

มหาวิทยาลัยบูรพา
Burapha University

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

บทความ

Effect of Vitamin D on Bone Formation and Resorption:

Mathematical Modeling Approach

Effect of Vitamin D on Bone Formation and Resorption: Mathematical Modeling Approach

Sahattaya Rattanamongkonkul, Pakawadee Sripraphot and Chontita Rattanukul

Abstract—We study the effect of Vitamin D on bone formation and resorption processes by developing a system of nonlinear differential equations. The model accounts for the serum level of vitamin D, the number of active osteoclastic cells and the number of active osteoblastic cells. It is then investigated both theoretically and numerically. The numerical result shows that the model can exhibit a periodic behavior for the parameters chosen to satisfy the conditions that we derived theoretically in conforming to the pulsatile serum level of vitamin D which has been observed clinically.

Keywords—bone formation, bone resorption, limit cycle, mathematical model, vitamin D.

I. INTRODUCTION

VITAMIN D plays an important role in the regulation of mineral homeostasis and the bone formation and resorption processes [1]. The biological active form of vitamin D is calcitriol. Calcitriol mediates its biological effects by binding to the vitamin D receptor (VDR), which is principally located in the nuclei of target cells [2]. In bone formation and resorption process, calcitriol interacts with its VDR in osteoblast (bone forming cell) resulting in the expression of RANKL which recognized by its corresponding receptor RANK on the preosteoclast. The interaction of RANKL and RANK results in signal transduction inducing the preosteoclast to become a mature osteoclast (bone resorbing cell) [3]-[5].

The aims of bone formation and resorption processes are to regulate calcium homeostasis, to repair micro-damaged bones (from everyday stress) and also to shape and sculpture the skeleton during growth [6]-[8]. In this paper, we will propose a

mathematical model to describe bone formation and resorption processes based on the effect of vitamin D.

II. A MATHEMATICAL MODEL

We now proceed to propose a nonlinear mathematical model to describe bone formation and resorption processes based on the effect of vitamin D as follows. Let us denote the serum level of vitamin D at time t by $X(t)$, the number of active osteoclasts at time t by $Y(t)$, and the number of active osteoblasts at time t by $Z(t)$. At first, we assume that the high levels of osteoclast and osteoblast precursors lead to the high levels of active osteoclastic and osteoblastic cells, respectively, which result from the differentiation, and activation of their precursors.

The major biological function of vitamin D is to maintain the serum calcium in the normal physiological range to preserve neuromuscular and cellular functions [9]. Vitamin D maintains the blood calcium in the normal range by enhancing the efficiency of intestinal calcium absorption and by increasing the mobilization of stem cells to become osteoclasts that, in turn, mobilize calcium stores from bone [9]-[12]. Therefore, the equation for the rate of change in serum level of vitamin D is then assumed to have the form

$$\frac{dX}{dt} = \frac{a_1}{k_1 + Y} - b_1 X \quad (1)$$

where the first term on the right-hand side of (1) represents the rate of change in serum level of vitamin D which decreases with the increase in the number of active osteoclastic cells in order to counter balance the high level of calcium in blood resulted from the large number of active osteoclastic cells. The last term is the removal rate constant b_1 . a_1 and k_1 are positive constants.

Osteoclasts are bone resorbing cells originated from hemopoietic stem cells of the monocyte/macrophage lineage [13]. The differentiation and activation of osteoclasts are regulated by osteoblasts [14], [15] requiring several factors such as osteoclast differentiation factor (ODF) which was found to be identical to receptor activator NF- κ B ligand (RANKL) [14], [16], [17]. Therefore, the dynamics of the active osteoclastic population can be described by the following equation

$$\frac{dY}{dt} = \left(\frac{a_2 + a_3 X}{k_2 + X^2} \right) YZ - b_2 Y \quad (2)$$

Manuscript received April 16, 2011. This work was supported by the Centre of Excellence in Mathematics, Commission on Higher Education, Thailand and the Faculty of Science, Mahidol University, Thailand.

S. Rattanamongkonkul is with the Department of Mathematics, Faculty of Sciences, Burapha University, Thailand and the Centre of Excellence in Mathematics, the Commission on Higher Education, Thailand (e-mail: sahattay@bua.ac.th).

P. Sripraphot is with the Department of Mathematics, Faculty of Sciences, Burapha University, Thailand and the Centre of Excellence in Mathematics, the Commission on Higher Education, Thailand (e-mail: sahattay@bua.ac.th).

C. Rattanukul is with the Department of Mathematics, Faculty of Sciences, Mahidol University, Thailand and the Centre of Excellence in Mathematics, the Commission on Higher Education, Thailand (corresponding author, phone: 662-201-5340; fax: 662-201-5343; e-mail: scrt@mahidol.ac.th).

where the first term on the right-hand side of (2) represents the stimulating effect of vitamin D on the reproduction of active osteoclasts. Vitamin D interacts with its VDR in osteoblast resulting in the expression of RANKL which recognized by its corresponding receptor RANK on the preosteoclast. The interaction of RANKL and RANK results in signal transduction inducing the preosteoclast to become a mature osteoclast [3]-[5]. The last term is the removal rate constant b_2 . a_2, a_3 and k_2 are positive constants.

Osteoblasts are bone forming cells derived from the mesenchymal stem cells. The proliferation and differentiation of osteoblasts involve many factors such as FGF, IGF-I, TGF-beta [18]. On the other hand, vitamin D has been found to stimulate the reproduction of active osteoblastic cells [19]. The dynamics of the osteoblastic population can be described by the following equation

$$\frac{dZ}{dt} = a_4 + \frac{a_5 XZ}{k_3 + X} - b_3 Z \quad (3)$$

The first term on the right-hand side of (3) represents the reproduction of active osteoblasts by many factors such as FGF, IGF-I, TGF-beta. The second term represents the stimulating effect of vitamin D on the reproduction of active osteoblastic cells. The last term is the removal rate constant b_3 . a_4, a_5 and k_3 are positive constants.

III. SINGULAR PERTURBATION ANALYSIS

We assume that Vitamin D has the fast dynamics. The osteoclastic population possesses the intermediate dynamics and the osteoblastic population has the slow dynamics. Consequently, we scale the dynamics of the three components and parameters of the system in term of small positive parameters $0 < \varepsilon \ll 1$ and $0 < \delta \ll 1$ as follows.

Letting $x = X$, $y = Y$, $z = Z$, $c_1 = a_1$, $c_2 = \frac{a_2}{\varepsilon}$, $c_3 = \frac{a_3}{\varepsilon}$, $c_4 = \frac{a_4}{\varepsilon\delta}$, $c_5 = \frac{a_5}{\varepsilon\delta}$, $d_1 = b_1$, $d_2 = \frac{b_2}{\varepsilon}$, $d_3 = \frac{b_3}{\varepsilon\delta}$, we are led to the following model equations:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{c_1}{k_1 + y} - d_1 x \equiv f(x, y, z) \quad (4)$$

$$\frac{dy}{dt} = \varepsilon \left(\left(\frac{c_2 + c_3 x}{k_2 + x^2} \right) yz - d_2 y \right) \equiv \varepsilon g(x, y, z) \quad (5)$$

$$\frac{dz}{dt} = \varepsilon\delta \left(c_4 + \frac{c_5 xz}{k_3 + x} - d_3 z \right) \equiv \varepsilon\delta h(x, y, z) \quad (6)$$

The shapes and relative positions of the manifolds $\{f=0\}$, $\{g=0\}$ and $\{h=0\}$ determine the shapes, directions and speeds of the solution trajectories. We now analyze each of the equilibrium manifolds in detail.

The manifold $\{f=0\}$

This manifold is given by the equation

$$x = \frac{1}{d_1} \left(\frac{c_1}{k_1 + y} \right) \equiv A(y) \quad (7)$$

which is independent of the variable z and thus parallels to the z -axis. It intersects the (x, z) -plane along the line

$$x = \frac{c_1}{d_1 k_1} \equiv x_1 \quad (8)$$

Moreover, $A(y)$ is a decreasing function of y and $A(y) \rightarrow 0$ as $y \rightarrow \infty$.

The manifold $\{g=0\}$

This manifold consists of two submanifolds. One is the trivial manifold $y=0$. The nontrivial one given by the equation

$$z = \frac{d_2 (k_2 + x^2)}{c_2 + c_3 x} \equiv B(x) \quad (9)$$

this nontrivial manifold is independent of the variable y and thus this submanifold is parallel to the y -axis.

It attains the relative minimum at the point where

$$x = \frac{-c_2 \pm \sqrt{c_2^2 + c_3^2 k_2}}{c_3} \equiv x_m \quad (10)$$

$$\text{and } z = \frac{d_2 (k_2 + x_m^2)}{c_2 + c_3 x_m} \equiv z_m \quad (11)$$

On the other hand, the nontrivial manifold intersects the (y, z) -plane along the line

$$z = \frac{d_2 k_2}{c_2} \equiv z_1 \quad (12)$$

Moreover, the manifold $\{f=0\}$ intersects the trivial manifold $\{g=0\}$ along the line $x=x_1$ on the (x, z) -plane and it intersects the nontrivial manifold $\{g=0\}$ along the curve

$$z = \frac{d_2 (k_2 + A(y)^2)}{c_2 + c_3 A(y)} \quad (13)$$

which has a relative minimum point $N(x_m, y_m, z_m)$ where

$$y_m = \frac{c_1}{d_1 x_m} - k_1 \quad (14)$$

Also, the curve $\{f=g=0\}$ intersects the (x, z) -plane at the point U where $y=0, x=x_1$ and

$$z = \frac{d_2 (k_2 + x_1^2)}{c_2 + c_3 x_1} \equiv z_2 \quad (15)$$

The manifold $\{h=0\}$

This manifold is given by the equation

$$z = \frac{c_4 x + c_4 k_3}{(d_3 - c_5)x + d_3 k_3} \equiv C(x) \quad (16)$$

which is independent of the variable y , and thus parallels to the y -axis. It intersects the (y, z) -plane along the line

$$z = \frac{c_4}{d_3} \equiv z_3 \quad (17)$$

and intersects the (x, z) -plane along a curve which is asymptotic to the line

$$x = \frac{d_3 k_3}{c_5 - d_3} \equiv x_2 \quad (18)$$

We note that $x_2 > 0$ if and only if

$$d_3 < c_5 \quad (19)$$

We also observe that $C(x)$ is an increasing function of x .

Moreover, the trivial manifold $\{g = 0\}$ intersects the manifold $\{h = 0\}$ along the curve

$$z = \frac{d_2(k_2 + x^2)}{c_2 + c_3 x}$$

on the (x, y) -plane and the nontrivial manifold $\{g = 0\}$ intersects the manifold $\{h = 0\}$ along the line

$$\left\{ x = x_3, z = \frac{c_4 x_3 + c_4 k_3}{(d_3 - c_5)x_3 + d_3 k_3} \equiv z_4 \right\}$$

which is parallel to the y -axis, x_3 being the real solution of

$$d_2(d_3 - c_5)x^3 + (d_2 d_3 k_3 - c_5 c_4)x^2 + (d_2 k_2(d_3 - c_5) - c_2 c_4 - c_3 c_4 k_3)x + (d_2 d_3 k_2 k_3 - c_2 c_4 k_3) = 0$$

which exists in the positive octant and is unique provided that

$$\frac{c_2 c_4}{k_2} < d_2 d_3 < \frac{c_3 c_4}{k_3} \quad (20)$$

On the other hand, the manifold $\{h = 0\}$ intersects the (x, z) -plane along the curve $z = C(x)$ which intersects the line $x = x_1$ at the point $S_1(x_1, 0, z_5)$ where

$$z_5 = \frac{c_4 x_1 + c_3 k_3}{(d_3 - c_5)x_1 + d_3 k_3} \quad (21)$$

The curve $\{f = g = 0\}$ intersects the curve $\{g = h = 0\}$ at the point $S_2(x_3, y_1, z_5)$ where

$$y_1 = \frac{c_1}{d_1 x_3} - k_1 \quad (22)$$

Theorem 1 Suppose inequalities (19) and (20) hold. If ε and δ are sufficiently small and

$$x_m < x_3 < x_1 \quad (23)$$

and

$$z_3 < z_m < z_2 < z_5 < z_1 \quad (24)$$

where all the parametric values are given as above, then the system of (4)-(6) has a global attractor, in the positive octant of the phase space which is a limit cycle. The limit cycle can

be constructed by concatenation of catastrophic various transitions occurring at three different speeds.

The proof of the theorem is based on geometric singular perturbation method [20], [21]. This method is a useful tool in the analysis of the different types of flows that clear separation in time scales: the fast flow, the intermediate flow, and the slow flow.

Under the conditions in Theorem 1, without loss of generality we start from point I and we assume that the position of I is as in Fig. 1 with $\{f \neq 0\}$. A fast transition will tend to point J on the manifold $\{f = 0\}$. Here, $\{g < 0\}$ and a transition at intermediate speed will be made in the direction of decreasing y until point K on the curve $\{f = g = 0\}$ is reached. A slow transition then follows along this curve to some point L where the stability of submanifold will be lost. A jump to point M on the other stable part of $\{f = g = 0\}$ followed by a slow transition in the direction of decreasing z until the point N is reached since $\{h < 0\}$ here. Once the point N is reached the stability of submanifold will be lost. A jump to point O on the other stable part of $\{f = g = 0\}$ followed by a slow transition in the direction of increasing z since $\{h > 0\}$ here. Consequently, a slow transition will bring the system back to the point L , followed by flows along the same path repeatedly, resulting in the closed orbit $LMNOL$. Thus, limit cycle in the system for ε and δ are sufficiently small exists.

IV. NUMERICAL RESULT

A computer simulation of the system (4)-(6) with parametric values chosen to satisfy the condition in Theorem 1 is presented in Fig. 2. The solution trajectory, shown in Fig. 2a project onto the (x, y) -plane, tends to a limit cycle as theoretically predicted. The corresponding time courses of the level of serum vitamin D, the number of active osteoclasts and the number of active osteoblasts are as shown in Fig. 2b, 2c and 2d, respectively.

V. CONCLUSION

In this paper we have studied the effect of vitamin D on bone formation and resorption processes by developing a system of nonlinear differential equations accounting for the level of vitamin D, the number of active osteoclasts, and the number of active osteoblasts as in (1)-(3). We then derived the conditions on the system parameters for which a limit cycle exists by applying the singular perturbation method. A computer simulation of the model is then carried out. The result shows that our model can deduce the nonlinear dynamic behavior which closely resembles to the serum level of vitamin D that has been observed clinically [22], [23], even though the model is kept relatively simple.

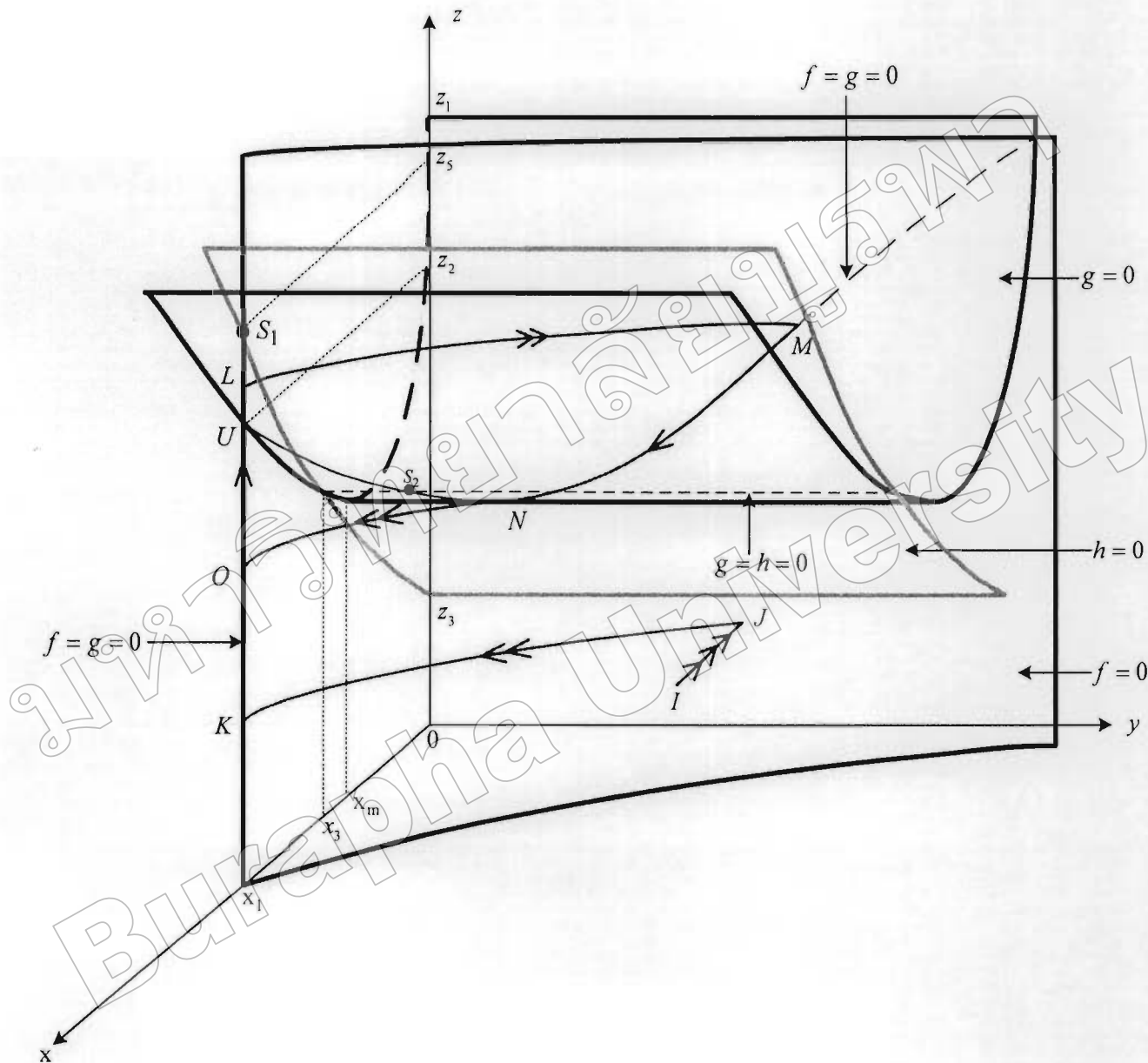


Fig. 1 The three equilibrium manifolds $\{f = 0\}, \{g = 0\}$ and $\{h = 0\}$ in the (x, y, z) -space in the case of limit cycle exists. Segments of the trajectories with one, two, and three arrows represent slow, intermediate, and fast transitions, respectively.

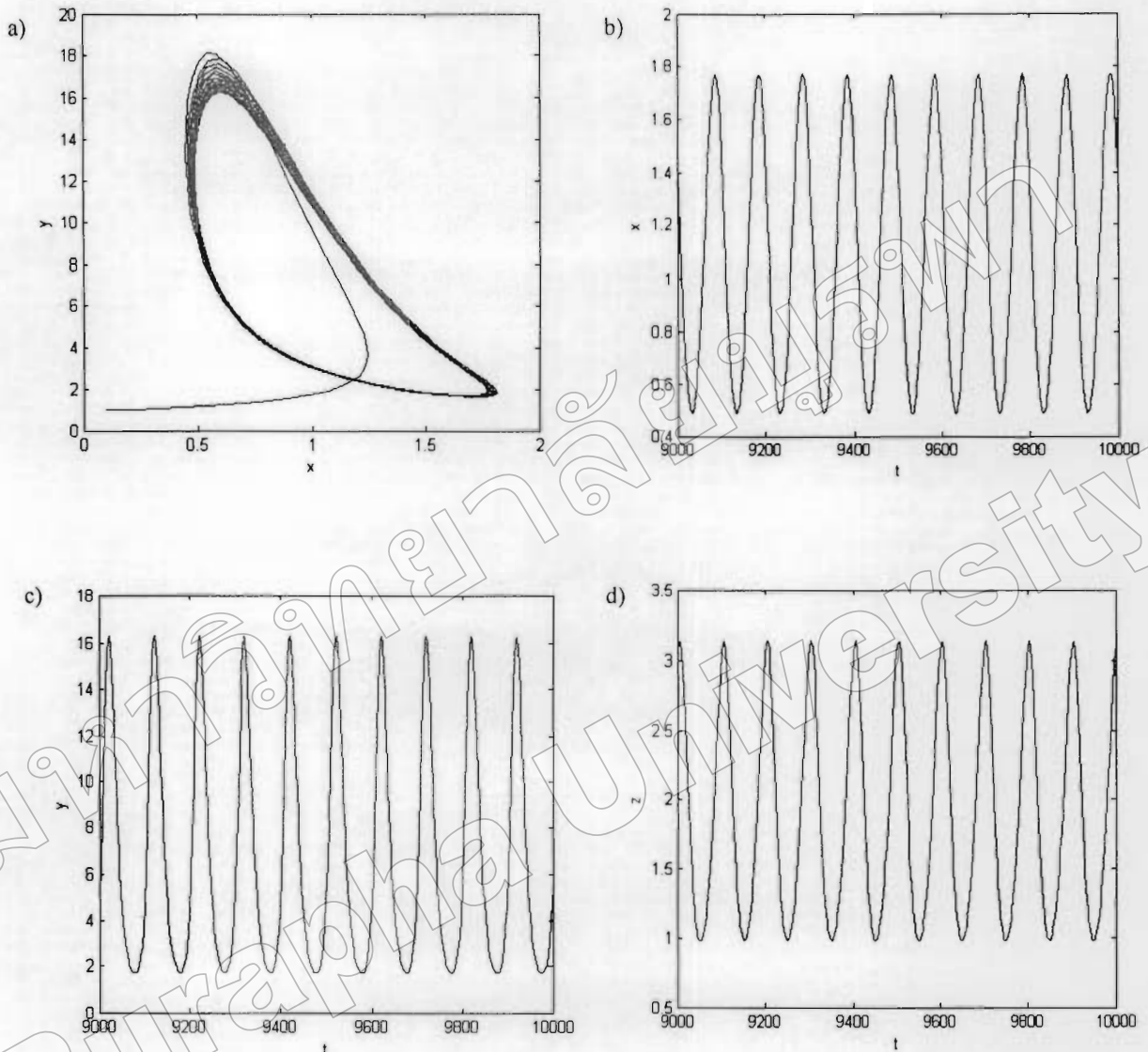


Fig. 2 A computer simulation of the model systems (4)-(6) with $c_1 = 0.7, c_2 = 0.3, c_3 = 0.5, c_4 = 0.1, c_5 = 0.7, k_1 = 2, k_2 = 5, k_3 = 2, d_1 = 0.1, d_2 = 0.25, d_3 = 0.3, \varepsilon = 0.45, \delta = 0.9, x(0) = 0.1, y(0) = 1, \text{ and } z(0) = 5$. (a) The solution trajectory projected onto the (x,y)-plane. (b) The corresponding time courses of the level of serum vitamin D (x), (c) number of active osteoclastic cells (y), and (d) number of active osteoblastic cells (z).

REFERENCES

- [1] M.D. Van, H.A.P. Pols and J.P.T.M.V. Leeuwen, "Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites", *Curr. Pharmacol. Design*, vol.10, no.21, pp.2535-2555, 2004.
- [2] Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, *Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride*, Washington, D.C. National Academy Press, 1997, pp. 250-287.
- [3] M.F. Holick, "Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis", *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 79, pp. 362-371, 2004.
- [4] S. Khosla, "The OPG/RANKL/RANK system", *Endocrinology*, vol. 142, pp. 5050-5055, 2001.
- [5] M.F. Holick, "Vitamin D: Important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune disease, and some cancers", *Southern Med. J.*, vol. 98, no. 10, pp. 1024-1027, 2005.
- [6] T.K. Lewellen, W.B. Neip, R. Murano, G.M. Hinn and C.H. Chesnut, "Absolute Measurement of Total-Body Calcium by the Ar-37 Method- Preliminary Results: Concise Communication", *J. Nucl. Med.*, vol. 18, pp. 929-932, 1977.
- [7] R.A. Lobo, J.L. Kelsey and R. Marcus, *Menopause: Biology and Pathobiology*, Academic Press, 2000, pp. 287-307.
- [8] A. Rosenberg, *Skeletal system and soft tissue tumors*, in *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 5th edition, R. S. Cotran, V. Kumar and

- S. L. Robbins (Eds), Philadelphia: W B Saunders Co., 1994, pp.1219-1222.
- [9] M.F. Holick, "Vitamin D and Bone Health", *J. Nutr.*, vol. 126, pp. 1159S-1164S, 1996.
- [10] H. Darwish and H.F. DeLuca, "Vitamin D-regulated gene expression", *Crit. Rev. Eukaryotic Gene Express.*, Vol. 3, pp. 89-116, 1993.
- [11] M.F. Holick, "Vitamin D: new horizons for the 21st century", *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 60, pp. 619-630, 1994.
- [12] M.F. Holick, "Vitamin D: photobiology, metabolism and clinical applications", in *Endocrinology*, 3rd edition, W B Saunders, Philadelphia, PA, 1995, pp. 990-1013.
- [13] J.N.M. Heersche and S. Cherk, *Metabolic Bone Disease: cellular and tissue mechanisms*, Boca Raton, FL: CRC Press, 1989.
- [14] M.H. Kroll, "Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption", *Bull. Math. Bio.*, vol. 62, pp.163-188, 2000.
- [15] P.M. McSheehy and T.J. Chambers, "Osteoblastic cells mediate osteoclastic responsiveness to parathyroid hormone", *Endocrinology*, vol. 118, pp. 824-828, 1986.
- [16] H. Yasuda, N. Shima and N. Nakagawa, "Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclast inhibitory factor and identical to TRANCE/RANKL", *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 95, no. 7, pp. 3597-3602, 1998.
- [17] S.K. Lee and J.A. Lorenzo, "Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation", *Endocrinology*, vol. 140, no. 8, pp. 3552-3561, 1999.
- [18] J.A. Albright and M. Saunders, *The Scientific Basis of Orthopaedics*, Norwalk, Conn.: Appleton & Lange, 1990.
- [19] H.V. Leeuwen, "Vitamin D and differentiation of mesenchymal stem cells and osteoblasts", *Endoc. Abs.*, vol. 22, pp. S14.4, 2010.
- [20] T.J. Kaper, "An introduction to geometric methods and dynamical systems theory for singular perturbation problems. Analyzing multiscale phenomena using singular perturbation methods", *Proc. Symposia Appl Math.*, vol. 56, 1999.
- [21] S. Rinaldi and S. Muratori, "A separation condition for the existence of limit cycle in slow-fast systems", *Appl Math Modelling*, vol. 15, pp. 312-318, 1991.
- [22] V. Tangpricha, P. Koutkia, S.M. Rieke, T.C. Chen, A.A. Perez, and M.F. Holick, "Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health", *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 77, pp. 1478-1483, 2003.
- [23] M.F. Holick, "Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease", *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 80 (suppl), pp. 1678S-1688S, 2004.

ภาคผนวก ข

บทความ

การสำรวจพฤติกรรมแบบอดวนของแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์
ของการสร้างและสลายกระดูกเมื่อกระตุ้นด้วยวิตามินดี



การสำรวจพฤติกรรมแบบอลวนของแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ของการสร้างและสลายกระดูก เมื่อกระตุ้นด้วยวิตามิน ดี

(Modeling Effect of Vitamin D on Bone Formation and Resorption: Investigating Chaotic Behavior)

สหัตยา รัตนมณฑกกุล¹ ภกวดิ ศรีประโพธ^{2*} ชนม์ทิศา รัตนกุล³

^{1,2*,3} ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

E-mail: luk_pla_noi@hotmail.com^{2*}

Sahattaya Rattanamongkonkul¹ Pakawadee Sripraphot^{2*} Chontita Rattanakul³

^{1,2*,3} Department of Mathematics Faculty of Sciences Burapha University

E-mail: luk_pla_noi@hotmail.com^{2*}

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการสำรวจเชิงตัวเลขของพฤติกรรมแบบอลวนของแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ ของการสร้างและสลายกระดูกเมื่อกระตุ้นโดยวิตามิน ดี การจำลองทางคอมพิวเตอร์แสดงพฤติกรรมที่มีการแกว่งซึ่งพบได้บ่อยในข้อมูลจากการทดลอง ผลการสำรวจพบชุดของพารามิเตอร์ทำให้เกิดพฤติกรรมแบบอลวน ซึ่งเป็นพฤติกรรมที่สอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการเก็บข้อมูลจริง

คำสำคัญ: แบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ วิตามิน ดี เซลล์สร้างกระดูก เซลล์สลายกระดูก พฤติกรรมแบบอลวน

Abstract

We investigate numerically the chaotic behavior of a system of bone remodeling process based on the effect Vitamin D. Computer simulation shows the oscillatory behavior which have frequently been observed in experimental data. Numerical result shows that the chaotic behavior can be found using proper sets of parameters.

Keywords: Mathematical Model, Vitamin D, Osteoblast, Osteoclast; Chaotic behavior

บทนำ

กระดูกเป็นอวัยวะที่ประกอบขึ้นเป็นโครงร่างแข็งแรงภายในของสัตว์มีกระดูกสันหลัง หน้าที่หลักของกระดูก คือ การค้ำจุนโครงสร้างของร่างกาย การเคลื่อนไหว การสะสม แร่ธาตุและการสร้างเซลล์เม็ดเลือด (Marieb, 1998) ดังนั้นเราจะเห็นได้ว่า กระดูกมีความสำคัญต่อการเคลื่อนไหวร่างกายในการทำ กิจกรรม ต่างๆ ในงานวิจัยนี้จึงสนใจที่จะศึกษา ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ กระดูก (Bone remodeling) ซึ่งกระดูกจะมีการสลายและการสร้างทดแทนใหม่อยู่ตลอดเวลา โดยเกิดที่ผิวของกระดูก เรียก กระบวนการ นี้ว่าการเปลี่ยนแปลงของกระดูก โดยเซลล์สลายกระดูก (Osteoclast) ทำหน้าที่ในการสลายกระดูก และเซลล์สร้างกระดูก (Osteoblast) ทำหน้าที่ในการสร้างกระดูก (Martin & Seeman, 2008) ดังนั้น การปรับรูปแบบของกระดูกมีทั้งกระบวนการสร้างและสลายกระดูก ถ้ากระบวนการสลายมากกว่ากระบวนการสร้าง จะส่งผลให้มวลกระดูกลดลง ซึ่งอาจทำให้มี โอกาสที่จะเป็นโรคกระดูกพรุน ในปัจจุบันมีการค้นคว้า

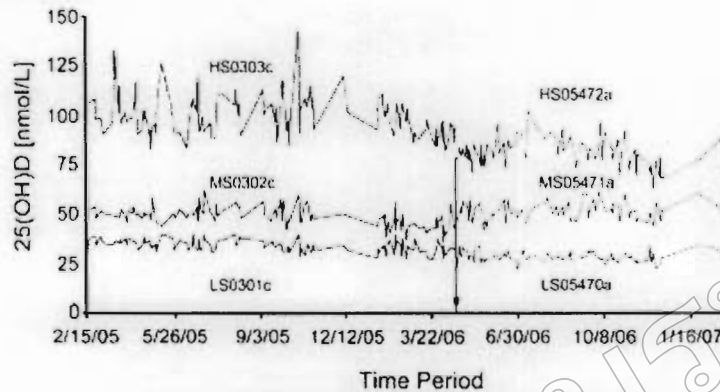


เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนเป็นอย่างมาก ทั้งในประเทศไทย และทั่วโลก องค์การอนามัยโลกหรือ WHO ได้กำหนดความสำคัญของโรคกระดูกพรุนไว้เป็นอันดับ 2 รองจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาสุขภาพที่เกิดขึ้นกับผู้คนเป็นจำนวนมากโดยเฉพาะสตรีวัยหมดประจำเดือน และมีแนวโน้มว่าประชากรผู้สูงอายุจะมีมากขึ้นเรื่อย ๆ โรคกระดูกพรุน เป็นภาวะที่มวลกระดูกลดลง และมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของกระดูก ส่งผลให้กระดูกบางลง ทำให้มีโอกาสที่จะเกิดกระดูกหักได้ง่ายขึ้น ทำให้ต้องใช้เงินในการรักษา ซึ่งเป็นการสูญเสียทางเศรษฐกิจเป็นจำนวนมากต่อปี ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่ช่วยในการเพิ่มมวลกระดูกจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมากในการช่วยชะลอการลดลงของมวลกระดูก โดยวิตามินดี (Calcitriol) เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญในการช่วยเพิ่มมวลกระดูก วิตามินดีเป็นแร่ธาตุที่มีความเกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูกและฟัน นอกจากนี้วิตามินดียังใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยวิตามินดีจะไปยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก พร้อมกันนั้นยังช่วยกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก (Uchiyama, 2008) จากข้างต้นจะเห็นได้ว่า วิตามิน ดี มีผลโดยตรงในการสร้างและสลายกระดูก (Aubin & Heersche, 2005; Nakane et al., 2006) เมื่อใช้วิตามิน ดี อย่างต่อเนื่องจะช่วยเพิ่มจำนวนเซลล์สร้างกระดูก (Shi et al., 2007) ทั้งนี้วิตามิน ดี มีผลโดยตรงในการควบคุมแคลเซียมและฟอสเฟตในสิ่งที่ภายในร่างกาย (St-Arnaud, 2008) การได้รับวิตามินดีที่ไม่เพียงพอ ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน (Rosenberg et al., 2007)

ในงานวิจัยของสหทัย และ คณะ (Rattanamongkul et al., 2011) พบเงื่อนไขของพารามิเตอร์ของระบบที่นำไปสู่การมีพฤติกรรมแบบวงจรลิมิต (Limit cycle) อยู่ในระบบ กรณีที่การเปลี่ยนแปลงของกระดูก มีพฤติกรรมแบบ Limit cycle กล่าวคือมีการสร้างและสลายกระดูกตลอดเวลา ไม่มีการหมดไปของเซลล์สร้างกระดูกหรือเซลล์สลายกระดูก ซึ่งธรรมชาติต้องการให้เกิดพฤติกรรมแบบ Limit cycle ในระบบต่าง ๆ เช่น ระบบนิเวศน์ (Ecology system) ระบบผู้ล่า-เหยื่อ (Predator-prey system) ระบบการหลั่งฮอร์โมน (Hormone secretion system)

ในพฤติกรรมแบบอลวนนำไปสู่ประโยชน์ด้านต่าง ๆ มากมายใน สถานการณ์จริงในชีวิตประจำวัน เช่น การพยากรณ์อากาศ การทำนายความต้องการในการใช้ไฟฟ้า (Lorenz, 1993) และในกระบวนการสร้างและสลายกระดูก พบว่า พฤติกรรมแบบอลวนเกิดในระบบไม่เชิงเส้น โดยมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา (Chen et al., 2009; Lu et al., 2010) ซึ่งสอดคล้องกับกระบวนการสร้างและสลายกระดูกในแต่ละช่วงอายุ บางครั้งจะมีการสร้างและสลายกระดูกไม่เท่ากัน เราจึงต้องจำลองข้อมูลในแบบจำลองให้มีความคล้ายคลึงกับความเป็นจริงมากที่สุดเพื่อประโยชน์สูงสุดในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาพฤติกรรมแบบอลวนของ แบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ ของการสร้างและสลาย ของกระดูกเมื่อกระตุ้นด้วยวิตามินดี โดยจะ ใช้แบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ ของสหทัย และคณะ (Rattanamongkul et al., 2011) ซึ่งในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้นำงานวิจัยมาขยายผลต่อ เพื่อหาชุดของพารามิเตอร์ที่ทำให้ระบบเกิดพฤติกรรมแบบอลวน (chaotic) ซึ่งมีความสำคัญต่อกระบวนการสร้างและสลายกระดูกและในชีวิตประจำวันเป็นอย่างมาก

ในประเทศ สหรัฐอเมริกาได้จัดทำโปรแกรมการสำรวจสุขภาพและโภชนาการ แห่งชาติ (National Health & Nutrition Examination Survey: NHANES) วัดความเข้มข้นของวิตามินดีในเลือด เพื่อการสำรวจตัวแทนทั่วประเทศโดยจัดทำสถิติสรุปและประมาณการความชุกในการประเมินสถานะของวิตามินดีในช่วงของอายุเพศ และกลุ่มเชื้อชาติและชาติพันธุ์ (Elizabeth et al., 2010) พบว่ากราฟอนุกรมเวลา (Time series) ความเข้มข้นของวิตามินดีในเลือดกับเวลา แสดงการขึ้น ๆ ลง ๆ สลับกันไปมา ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 ความเข้มข้นของวิตามินดีในเลือดผู้บริจาค ในปี ค.ศ. 2005 - 2006 (Elizabeth et al., 2010)

ซึ่งมีประสิทธิภาพของกลุ่มตัวอย่างเป็นสูง ปานกลาง และ ต่ำ รูปแนวเส้นนี้แตกต่างกันได้มาจากกลุ่มตัวอย่างที่ต่างกัน ด้วย และกำหนดด้วยชื่อของกลุ่มตัวอย่าง ความแตกต่างระหว่างกลุ่มตัวอย่างไม่มีนัยสำคัญ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ใช้วิธีรังเง-กูดคา หาผลเฉลยเชิงตัวเลขที่เป็นพฤติกรรมแบบอลวนของแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ของการสร้างและสลายของกระดูกเมื่อกระตุ้นด้วยวิตามินดี
2. เพื่อเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลขกับข้อมูลจากการทดลอง

บทเบื้องต้น

ในงานวิจัยของสหทัย และ คณะ (Rattanamongkul et al., 2011) ผู้วิจัยได้ทำการปรับปรุงแบบจำลองในงานวิจัยของชนม์ทิศา และ คณะ (Rattanakul et al., 2003) มาเป็นแบบจำลองของการเปลี่ยนแปลงของกระดูกเมื่อกระตุ้นด้วยวิตามิน ดี โดยมีสมมติฐานเกี่ยวกับแบบจำลอง คือ วิตามิน ดี (Calcitriol) เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญในการช่วยเพิ่มมวลกระดูก โดยวิตามิน ดี จะไปยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก พร้อมกันนั้นยังช่วยกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก (St-Arnaud, 2008) จึงมีแนวคิด ดังนี้

1. อัตราการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของวิตามิน ดี ณ เวลาใด ๆ เท่ากับการเพิ่มขึ้นของระดับของวิตามิน ดี เมื่อจำนวนเซลล์สลายกระดูกเปลี่ยนแปลงลดด้วยการสลายของวิตามิน ดี
2. อัตราการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์สลายกระดูก ณ เวลาใด ๆ เท่ากับการเกิดของเซลล์สลายกระดูก ที่มีผลจากเซลล์สร้างกระดูกและวิตามิน ดี ลบด้วยการตายของเซลล์สลายกระดูก
3. อัตราการเปลี่ยนแปลงจำนวนของเซลล์สร้างกระดูก ณ เวลาใด ๆ เท่ากับผลรวมของค่าคงตัวที่เป็นบวกกับการเกิดของเซลล์สร้างกระดูกเมื่อกระตุ้นด้วยวิตามิน ดี ลบด้วยการตายของเซลล์สร้างกระดูก

ด้วยแนวคิดข้างต้นจึงได้แบบจำลองการเปลี่ยนแปลงของกระดูกมีรูปแบบดังสมการต่อไปนี้

$$\frac{dV}{dt} = \frac{c_1}{k_1 + C} - g_1 V \quad (1)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{(c_2 + c_3 V) B C}{k_2 + V^2} - g_2 C \quad (2)$$

$$\frac{dB}{dt} = c_4 + \frac{c_5 V B}{k_3 + V} - g_3 B \quad (3)$$

โดยที่ $V(t)$ แทน ความเข้มข้นของวิตามิน ดี (calcitriol) ณ เวลา t
 $C(t), B(t)$ แทน จำนวนเซลล์สลายกระดูก และ เซลล์สร้างกระดูก ณ เวลา t ตามลำดับ



g_1	แทน อัตราการสลายของวิตามิน ดี
g_2, g_3	แทน อัตราการตายของเซลล์สลายกระดูก และ เซลล์สร้างกระดูก ตามลำดับ
$c_1, c_2, \dots, c_5$	แทน ค่าคงตัวที่เป็นบวก
k_1, k_2, k_3	แทน ค่าคงตัวที่เป็นบวก

ในการศึกษาผล การเปลี่ยนแปลงของกระดูก เมื่อกระตุ้นด้วยวิตามิน ดี ในแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์นั้น สหัทยา และ คณะ (Rattanamongkul et al., 2011) ใช้วิธีซิงกูลาร์เพอร์เทอร์เบชัน (singular perturbation method) เพื่อวิเคราะห์ระบบสมการ (4) - (6) ก่อนที่จะใช้วิธีซิงกูลาร์เพอร์เทอร์เบชัน ผู้วิจัยสมมติให้พลวัตของวิตามิน ดี เปลี่ยนแปลงเร็ว เซลล์สลายกระดูกเปลี่ยนแปลงปานกลาง และเซลล์สลายกระดูกเปลี่ยนแปลงช้า จึงปรับสเกลพารามิเตอร์ของระบบ โดยให้ ε และ δ มีค่าเป็นบวกน้อยๆ และให้ $x = V, y = C, z = B$, $a_1 = c_1, a_2 = \frac{c_2}{\varepsilon}, a_3 = \frac{c_3}{\varepsilon}, a_4 = \frac{c_4}{\varepsilon\delta}, a_5 = \frac{c_5}{\varepsilon\delta}, d_1 = g_1, d_2 = \frac{g_2}{\varepsilon}, d_3 = \frac{g_3}{\varepsilon\delta}$ จะได้ระบบสมการใหม่ ดังนี้

$$\frac{dx}{dt} = \frac{a_1}{k_1 + y} - d_1 x \equiv f(x, y, z) \quad (4)$$

$$\frac{dy}{dt} = \varepsilon \left[\frac{(a_2 + a_3 x) y z}{k_2 + x^2} - d_2 y \right] \equiv \varepsilon g(x, y, z) \quad (5)$$

$$\frac{dz}{dt} = \varepsilon \delta \left[a_4 + \frac{a_5 x z}{k_3 + x} - d_3 z \right] \equiv \varepsilon \delta h(x, y, z) \quad (6)$$

หลังจากนั้น ใช้วิธีซิงกูลาร์เพอร์เทอร์เบชัน วิเคราะห์ระบบสมการ (4) - (6) ได้ผลการวิเคราะห์ ดังทฤษฎีบทที่ 1 ดังนี้
ทฤษฎีบทที่ 1 ถ้า ε และ δ มีค่าเป็นบวกน้อยๆ และสมการ (7) และ (8) เป็นจริง และ

$$d_3 < a_5 \quad (7)$$

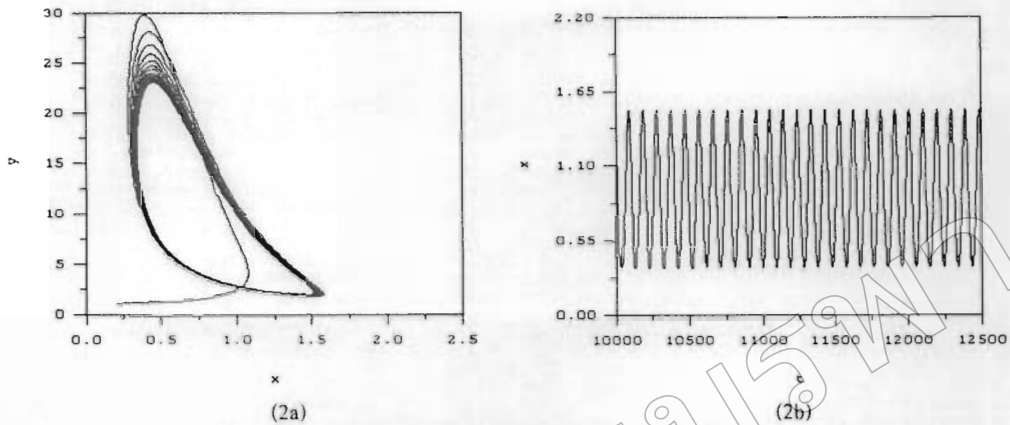
$$\frac{a_2 a_4}{k_2} < d_2 d_3 < \frac{a_3 a_4}{k_3} \quad (8)$$

เมื่อพารามิเตอร์ทั้งหมดสอดคล้องกับเงื่อนไข (9) และ (10)

$$x_m < x_3 < x_1 \quad (9)$$

$$\text{และ} \quad z_3 < z_m < z_2 < z_5 < z_1 \quad (10)$$

แล้วระบบสมการ (4) - (6) จะมีผลเฉลยที่แสดงพฤติกรรมเป็นแบบ limit cycle แสดงดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 แสดงการจำลองทางคอมพิวเตอร์ของระบบสมการ (4) - (6) โดยใช้พารามิเตอร์

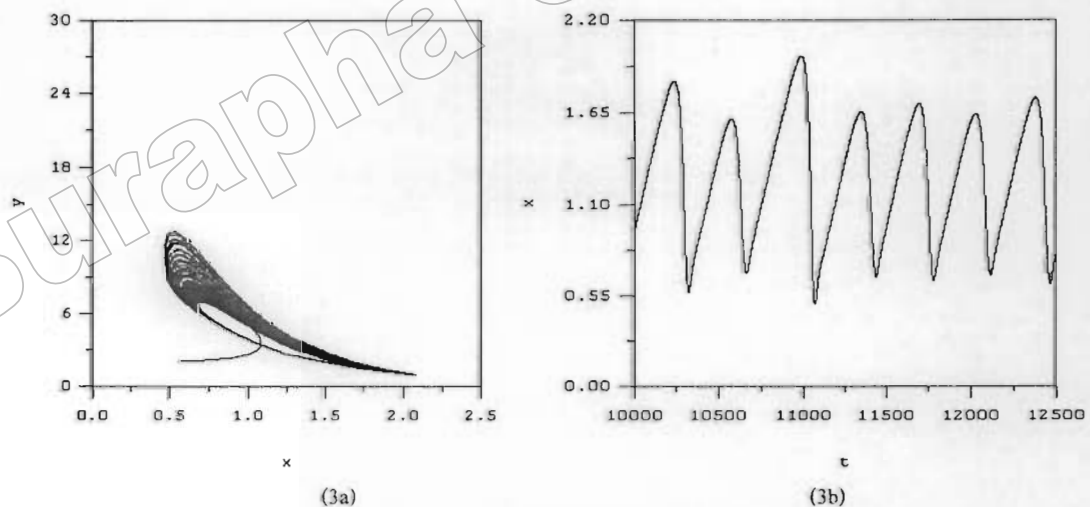
คือ $a_1=0.65, a_2=0.35, a_3=0.52, a_4=0.1, a_5=0.8, d_1=0.1, d_2=0.25, d_3=0.3, k_1=2, k_2=5, k_3=2, \epsilon=0.45, \delta=0.9, x(0)=0.1, y(0)=1, z(0)=5$

เมื่อ 2a) แสดงเส้นโคจรของผลเฉลยบนระนาบ xy 2b) แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับของวิตามิน ดี ในเลือดเมื่อเทียบกับเวลา

(Kattanamongkolkul et al., 2011)

ผลการวิจัย

เราใช้ผลเฉลยเชิงตัวเลขเพื่อสำรวจพฤติกรรมแบบบอลวนของแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ของการสร้างและสลายกระดูกที่กระตุ้นโดยวิตามิน ดี ในสมการ (4) - (6) โดยการเลือกชุดของพารามิเตอร์ที่ได้รับการแนะนำมาจากระบบไม่เชิงเส้นซึ่งแสดงพฤติกรรมแบบ limit cycle นานแล้ว คือชุดพารามิเตอร์ที่ใช้ใน ภาพที่ 2 เราจึงนำชุดพารามิเตอร์ที่แสดงพฤติกรรมแบบ limit cycle นั้นมาปรับค่า ได้ผลเฉลยเชิงตัวเลขแสดงพฤติกรรมแบบบอลวน แสดงดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 แสดงการจำลองทางคอมพิวเตอร์ของระบบสมการ (4) - (6)

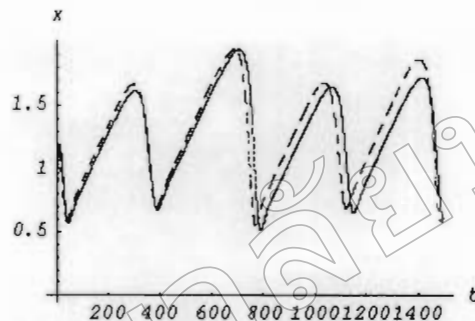
โดยใช้พารามิเตอร์ คือ $a_1=0.8732, a_2=0.15, a_3=0.9, a_4=0.3, a_5=0.71, d_1=0.1462, d_2=0.35, d_3=0.7, k_1=2, k_2=1.5, k_3=1.2, \epsilon=0.99,$

$\delta=0.02, x(0)=0.5, y(0)=2, z(0)=1$ เมื่อ 3a) แสดงเส้นโคจรผลเฉลยบนระนาบ xy 3b) แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับของวิตามิน ดี ในเลือดเมื่อเทียบกับเวลา

ในภาพที่ (3b) แสดงการเปลี่ยนแปลง ระดับของวิตามิน ดี ในเลือดเมื่อเทียบกับเวลา จะเห็นว่าความเข้มข้นของวิตามิน ดี ในเลือดเปลี่ยนแปลงขึ้น ๆ ลง ๆ สลับกันไป เมื่อเปรียบเทียบกับ ข้อมูลจากการทดลอง (ภาพที่ 1) เปรียบเทียบกันได้ ใกล้เคียงกัน อีกทั้งจากการ



สังเกตพฤติกรรมแบบอลวน พบว่า เมื่อเราเปลี่ยนแปลงเงื่อนไขเริ่มต้นเพียงเล็กน้อยจะนำไปสู่พฤติกรรมที่แตกต่างไป เราแสดงพฤติกรรมนี้โดยการเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลข แสดงดังภาพที่ 4 ซึ่งแสดงการเปลี่ยนแปลงระดับของวิตามิน ดี ในเลือดเมื่อเทียบกับเวลาของระบบสมการ (4) - (6) ที่มีพฤติกรรมแบบอลวน เมื่อใช้พารามิเตอร์ดังภาพที่ 3 และเงื่อนไขเริ่มต้น $x(0)$ ต่างกัน กล่าวคือ เมื่อ $x(0) = 0.1$ และ $x(0) = 0.3$ โดย $y(0)$ และ $z(0)$ ไม่เปลี่ยนแปลง จะเห็นว่า ระดับของวิตามินดีในเลือด มีการเปลี่ยนแปลงคล้ายกัน เมื่อใช้เงื่อนไขเริ่มต้นต่างกัน สำหรับช่วงเวลาสั้น ๆ ดังนั้นการก่อกวนระดับความเข้มข้นของวิตามิน ดี ในเลือดเล็กน้อยอาจนำไปสู่ผลลัพธ์ที่ไม่สามารถทำนายได้



ภาพที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของวิตามิน ดี ในเลือดเมื่อเทียบกับเวลาของระบบสมการ (4) - (6)

ที่มีพฤติกรรมแบบอลวน เมื่อใช้พารามิเตอร์ดังภาพที่ 3 และเงื่อนไขเริ่มต้น $x(0)$ ต่างกัน เมื่อ $x(0) = 0.1$

แสดงโดย --- และ $x(0) = 0.3$ แสดงโดย —) โดย $y(0)$ และ $z(0)$ ไม่เปลี่ยนแปลง

สรุปและอภิปรายผล

ในงานวิจัยนี้แสดงพฤติกรรมแบบอลวนของ แบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ ของการรื้อสร้างและสลายกระดูก เมื่อกระตุ้นโดยวิตามิน ดี (Rattanamongkonkul et al., 2011) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าพฤติกรรมแบบอลวนนั้นเกิดขึ้นและพบได้บ่อยในระบบของร่างกาย การเปลี่ยนแปลงเงื่อนไขเริ่มต้นเพียงเล็กน้อยอาจส่งผลทำให้ผลเฉลยแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง ดังนั้นการก่อกวนระดับ ความเข้มข้น วิตามิน ดี ในเลือด หรือ จำนวนเซลล์สร้างและสลายกระดูก เพียงเล็กน้อยอาจนำไปสู่ผลลัพธ์ที่คาดเดาไม่ได้

กิตติกรรมประกาศ

ผลงานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนการวิจัย จากศูนย์ความเป็นเลิศด้านคณิตศาสตร์ สำนักงาน ค ณะกรรมการการอุดมศึกษา ประเทศไทย และโครงการผลิตครูที่มีความสามารถพิเศษทางวิทยาศาสตร์และคณิตศาสตร์

เอกสารอ้างอิง

- Aubin, J. E. & Heersche, J. N. M. (2005). **Vitamin D and osteoblasts**. n.p.: Elsevier Academic Press.
- Chen, H., Sheu, G., Lin, Y. & Chen, C. (2009). Chaos synchronization between two different chaotic systems via nonlinear feedback control. **Nonlinear Analysis**. 70: 4393-4401.
- Elizabeth A. Y., et al., (2010). NHANES Monitoring of Serum 25-Hydroxyvitamin D: A Roundtable Summary. **The Journal of Nutrition**. pp. 2030S – 2045S. doi:10.3945/jn.110.121483.
- Lorenz, E. N. (1993). **The Essence of Chaos**. Washington: The University of Washington Press.
- Lu, X. Clements-Croome, D. & Viljanen, M. (2010). Integration of chaos theory and mathematical models in building simulation Part II: Conceptual frameworks. **Automation in Construction**. 19: 452-457.



- Marieb, E. N. (1998). **Human Anatomy & Physiology**. (4th ed). Menlo Park, California: Benjamin/Cummings Science Publishing.
- Martin, T. J. & Seeman, E. (2008). Bone remodeling: its local regulation and the emergence of bone fragility. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. 22: 701-722.
- Nakane, M., Fey, T. A., Dixon, D. B., Ma, J., Brune, M. E., Li, U. C. & Wu-Wong, J. R. (2006). Differential effects of Vitamin D analogs on bone formation and resorption. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. 98: 72-77.
- Rattamongkonkul, S., Sripraphot, P. & Rattanukul, C. (2011). Effect of Vitamin D on Bone Formation and Resorption: Mathematical Modeling Approach, International Conference on Applied Mathematics, Simulation. **Modelling – Proceedings**. : 54-59.
- Rattananukul, C., Lenbury, Y., Krishnamara, N. & Wollkind, D. J. (2003). Modeling of bone formation and resorption mediated by parathyroid hormone: response to estrogen/PTH therapy. **Biosystems**. 70: 55-72.
- Rosenberg, S. V., Wehr, U. & Bachmann, H. (2007). Effect of vitamin D containing plant extracts on osteoporotic bone. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. 103: 596-600.
- Shi, Y., Worton, L., Esteban, L., Baldock, P., Fong, C., Eisman, J. A. & Gardiner, E. M. (2007). Effects of continuous activation of vitamin D and Wnt response pathways on osteoblastic proliferation and differentiation. **Bone**. 41: 87- 96.
- St-Arnaud, R. (2008). The direct role of vitamin D on bone homeostasis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. 473: 225-230.
- Uchiyama, Y., Higuchi, Y., Takeda, S., Masaki, T., Shira-Ishi, A., Sato, K., Kubodera, N., Ikeda, K. & Ogata, E. (2008). a Vitamin D analog, Is a more potent inhibitor of bone resorption than Alfacalcidol in an estrogen-deficient rat model of osteoporosis. **Bone**. 30: 582-588.