\text{mg}$) และยังสามารถนำไปใช้เป็นต้นแบบเพื่อช่วยทางการแพทย์ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานเบื้องต้นได้



เอกสารอ้างอิง

- [1] Sandhya and Deepak Kumar, L.E., 2011, *Mathematical Model for Glucose-Insulin Regulatory* . *Advances in Applied Mathematical Biosciences*.
- [2] | Sh. Yasini, M.B. Naghibi-Sistani, A Karimpour ,2009,*Agent-based Simulation for Blood Glucose Control in Diabetic Patients*. *International journal of Applied science , Engineering and Technology*
- [3] Sarah Wild, Gojka Roglic, Anders Green, Richard Sicree, Hilary King ,2004 ,*Global Prevalence of Diabetes, Estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetes Care*
- [4] Keh-Dong Shianga,b,* and Fouad Kandeelc,2021, *A computational model of the human glucose-insulin regulatory system*
- [5] Dr. E. Cerasi, G. Fick, M. Rudemo ,1974, *A Mathematical Model for the Glucose Induced Insulin Release in Man*
- [6] Nelida Elizabeth López-Palau & José Manuel Olás-Gómez,2020, *Mathematical model of blood glucose dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus*

Author biography

Name	Miss Narisara Sensomied
Date of Birth	27 May 1995
Address	302 Khwaeng Prawet, Khet Prawet, Bangkok 10250
Education	2018 Bachelor of Science in Applied Mathematics GPA 3.21 King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang 2022 Master of Science in Applied Mathematics GPA 3.04 King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang
Academic Publication	<ol style="list-style-type: none">1. Narisara Sensomied and Kanchana Kumnungkit. การจำลองของโมเดลระบบการควบคุมกลุ่มโคสและอินซูลินที่ปรับปรุงของมนุษย์. Proceeding of Annual Meeting in Mathematics 2023. (AMM 2023)