

TUY NHÂN TẠO - GIẢI PHÁP MỚI CHO BỆNH NHÂN TIỂU ĐƯỜNG

Hoàng Danh Tài

Tóm tắt. Tiểu đường là một căn bệnh mạn tính, xảy ra khi cơ thể không tiết đủ hoặc môn insulin hoặc bị kháng insulin. Insulin được tiết ra từ đảo tụy. Đảo tụy bao gồm 3 loại tế bào cơ bản: tế bào α , tế bào β , và tế bào δ , chúng lần lượt tiết ra glucagon, insulin, và somatostatin. Sự sắp xếp của các tế bào trong đảo tụy là khác nhau giữa các loài. Ở chuột, các tế bào β nằm ở nhân, các tế bào α và δ nằm phía ngoài vỏ. Tuy nhiên, ở lợn và người, các tế bào α và δ không chỉ nằm ngoài vỏ mà còn phân bố rải rác trong đảo tụy. Dựa vào kết quả thực nghiệm về vị trí của các tế bào, chúng tôi đã tính toán và thấy rằng tương tác giữa các tế bào cùng loại lớn hơn tương tác giữa các tế bào khác loại. Ngoài ra, hoóc môn tiết ra từ tế bào này có thể kích thích hoặc gây ức chế việc tiết hoóc môn của các tế bào khác. Những thông tin này là rất cần thiết cho việc sản xuất tụy nhân tạo.

Từ khóa: Tiểu đường, Đảo tụy, Insulin, Tụy nhân tạo

1. MỞ ĐẦU

Tiểu đường (đái tháo đường) là căn bệnh rất phổ biến hiện nay. Theo thống kê của Hiệp hội tiểu đường thế giới (International Diabetes Pederation - IDF), đến cuối năm 2014, toàn thế giới có tổng cộng 387 triệu người bị bệnh tiểu đường (chiếm tỷ lệ 8,3%), chưa kể còn một số lượng lớn bệnh nhân chưa được thăm khám và phát hiện. Dự kiến tới năm 2035, con số này lên tới 592 triệu người (chiếm tỷ lệ 10%). Như vậy, mỗi năm trên thế giới có thêm gần 10 triệu người bị bệnh tiểu đường [1].

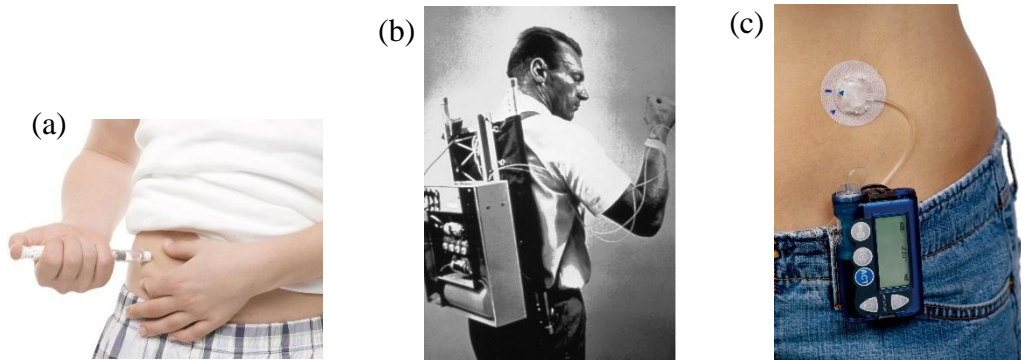
Bệnh tiểu đường được chia làm 2 loại chính:

- Tiểu đường loại 1: Hệ thống miễn dịch kim hãm sự tiết insulin của đảo tụy, vì thế trong cơ thể hầu như không có insulin. Bệnh này chủ yếu xảy ra từ khi còn trẻ, dưới 20 tuổi.
- Tiểu đường loại 2: Lượng insulin tiết ra từ đảo tụy không đủ hoặc các tế bào trong cơ thể bị kháng insulin, do đó cơ thể chỉ hấp thu được một lượng đường nhỏ trong máu, dẫn tới nồng độ đường glucose trong máu cao. Bệnh này chủ yếu xảy ra đối với người có độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi, chiếm 90% tổng số bệnh nhân tiểu đường. Tuy nhiên, điều đáng báo động là trong thời gian gần đây, số lượng người trẻ bị bệnh này ngày càng tăng.

Người bị bệnh tiểu đường thường có các biểu hiện như hay khát nước, đi tiểu thường xuyên, mệt mỏi, xuống cân, khô miệng, ngứa khắp cơ thể,.... Nếu không được chữa trị kịp thời, bệnh tiểu đường có thể gây nên các biến chứng nguy hiểm. Nó là nguyên nhân gây ra các bệnh về mạch máu (bệnh mạch vành, đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại vi,...), tổn thương dây thần kinh ngoại biên, giảm thị lực (thậm chí có thể bị mù), suy thận, loét mục, nhiễm trùng, liệt dương,....

Bên cạnh các yếu tố khách quan như di truyền và sắc tộc, tiểu đường là hệ quả của lối sống không lành mạnh như ít vận động, ăn nhiều thức ăn nhanh chứa nhiều dầu mỡ, không cân đối về dinh dưỡng. Ngoài ra, tình trạng căng thẳng kéo dài (stress) cũng là một nguyên nhân dẫn đến bệnh tiểu đường.

Để điều trị bệnh tiểu đường, ngoài việc ăn uống hợp lý và tích cực vận động, các bệnh nhân tiểu đường loại 2 ở giai đoạn nhẹ cần uống thuốc để kích thích tụy tiết thêm insulin, bệnh nhân tiểu đường loại 2 giai đoạn nặng và bệnh nhân tiểu đường loại 1 phải được bổ sung insulin hàng ngày sau mỗi bữa ăn bằng cách tiêm thủ công [Hình 1(a)] hoặc sử dụng máy bơm tự động [Hình 1(c)].



Hình 1. Các phương pháp bơm insulin cho bệnh nhân tiểu đường:
(a) bơm theo phương pháp thủ công;
(b) chiếc máy bơm insulin đầu tiên được chế tạo năm 1970;
(c) chiếc máy bơm insulin tự động ngày nay.

Trong những năm gần đây, các nhà khoa học trên thế giới đang tập trung vào nghiên cứu chế tạo tụy nhân tạo có chức năng giống với tụy thật, có thể cấy ghép vào cơ thể. Một tín hiệu tích cực là vào cuối năm 2014 vừa qua, nhóm nghiên cứu của giáo sư Douglas A. Melton ở Đại học Harvard đã sản xuất thành công tế bào β (tế bào tụy tiết ra insulin) từ tế bào gốc [2].

Trong bài viết này, chúng tôi giới thiệu chi tiết cấu trúc và chức năng của tụy và đảo tụy ở mục 2; lực liên kết giữa các tế bào trong đảo tụy được giới thiệu ở mục 3; sự cộng hưởng và ức chế lẫn nhau trong quá trình tiết hoóc môn của các tế bào trong đảo tụy được trình bày ở mục 4. Đây là những cơ sở khoa học quan trọng cho việc chế tạo tụy nhân tạo.

2. TỤY VÀ ĐẢO TỤY

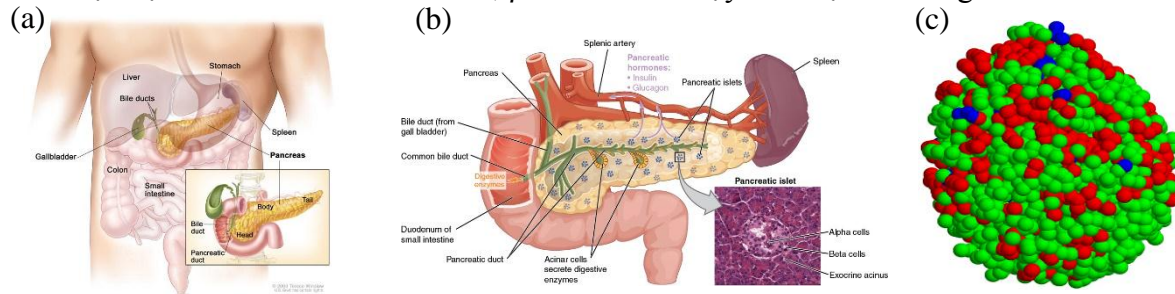
2.1. Cấu trúc

Ở người, tụy có dạng hơi thuôn dài, nặng khoảng 50-200 gram, dài khoảng 12-15 cm, nằm sau dạ dày và sát thành sau của ổ bụng [Hình 2(a)]. Các tế bào trong tụy sắp xếp thành từng cụm gọi là đảo tụy (Pancreatic Islet), hay còn gọi là đảo Langerhans (Islet of Langerhans) (Hình 2(b)). Đảo tụy chứa 3 loại tế bào chủ yếu: tế bào α , tế bào β và tế bào δ , chúng lần lượt tiết ra các hoóc môn glucagon, insulin và somatostatin. Trong đó tế bào α và β là cơ bản, số lượng tế bào δ trong đảo tụy rất ít. Tụy người có khoảng một triệu đảo tụy, mỗi đảo tụy có khoảng vài trăm đến vài ngàn tế bào [Hình 2(c)].

Quá trình thực nghiệm được các đồng nghiệp chúng tôi tiến hành tại Trường Đại học Chicago (Mỹ) và Đại học Meiji (Nhật Bản), với mục đích phân loại và xác định tọa độ của từng tế bào trong đảo tụy. Dữ liệu thực nghiệm bao gồm:

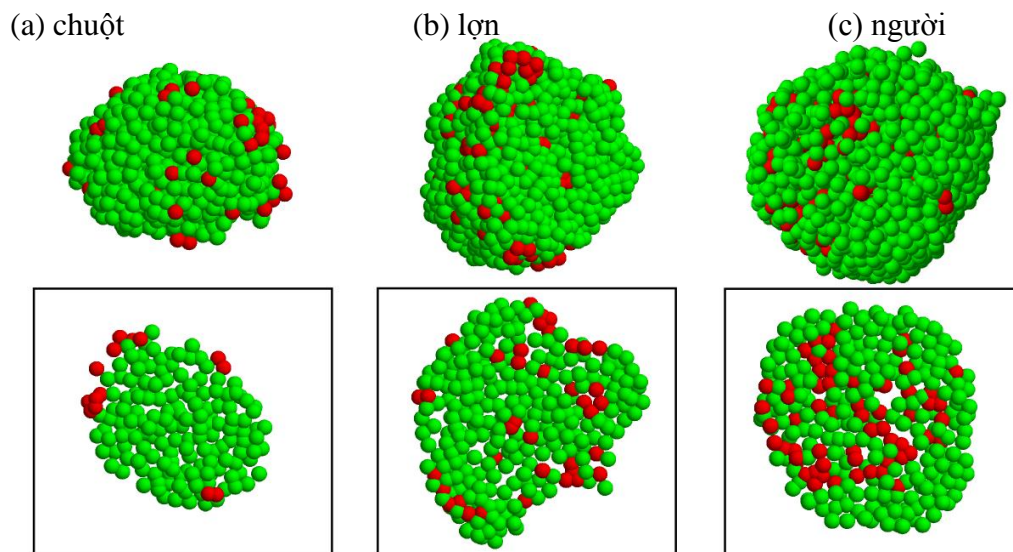
- Tọa độ ba chiều của các tế bào α và β (hai loại tế bào chính) ở 30 đảo tụy của chuột, 30 đảo tụy của lợn, 60 đảo tụy của hai cá thể người.

- Tọa độ ba chiều của các tế bào α , β và δ ở 6 đảo tụy của một cá thể người.



Hình 2. Tụy và đảo tụy. (a) Vị trí của tụy trong cơ thể người; (b) các tế bào phân bố thành từng cụm tạo thành đảo tụy; (c) sự phân bố của các loại tế bào trong đảo tụy, tế bào α (màu đỏ), tế bào β (màu xanh lá cây), và tế bào δ (màu xanh lơ).

Kết quả thực nghiệm cho thấy: Đảo tụy ở các loài khác nhau có kích thước tương đương nhau, tuy nhiên tỷ lệ các loại tế bào của chúng là khác nhau. Ở chuột, tế bào β chiếm tới 91% đến 94% tổng số tế bào, trong khi đó tỷ lệ trên ở lợn từ 78% đến 91%, và ở người là 62% đến 78% [3].



Hình 3. Sự phân bố của hai loại tế bào chính α (màu đỏ) và β (màu xanh lá cây) trong đảo tụy ở các loài khác nhau: (a) chuột, (b) lợn, (c) người. Để dễ dàng quan sát, mặt cắt trong không gian 2 chiều của các đảo tụy được biểu diễn ở các hình có viền tương ứng phía dưới.

Ngoài ra, cấu trúc đảo tụy ở các loài khác nhau cũng khác nhau. Đảo tụy của chuột có cấu trúc vỏ-nhân (shell-core structure), ở đó các tế bào β tập trung ở nhân, bao quanh bởi các tế bào α và δ [Hình 3(a)]. Trong khi đó, đảo tụy của lợn và của người có cấu trúc trộn lẫn không hoàn toàn (partial mixing structure), ở đó các tế bào α và δ không chỉ phân bố ngoài vỏ mà còn phân bố rải rác trong nhân [Hình 3(b) và Hình 3(c)]. Các kết quả này phù hợp với những công bố trước đây [4-7].

2.2. Chức năng

Đảo tụy đóng vai trò quan trọng trong việc ổn định nồng độ đường glucose trong máu. Khi nồng độ đường trong máu cao (chẳng hạn sau bữa ăn), tế bào β trong tụy sẽ tiết ra insulin, giúp cho việc vận chuyển đường vào trong tế bào được dễ dàng, nhờ đó nồng độ đường trong máu sẽ giảm xuống. Ngược lại, khi nồng độ đường trong máu giảm, tế bào α trong đảo tụy sẽ tiết ra glucagon, nhờ có glucagon mà glycogen dự trữ được chuyển hóa thành đường glucose và đưa vào máu, do đó nồng độ đường trong máu lại tăng lên. Vì vậy kể cả những lúc xa bữa ăn, cơ thể vẫn duy trì đủ lượng đường trong máu, chúng ta vẫn có đủ năng lượng để hoạt động.

3. LIÊN KẾT GIỮA CÁC TẾ BÀO TRONG ĐẢO TỤY

Trong đảo tụy, các tế bào nằm liền kề và kết dính vào nhau. Muốn tách chúng ra cần một lực nhất định để thắng được lực liên kết giữa chúng. Năm 1963, Steinberg đã đưa ra *Giả thuyết về lực liên kết khác nhau* (differential adhesion hypothesis) với nội dung cơ bản như sau: Giữa các loại tế bào khác nhau có một lực liên kết khác nhau, năng lượng của một hệ tế bào ở trạng thái cân bằng là cực tiểu [8]. Luận điểm thứ hai của giả thuyết này phù hợp với *Nguyên lý năng lượng cực tiểu* trong Vật lý học.

Từ các dữ liệu thực nghiệm về tọa độ trong không gian 3 chiều của các tế bào, sử dụng phương pháp Mô phỏng Monte Carlo [9-13] kết hợp với Thống kê Bayesian [14], chúng tôi tiến hành tính toán lực liên kết giữa các tế bào. Bạn đọc quan tâm đến chi tiết của kỹ thuật tính toán có thể xem ở [3], ở đây chúng tôi chỉ giới thiệu kết quả.

Bảng 1. Lực liên kết giữa các tế bào chính trong đảo tụy ở các loài khác nhau. Kết quả được xác định từ 30 đảo tụy của chuột, 30 đảo tụy của lợn, 60 đảo tụy của 2 cá thể người khác nhau. Lực liên kết giữa các tế bào α được chọn làm chuẩn ($J_{\alpha\alpha}=1$).

Loài	Số đảo tụy được tính	Lực liên kết giữa các tế bào		
		$J_{\beta\beta}$	$J_{\alpha\beta}$	$J_{\alpha\beta}/J_{\beta\beta}$
Chuột	30	0.97±0.05	0.88±0.05	0.91±0.02
Lợn	30	0.91±0.04	0.88±0.03	0.97±0.02
Người 1	30	0.92±0.03	0.90±0.02	0.98±0.02
Người 2	30	0.97±0.03	0.96±0.02	0.99±0.02

Trước hết, chúng tôi xác định lực liên kết giữa các tế bào β với nhau ($J_{\beta\beta}$), giữa tế bào α và tế bào β ($J_{\alpha\beta}$) cho 30 đảo tụy của chuột, 30 đảo tụy lợn và 60 đảo tụy của người. Kết quả thu được chỉ ra rằng lực liên kết giữa các tế bào cùng loại lớn hơn lực liên kết giữa các tế bào khác loại ($J_{\alpha\alpha}, J_{\beta\beta} > J_{\alpha\beta}$) (xem chi tiết ở Bảng 1). Đặc biệt, sự chênh lệch này ở chuột lớn hơn so với ở lợn và ở người:

$$\left. \frac{J_{\alpha\beta}}{J_{\beta\beta}} \right|_{\text{chuột}} < \left. \frac{J_{\alpha\beta}}{J_{\beta\beta}} \right|_{\text{lợn}} \approx \left. \frac{J_{\alpha\beta}}{J_{\beta\beta}} \right|_{\text{người}} < 1 \quad (1)$$

Đây có thể là một trong những nguyên nhân của sự khác nhau về mặt cấu trúc của đảo tụy ở các loài khác nhau, phù hợp với nghiên cứu trước đó của chúng tôi [15].

Kết quả tương tự cũng đã thu được ở đối 6 đảo tụy ở người có thông tin về vị trí của tế bào δ (Bảng 2):

$$J_{\alpha\alpha}, J_{\beta\beta}, J_{\delta\delta} > J_{\alpha\beta}, J_{\alpha\delta}, J_{\beta\delta} \quad (2)$$

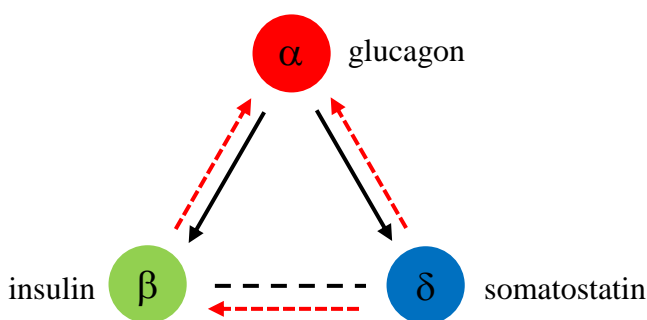
Bảng 2. Lực liên kết giữa các tế bào α , β , và δ trong các đảo tụy ở người. Kết quả được xác định từ 6 đảo tụy ở một cá thể người. Lực liên kết giữa các tế bào α được chọn làm chuẩn ($J_{\alpha\alpha} = 1$). Các giá trị trong ngoặc đơn biểu diễn lực tương tác giữa các tế bào α và β khi không tính đến sự có mặt của tế bào δ .

Đảo tụy	Lực liên kết giữa các tế bào				
	$J_{\beta\beta}$	$J_{\alpha\beta}$	$J_{\delta\delta}$	$J_{\alpha\delta}$	$J_{\beta\delta}$
1	0.97±0.02 (0.96)	0.92±0.01 (0.91)	1.03±0.02	0.93±0.02	0.90±0.02
2	1.00±0.01 (1.00)	0.94±0.01 (0.93)	1.01±0.02	0.90±0.01	0.90±0.02
3	0.96±0.01 (0.97)	0.91±0.01 (0.91)	1.00±0.02	0.90±0.01	0.89±0.02
4	0.97±0.01 (0.99)	0.92±0.004 (0.93)	0.99±0.01	0.93±0.01	0.89±0.01
5	0.98±0.01 (0.99)	0.93±0.005 (0.93)	1.00±0.01	0.91±0.01	0.89±0.01
6	0.97±0.01 (0.97)	0.92±0.005 (0.92)	1.03±0.03	0.93±0.02	0.91±0.02
Trung bình	0.98±0.01 (0.98)	0.92±0.01 (0.92)	1.01±0.02	0.92±0.02	0.90±0.01

Ngoài ra, sự thay đổi của $J_{\beta\beta}$ và $J_{\alpha\beta}$ là không đáng kể khi xét đến sự có mặt hay không của tế bào δ (Bảng 2), nguyên nhân có thể là do số lượng quá ít của tế bào δ có trong đảo tụy. Như vậy các kết quả thu được ở Bảng 1 là đáng tin cậy, mặc dù không có thông tin về tọa độ của tế bào δ ở những đảo tụy này.

4. SỰ CỘNG HƯỞNG VÀ ỨC CHẾ LẤN NHAU GIỮA CÁC TẾ BÀO TRONG ĐẢO TỤY

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các hoóc môn glucagon, insulin và somatostatin khi được tiết ra từ các tế bào α , β và δ có thể kích thích các tế bào khác tiết mạnh hơn (cộng hưởng), hoặc có thể kìm hãm sự tiết hoóc môn của các tế bào khác (ức chế). Sự tác động này được minh họa ở Hình 4.



Hình 4. Sự cộng hưởng và ức chế lẫn nhau giữa các tế bào trong đảo tụy. Mũi tên nét liền màu đen biểu diễn sự cộng hưởng, mũi tên nét đứt màu đỏ biểu diễn sự ức chế lẫn nhau trong việc tiết hoóc môn của các tế bào, nét đứt màu đen không mũi tên biểu diễn sự chưa thống nhất trong các kết quả nghiên cứu.

Cụ thể, glucagon khi được tiết ra từ tế bào α sẽ kích thích tế bào β tiết ra insulin và tế bào δ tiết ra somatostatin mạnh hơn [16-21]. Trong khi đó somatostatin tiết ra từ tế bào δ làm kìm hãm sự tiết glucagon và insulin từ tế bào α và β [22-25]. Insulin tiết ra từ tế bào β cũng kìm hãm sự tiết glucagon từ tế bào α [26-28]. Tuy nhiên, cho tới nay, sự ảnh hưởng của insulin tới sự tiết

somatostatin ở tế bào δ còn chưa rõ ràng. Một số nghiên cứu cho thấy insulin có thể kích thích sự tiết somatostatin từ tế bào δ [29], tuy nhiên một số lại không tìm thấy một sự tác động nào cả [30, 31]. Hiện tại chúng tôi đang nghiên cứu chi tiết hơn về vấn đề này, đồng thời định lượng hóa sự cộng hưởng và ức chế lẫn nhau này giữa các tế bào [32, 33].

5. KẾT LUẬN

Tiểu đường là một căn bệnh mạn tính, đến nay chưa có cách nào để chữa trị dứt điểm căn bệnh này. Việc nghiên cứu chế tạo tụy nhân tạo đang là một hướng mới, thu hút sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới.

Loại tụy nhân tạo đã đưa vào thử nghiệm và sử dụng hiện nay ở một số nước phát triển thực chất mới chỉ là máy bơm insulin tự động, cần phải nạp insulin vào máy, chúng không tự sinh ra hoóc môn như tụy thật. Để có thể chế tạo tụy nhân tạo với đầy đủ tính năng của nó, cần nắm rõ cấu trúc, chức năng của tụy cũng như sự tác động qua lại giữa các tế bào trong đó.

Trong bài viết này, bằng việc phân tích kết quả thực nghiệm, chúng tôi nhận thấy: Sự phân bố tế bào trong đảo tụy ở các loài khác nhau là khác nhau. Đảo tụy của chuột có cấu trúc vô-nhân, trong đó các tế bào β tập trung ở nhân, bao quanh là các tế bào α và δ . Tuy nhiên, các tế bào α và δ ở lợn và ở người không chỉ phân bố ngoài vỏ mà còn nằm bên trong đảo tụy. Bằng tính toán lý thuyết, chúng tôi đã chỉ ra rằng nguyên nhân của sự khác nhau này là do tỷ lệ các loại tế bào trong đảo tụy cũng như lực liên kết giữa chúng khác nhau ở các loài. Ngoài sự liên kết cơ học trên, các tế bào trong đảo tụy còn tác động qua lại lẫn nhau thông qua việc tiết ra hoóc môn. Các nghiên cứu cụ thể hơn về sự tác động này đang được chúng tôi tiến hành [32, 33].

Chúng tôi hy vọng rằng những nghiên cứu trong bài viết này sẽ góp phần hiện thực hóa việc chế tạo thành công tụy nhân tạo trong một tương lai không xa, nhằm cải thiện đời sống của các bệnh nhân tiểu đường, hạn chế được những biến chứng gây ra từ căn bệnh này.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Quảng Bình đã cho phép tác giả tiếp tục làm nghiên cứu Sau Tiến sĩ tại Hàn Quốc, để tác giả có cơ hội tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này. Tác giả cũng gửi lời cảm ơn sâu sắc tới J. Jo (APCTP, Hàn Quốc); J. M. Millis, P. Witkowski, M. Hara (Đại học Chicago, Mỹ); V. Periwal (Viện Y tế Quốc gia, Mỹ); H. Matsunari, M. Nagaya, H. Nagashima (Đại học Meiji, Nhật Bản) đã cộng tác với tác giả trong công trình nghiên cứu [3]. Kết quả ở Tiểu mục 2.1 và Mục 3 được trích ra từ công trình [3].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nam Han Cho và cộng sự (2013), *IDF diabetes ATLAS*, 6th edition, International Diabetes Federation; <http://www.idf.org>.

- [2] Felicia W. Pagliuca, Jeffrey R. Millman, Mads Gurtler, Michael Segel, Alana Van Dervort, Jennifer Hoyoje Ryu, Quinn P. Peterson, Dale Greiner, and Douglas A. Melton (2014), *Generation of Functional Human Pancreatic β Cells In Vitro*, Cell 159, 428–439.
- [3] Danh-Tai Hoang, Hitomi Matsunari, Masaki Nagaya, Hiroshi Nagashima, J. Michael Millis, Piotr Witkowski, Vipul Periwal, Manami Hara, Junghyo Jo (2014), *A Conserved Rule for Pancreatic Islet Organization*, PLoS ONE, 9, 10, e110384.
- [4] A. Kim, K. Miller, J. Jo, G. Kilimnik, P. Wojcik, and M. Hara (2009), *Islet architecture: A comparative study*, Islets 1, 129.
- [5] M. Brissova, M. J. Fowler, W. E. Nicholson, A. Chu, B. Hirshberg, D. M. Harlan, and A. C. Powers (2005), *Assessment of Human Pancreatic Islet Architecture and Composition by Laser Scanning Confocal Microscopy*, J. Histochem. Cytochem. 53, 1087.
- [6] O. Cabrera, D. M. Berman, N. S. Kenyon, C. Ricordi, P.-O. Berggren, and A. Caicedo (2006), *The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 2334.
- [7] D. Bosco, M. Armanet, P. Morel, N. Niclauss, A. Sgroi, Y. D. Muller, L. Giovannoni, G. Parnaud, and T. Berney (2010), *Unique Arrangement of α - and β -Cells in Human Islets of Langerhans*, Diabetes 59, 1202.
- [8] M. S. Steinberg (1963), *Reconstruction of Tissues by Dissociated Cells*, Science 141, 401.
- [9] N. Metropolis and S. Ulam (1949), *The Monte Carlo Method*, J. Am. Stat. Assoc. 44, 335.
- [10] D. P. Landau, K. Binder (2000), *A guide to Monte Carlo simulations in Statistical Physics*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [11] K. Binder (1991), *The Monte Carlo Method in Condensed Matter Physics*, Vol. 71, Springer-Verlag.
- [12] M. E. J. Newman and G. T. Barkema (2001), *Monte Carlo Methods in Statistical Physics* (Oxford University Press, New York).
- [13] Danh-Tai Hoang (2012), *Phase transition and spin transport in complex systems: frustrated spin systems, molecular and liquid crystals*, Luận án Tiến sĩ Vật lý, Đại học Cergy-Pontoise, Cộng hòa Pháp.
- [14] P. C. Gregory (2006), *Bayesian Logical Data Analysis for the Physical Sciences: A Comparative Approach with Mathematica Support*, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- [15] Danh-Tai Hoang, Juyong Song, and Junghyo Jo (2013), *Partial mixing phase of binary cells in finite systems*, Physical Review E. 88, 062725.
- [16] E. Samols, G. Marri, and V. Marks (1965), *Promotion of Insulin Secretion by Glucagon*, Lancet 2, 415.
- [17] K. Kawai, C. Yokota, S. Ohashi, Y. Watanabe, K. Yamashita (1995), *Evidence that glucagon stimulates insulin secretion through its own receptor in rats*, Diabetologia 38, 274.
- [18] H. Brereton, M. J. Carvell, S. J. Persaud, and P. M. Jones (2007), *Islet α -cells do not influence insulin secretion from β -cells through cell–cell contact*, Endocrine 31, 61.

- [19] G. S. Patton, R. Dobbs, L. Orci, W. Vale, and R. H. Unger (1976), *Stimulation of pancreatic immunoreactive somatostatin (IRS) release by glucagon*, *Metabolism* 25, 1499.
- [20] G. C. Weir, E. Samols, J. A. Day, and Y. C. Patel (1978), *Glucose and glucagon stimulate the secretion of somatostatin from the perfused canine pancreas*, *ibid.* 27, 1223.
- [21] J. Dolais-Kitabgi, P. Kitabgi, and P. Freychet (1981), *Glucose and glucagon do stimulate somatostatin release from isolated pancreatic islets*, *Diabetologia* 21, 238.
- [22] D. J. Koerker, C. J. Goodner, and W. Ruch (1974), *Somatostatin Action on Pancreas*, *N. Engl. J. Med.* 291, 262.
- [23] R. Guillemin and J. E. Gerich (1976), *Somatostatin: Physiological and Clinical Significance*, *Annu. Rev. Med.* 27, 379.
- [24] L. Orci and R. H. Unger (1975), *Functional subdivision of Islets of Langerhans and possible role of δ cells*, *Lancet* 2, 1243.
- [25] M. Daunt, O. Dale, and P. A. Smith (2006), *Somatostatin Inhibits Oxidative Respiration in Pancreatic β -Cells*, *Endocrinology* 147, 1527.
- [26] A. D. Cherrington, J. L. Chiasson, J. E. Liljenquist, A. S. Jennings, U. Keller and W. W. Lacy (1976), *The role of insulin and glucagon in the regulation of basal glucose production in the postabsorptive dog*, *J. Clin. Invest.* 58, 1407.
- [27] E. Samols and J. Harrison (1976), *Intra-islet negative insulin-glucagon feedback*, *Metabolism* 25, 1443.
- [28] I. Franklin, J. Gromada, A. Gjinovci, S. Theander, and C. B. Wollheim (2005), *β -Cell Secretory Products Activate α -Cell ATP-Dependent Potassium Channels to Inhibit Glucagon Release*, *Diabetes* 54, 1808 (2005).
- [29] R. N. Honey and G. C. Weir (1979), *Insulin stimulates somatostatin and inhibits glucagon secretion from the perfused chicken pancreas-duodenum*, *Life Sci.* 24, 1747.
- [30] G. S. Patton, E. Ipp, R. E. Dobbs, L. Orci, W. Vale, and R. H. Unger (1977), *Pancreatic immunoreactive somatostatin release*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74, 2140.
- [31] G. C. Weir, E. Samols, S. Loo, Y. C. Patel, and K. H. Gabbay (1979), *Somatostatin and Pancreatic Polypeptide Secretion: Effects of Glucagon, Insulin, and Arginine*, *Diabetes* 28, 35.
- [32] Danh-Tai Hoang, Junghyo Jo, Hyunsuk Hong (2015), *Traveling wave in a three-dimensional array of conformist and contrarian oscillators*, *Physical Review E*, submitted.
- [33] Danh-Tai Hoang, Junghyo Jo (2015), *Synchronization of different cell types in pancreatic islets*, in preparation.