

PHYSIOLOGY

Lecture : 9

DONE BY : Qusai Ibraheem

The pancreatic hormone and the blood glucose regulation

Introduction

Glucose is the only nutrient that normally can be used by the brain, retina, and germinal epithelium of the gonads in sufficient quantities to supply them with their required energy.

صحيح ان fat من مصادر الطاقة الكبرى الي بتعطي طاقة حرارية عالية اكبر من glucose

ف 1 gram of carbohydrate = 4 calorie و 1 gram of fat = 9 calorie ولكن لا تستطيع كل خلايا الجسم انها تعيش على fatty acid فمظم خلايا الجسم ممكن تستهلك fatty acid كمصدر للطاقة بالذات skeletal muscle ولكن brain و nervous tissue و retina و epithelium of gonads و RBC لا تستهلك الا glucose فاذا منسوب ال glucose انخفض ال brain سيطرب عمله ويدخل ب seizure ثم coma ثم death و اذا ارتفع ال glucose زي حالة diabetes ممكن يصير diabetic coma فلازم يكون ضمن rang معين

□ Therefore, it is important to maintain the blood glucose concentration at a level sufficient to provide this necessary nutrition.

□ Throughout the day the human body passes into two distinct phases directly related to the ingestion of a meal, namely the fed state and the fasted phase (i.e. interdigestive period).

هسا احنا ما بنتناول الطعام على شكل 24 ساعة على نحو منتظم مثلا احنا بنوكل وجبتين باليوم واثنا تناول الطعام احنا بنكون بحالة ال fed state راح يدخل الطعام ل GI و راح يمتص ال carbohydrate على شكل glucose و راح يكون ال glucose متوفر بدمنا و زيادة عن الحاجة لمدة ساعتين او اكثر ولكن هناك فترات تسمى ال interdigestive period بين فترات تناول الطعام او فترة الصيام هذه اسمها fast state لكن لو فحصنا منسوب السكر بهاي الفترة يكون مستقر ضمن ال physiological normal level

1. The fed state reflects overall anabolic metabolism. Following a meal, in response to the increase in pancreatic insulin release, glucose uptake is increased in muscle, fat, and the hepatosplanchnic bed; hepatic glucose output is suppressed; and glycogen synthesis is increased. In other words, energy is stored in the form of energy-rich compounds (adenosine triphosphate [ATP], phosphocreatinine), glycogen, fat, and proteins.

في فتر ال fed state راح يرتفع منسوب ال glucose بال blood في هذه الفترة سيحصل عدة امور فالد ال blood الذي ياتي من ال intestine راح يجمع بال portal vein ثم سيدخل ال liver فال liver هو اول organ راح يستلم ال glucose

هسا ال liver بالعادة store glycogen يقوم بتكسيه شئنا فشيئا (glycogenolysis) ويطرحه على شكل glucose لل blood فالي بيحصل لما يدخل كمية ال glucose لل liver قورا سيتوقف ال liver عن عملية ال glycogenolysis ويتوقف عن طرح ال glucose للدورة الدموية لانو جاي كمية glucose وسيبدأ عملية ال anabolism

كمية ال glucose الي بتدخل جسمنا بوقت تناول الطعام هي اكبر من الحاجة لذلك الجسم سيخزن هذه الطاقة لاستخدامها باوقات اخرى فالمسؤول عن ال anabolism وعملية خزن الطاقة هو ال insulin

هرمون ال insulin بالافراز من ال pancreas لل portal vein يعني راح يروح لل liver ويبدأ عملية ال anabolism خزن الطاقة بال liver فبمجرد ما يستلم ال liver ال insulin راح يبدأ ال glucose يتحول glycogen (glycogenesis) ثم يخرج ال insulin لل circulation يعني يخرج مع ال hepatic vein و يروح لل inferior vena cava ثم لل heart ثم لكل انحاء الجسم و راح يشتغل ال insulin على كل خلايا الجسم بالذات ال muscle و

بالmuscle ويتم فيها تخزين الطاقة على شكل glycogen (glycogenesis) بالإضافة لمصادر سريعة يعني تتحلل وتعطي طاقة بسرعة وهي ATP and phosphocreatinine

وإذا زاد الglucose عن حد الاشباع سيقوم الliver بتحويل الزائد الى fat يخزن تحت الجلد subcutaneous وكذلك ممكن يتصنع protein الخلاصة بفترة الfed state هناك عملية anabolic مسؤول عنها الinsulin هدفها خزن الطاقة للفترات التي لا نتناول فيها الطعام ونحتاج للglucose وهي فترة الfasting state

2. The fasted or catabolic phase is the period during which endogenous energy sources are utilized. Most of the glucose formed by gluconeogenesis during this phase is used for metabolism in the brain. Indeed, it is important that the pancreas not secrete insulin during this time; otherwise, the scant supplies of glucose that are available would all go into the muscles and other peripheral tissues, leaving the brain without a nutritive source.

هسا فترة الfasting or catabolic phase يحصل العكس فقد كان الglucose بالدم منتظم وكانت تأخذ الخلايا حاجتها من الglucose وستستمر الخلايا بأخذ حاجتها من الglucose فالglucose بالcirculation سينخفض وهنا سيبدأ الliver بعملية الglycogenolysis وتحويل الglycogen لglucose طرحه للcirculation هسا هاض يكون كافي خلال 24 ساعة يعني لو الانسان صام 24 ساعة كاملة بدون تناول اي طعام ما موجود بالliver من glycogen كافي كافي ان يحافظ على منسوب الglucose ثابت بالcirculation ولكن لنفترض ان الكمية كانت لا تكفي هون راح تبدأ عملية الgluconeogenesis الي هي صناعة الglucose من مواد اخرى غير الcarbohydrate زي الfat و الprotein

هسا عملية الglycogenolysis وعملية الgluconeogenesis يتطلب ان يكون الinsulin بادننى مستواياته لانه احنا بمرحلة الcatabolic phase وهذه العمليات مهمة جدا للbrain لانو محتاج الglucose فلو بدو يسوي glucose عن طريق الgluconeogenesis وانفرز الinsulin راح يجبر الglucose المتكون على الذهاب لل muscle او الliver ليخون هناك وسيحرم الbrain من الglucose وراح يؤدي لعواقب خطيرة وهذا ما يحصل عندما ياخذ مريض الdiabetes جرعة insulin اكثر من اللازم بالتالي لن يحصل الدماغ على ما تحتاجه من glucose والمريض سيصاب بseizure ثم coma ثم death

- The anabolic and catabolic phases alternate to preserve adequate glucose supply to the brain as well as sufficient energy to maintain body functions and basal metabolic rate.
- The total amount of energy produced per unit of time by a given individual is referred to as the metabolic rate. The basal metabolic rate (BMR) is the amount of energy expended by an awake, resting individual, measured 12-14 hours following the last meal.

حياتنا عبارة عن تبادل بين فترات الanabolic phase والcatabolic phase الهدف منها انو نحفظ على منسوب الglucose و يقابل الحفاظ على الbasal metabolic rate (BMR) والي هو the amount of energy expended by an awake, resting individual, measured 12-14 hours following the last meal لما الانسان يتناول الطعام بعد 12 ل14 ساعة من تناول اخر وجبة كم خلايا الجسم استهلك من الطاقة في وحدة الزمن ما تستهلك خلايا الجسم في وحدة الزمن هو اقل حاجة للenergy يحتاجه الجسم لانه بحالة rest لكنه لو سوا exercise الحاجة للطاقة ستزيد بس الBMR يعني الانسان بحالة rest بمدة من 12 ل14 من اخر وجبة طعام الحد الادنى لاستهلاك الطاقة هو الBMR

- The 2 hormones at the core of maintaining this balance are insulin and glucagon; in particular, their ratio plays a critical role in the dynamic regulation of substrate metabolism.

ما يحافظ على هذا التناوب بين الfeeding state والfasting state يعتمد على هرمونين . الهرمون الاول هو الanabolic hormone والي هو الinsulin الي بنحتاجه اثناء فترة الfeeding state اما الهرمون الثاني بعمل عكس عمل الinsulin بعمل الcatabolism للglycogen وغيره هو الglucagon فاذا حياتنا فترة يكون افراز الinsulin اعلى من افراز الglucagon وفترة افراز الglucagon اعلى من افراز الinsulin

Regulation of metabolic processes by insulin/glucagon ratios

Anabolic ↑ I : G	Metabolic process	Catabolic ↓ I : G
↑	Glycogen synthesis (liver and muscle)	↓
↓	Glycogen breakdown	↑
↓	Gluconeogenesis	↑
↑	Triglyceride synthesis (hepatocytes and adipose tissue)	↓
↑	Muscle protein synthesis	↓
↑	Lipogenesis and triglyceride formation	↓
↓	Lipolysis	↑
↓	Free fatty acid oxidation	↑
↓	Ketone body formation	↑
↓	Muscle proteolysis	↑

G, glucagon; I, insulin.

- The autonomic nervous system interacts with the endocrine system in the modulation of glucose and fat metabolism. The autonomic nervous system exerts its effects both directly and indirectly.

هنا عملية ال regulation لل glucose تتم بعمل ال endocrine system وكذلك ال nervous system فالهرمونات لكي تعمل تحتاج لدقائق يعني اذا احتجنا ل glucose واردا انو ينفرز ال glucagon وال glucagon يعمل على ال glycogen المخزن بال muscle وال liver ليتكون ال glucose هاض قد يحتاج ل 15 دقيقة لنصف ساعة ولكن اذا كان الحاجة لل glucose اشرع من ذلك مثلا في حالة ال exercise يحتاج لمصدر طاقة سريع فهناك ال autonomic nervous system يتعاون مع ال endocrine system فب عملية ضبط ال glucose الي تحتاجه الخلايا لل metabolism يعمل مع ال endocrine بطريقة direct وبطريقة indirect

- Activation of the sympathetic nervous system through norepinephrine release directly stimulates skeletal muscle glycogenolysis and hepatic glucose output.

ال direct انو ال sympathetic stimulation يتفرز ال norepinephrine سيعمل بشكل مباشر على ال skeletal muscle ويعمل على stimulation لل glycogenolysis داخل ال skeletal muscle ويؤدي كذلك لل glycogenolysis داخل ال liver ويطرح لل glucose لل circulation

- The indirect effects of the autonomic nervous system are exemplified by sympathetic activation of the adrenal medulla, stimulating the release of epinephrine. Epinephrine stimulates the pancreatic release of glucagon and suppresses the release of insulin, resulting in an increase in the glucagon to insulin ratio and an overall increase in hepatic glucose production.

وال indirect راح يعمل stimulation لل adrenal gland وراح تفرز ال epinephrine و ال norepinephrine لل circulation وعند وصول ال epinephrine لل liver وال pancreas تاثير ال epinephrine على ال pancreas راح يؤدي لافراز ال glucagon وسيمنع افراز ال insulin

وبالتالي يعمل ال sympathetic مع ال endocrine system لتجهيز طاقة سريعة خاصة في حالة ال exercise

Glucose

□ During fasting, hepatic glucose production is increased and peripheral glucose utilization is inhibited. Initially, hepatic glucose output is derived from breakdown of hepatic glycogen stores (a maximum of 70-100 g in humans) through glycogenolysis.

خلال فترة الـ fasting liver يطرح الـ glucose للـ circulation وكل الخلايا الي بالجسم راح توخذ حاجتها من الطاقة والخلايا الي ممكن تعيش على الـ free fatty acid خليةا تعيش على الـ free fatty acid

هسا خزين الـ glycogen من الكبد قد يصل الى 70-100 g

□ Following an overnight fast, glycogenolysis provides approximately 50% of the overall hepatic glucose output. As hepatic glycogen stores are depleted during a period of prolonged fasting (approximately 60 hours), the contribution of glycogenolysis to hepatic glucose output becomes negligible, with hepatic gluconeogenesis predominating.

واذا الانسان نام بعد العشاء راح تبدأ عملية الـ glycogenolysis يعني قبل الفطور بالصباح يكون مستوى الـ glucose مستقر نتيجة الـ glyconeolysis لانو الـ liver يطرح الـ glucose فـ 50% من الـ glucose المستقر بالدورة الدموية هو بسبب الـ glycogenolysis والـ 50% الاخرى هي من الـ gluconeogenesis فكلما زاد فترة الصيام يعني مثلا صيام 60 ساعة يعني تجاوزنا يوم ويومين راح تتوقف عملية الـ glycogenolysis تماما ولم يبقى لانتاج الـ glucose والحفاظ عليه بالـ circulation الا عن طريق الـ gluconeogenesis

□ Gluconeogenesis depends on the availability of the principal gluconeogenic precursors, lactate, glycerol, glutamine, and alanine. A smaller, yet significant amount (approximately 25%) of systemic glucose production in the postabsorptive state is derived from renal gluconeogenesis.

هسا الـ gluconeogenesis تعتمد على المصادر الاولية وهي lactate, glycerol, glutamine, and alanine يعني لما يكون في glucose كمصدر للطاقة راح يبدأ الجسم يعيش على الـ fatty acid بالـ subcutaneous tissue الي هو triglyceride ويكسرو لـ fatty acid و glycerol هسا الـ fatty acid راح يستخدمها الجسم كمصدر للطاقة والـ glycerol راح يستخدمه الـ liver ويحول لـ glucose بعملية الـ gluconeogenesis

وكذلك اذا صار anabolic respiration بالـ skeletal muscle او بالـ RBC ونتج عنها lactic acid وهاض راح يتحول بالـ liver لـ glucose بعملية الـ gluconeogenesis

واذا احتاج الجسم راح يستخدم الـ amino acid زي الـ glutamine, and alanine ويحولها لـ glucose

وايضا الـ kidney لها القدرة بالـ renal tubule على صناعة الـ glucose داخل الـ kidney واسمها renal gluconeogenesis ولكن هاض لا يطرح للـ circulation وانما يستخدم من قبل الـ kidney نفسها

□ Plasma glucose concentrations are maintained within a narrow range throughout the day, usually averaging between 70 and 100 mg/dl after an overnight fast and before meals and never exceeding 160 mg/dl after meals. The reason for this precise regulation can be explained by the adverse effects of hypoglycemia on the brain and that of hyperglycemia on the cardiovascular system.

الـ glucose لازم يضل مستقر بين الـ 70-100mg/dl زمان كان لحد الـ 120 ولكن هسا لا يفضل انو يكون اكبر من 99 لما يتعدى الـ 100 ون دخل بمرحلة جديدة وايضا اذا تناولنا الطعام كحد اقصى بعد تناول الـ glucose هو الـ 160 mg/dl لائن البعض لا يقبل ان يكون اكبر الـ 145mg/dl كزيادة طبيعية بعد تناول الطعام والمفروض بعدها يرجع يقل ويرجع ينزل لبين الـ 70-100mg/dl

زيادة glucose خطرهما يكون على cardiovascular الي راخ تأدي مع الوقت لatherosclerosis
death ثم ينتهي ischemic heart و atheroma ثم stroke

□ Goal values for Fasting blood sugar (12 hr. fasting):

Less than 100 mg/dl = **normal**

Between 110–125 mg/dl = impaired fasting glucose (i.e., **prediabetes**)

Greater than 126 mg/dl on two or more samples = **diabetes**

Note: 1 mmol/l of glucose = 18 mg/dl

هون بعض المختبرات بتعطي glucose بال mmol/l بس نضربها ب18 بطلع بال mg/dl

The Pancreatic Hormones

□ The pancreas is an exocrine and endocrine gland. Its endocrine portion secretes:

1. Insulin (from β cells, 60% of cells of Islet of Langerhans)
2. Glucagon (from α cells, 25% of cells of Islet of Langerhans)
3. Amylin (from β cells) secret from the same cell secret insulin so insulin and amylin secret at the same time
4. Somatostatin (from delta cells (δ), 10% of cells of Islet of Langerhans)
5. Pancreatic Polypeptide (from PP or F cells, 5% of cells located in the periphery of Islet of Langerhans)

ليس هناك ارتباط بين ال anterior pituitary وال pancreatic hormone لانو الامر لازم يتم بسرعة اذا دخل ال glucose لازم ينفرز ال insulin بسرعة

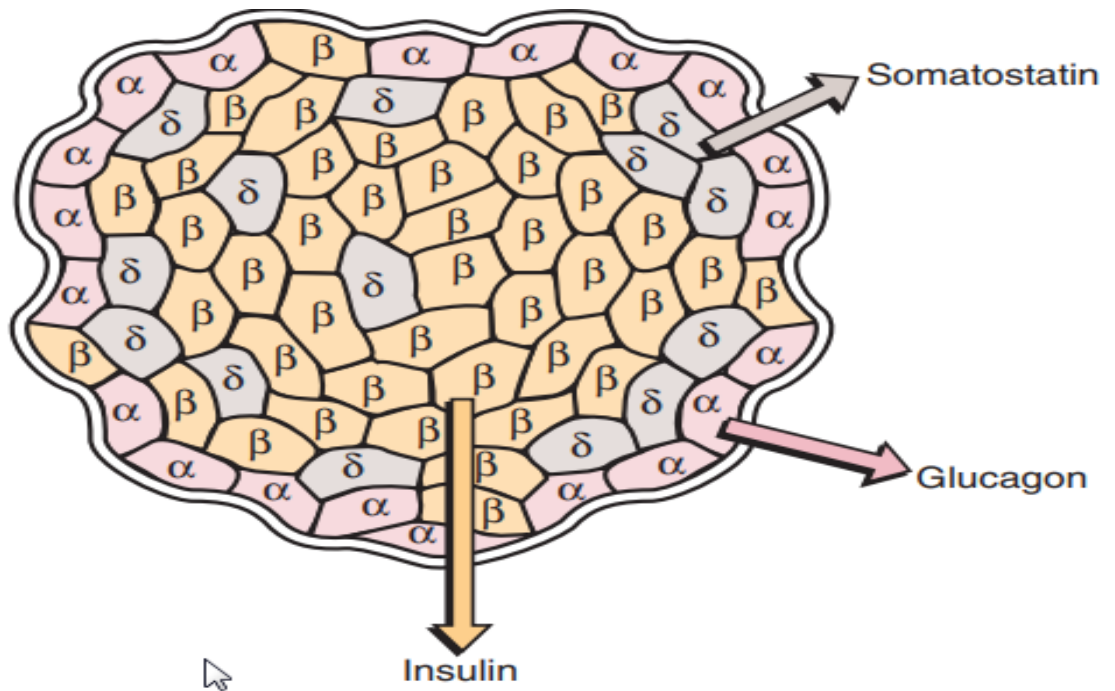
هسا خلايا ال a cell الي بتفرز ال glucagon وخلايا ال δ cell الي بتفرز ال somatostatin هاي موجودة على ال peripheral وال blood يبدأ من ال center لل peripheral يعني لو في افراز من منطقة ال center لل islet of Langerhans زي ال B cell الي بتفرز ال insulin فالافراز راخ يمشي من ال center لل peripheral لكن لو الخلايا الي بال peripheral افترزت حتى لو الها تاثير على ال center فهاض التاثير راخ يكون ضعيف فلما يكون هرمون يعمل inhibition لازم نغرق انو التاثير ضعيف او خفيف بالنسبة لاتجاه سير الافراز

فال somatostatin بال peripheral فراخ يعمل inhibition بالمنطقة الي وافرز فيها وتاثيره عال center ضعيف

□ Insulin, when secreted, inhibits its neighbor α cells from releasing glucagon. Amylin inhibits insulin secretion, somatostatin inhibits both insulin and glucagon secretion

ال insulin شغلته ال storage هو خزن الطاقة لكن مش ممكن ال insulin يبني وال glucagon يهدم فال insulin يخرج من ال center باتجاه ال a cell على ال peripheral ويعمل inhibition فالافراز ال insulin هو glucagon inhibition

وال amylin الي بينفرز مع ال insulin بعمل inhibit insulin secretion مش بمنعوا نهائيا وانما يحد من انو ينفرز بكمية كبيرة



□ Insulin is a hormone that stores the excess energy. It is secreted in great quantities when there is great abundance of energy-giving foods in the diet. Insulin is a protein of a half-life of 6 minutes. The enzyme insulinase (from the liver) degrades insulin and clear it from circulation

هسا insulin اول اشي راح يدخل ال liver وهو كمان protein فال short half life تقريبا هو 6 دقائق ويدمر بال liver عن طريق insulinase هو يوجد بخلايا ثائية ولكن بكمية كبيرة بال liver فال passage لل insulin بال liver يدمر 50% وال 50% المتبقية راح يخرج من ال hepatic vein ويروح لل circulation وكل ما يدخل ال liver سيدمر 50% منها مثلا لو اعطيت مريض insulin 100 unit بعد 5 ل 6 دقائق راح يضل 50 unit وبعد 6 دقائق اخرى سيبقى 25 unit لذلك نعطي جرعة كبيرة وقد نضكر الى ان نعطي جرعتين وحتى ثلاث باليوم

□ Pancreatic polypeptide is released into the circulation after a meal, exercise, and vagal stimulation. Inhibits gall bladder contraction and Inhibits secretion of pancreatic digestive enzymes (i.e. pancreatic exocrine secretion). Also it modulate gastric acid secretion, and gastrointestinal motility.

ال Pancreatic polypeptide هو هرمون يذهب لل circulation هدفه تقليل سرعة وصول الطعام للدورة الدموية حتى يلحق ال insulin على ال carbohydrate حتى لا يكون نزول ال GI سريع وصعود ال glucose سريع جدا بالدم بفوق طاقة ال insulin فهو يعطل سرعو وصول الطعام بانو يعمل Inhibits gall bladder contraction and Inhibits secretion of pancreatic digestive enzymes ويقلل gastric acid secretion ويقلل gastrointestinal motility حتى لا يندفع الطعام وينزل بسرعة لل duodenum و يبدأ الامتصاص

□ In the pancreas the islets of Langerhans represent only 1%–2% of the mass of the pancreas, however, they receive approximately 10%–15% of the pancreatic blood flow.

□ Venous blood from the pancreas drains into the hepatic portal vein. Therefore, the liver, a principal target organ for the physiologic effects of pancreatic hormones, is exposed to the highest concentrations of pancreatic hormones. More than 50% of insulin is degraded during its first pass through the liver.

□ Parasympathetic, sympathetic, and sensory nerves richly innervate the pancreatic islets.

□ Acetylcholine, vasoactive intestinal polypeptide (VIP), pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, and gastrin-releasing peptide are released from the parasympathetic nerve terminals.

الpancreas هو rich supply from sympathetic and parasympathetic

هسا الparasympathetic ما بفرز بس ach وانما بفرز, vasoactive intestinal polypeptide (VIP), pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, and gastrin-releasing peptide

□ Norepinephrine, galanin, and neuropeptide Y are released from sympathetic nerve terminals.

وال sympathetic بفرز Norepinephrine, galanin, and neuropeptide Y

□ Vagal nerve activation stimulates the secretion of insulin, glucagon, somatostatin, and pancreatic polypeptide.

إذا عملنا stimulation للvagal nerve(parasympathetic) راح يزود افراز insulin, glucagon, somatostatin, and pancreatic polypeptide.

□ Sympathetic nerve stimulation inhibits basal and glucosestimulated insulin secretion (through α_2 -adrenergic mechanism) and somatostatin release and stimulates glucagon and pancreatic polypeptide secretion.

اما ال sympathetic بعمل inhibits basal insulin release الي هو ال insulin القليل الي بينفرز اذا ما تناولنا الطعام وايضا اذا اكلنا الطعام وزاد افراز ال insulin وبهذه الفترة زاد ال sympathetic stimulation يؤدي الى inhibit insulin release ويزيد ال sympathetic من افراز ال somatostatin وال glucagon لانو احنا بوقت ال exercise وباجة ل glucose كمصدر للطاقة

Insulin

Effect of Insulin on cells

1. Insulin (an anabolic polypeptide hormone with a half-life of 3-8 minutes) increases the glucose uptake of 80% of body cells. This is especially true of muscle cells and adipose cells. Insulin is degraded predominantly by the liver, with more than 50% of insulin degraded during its first pass.

ال insulin وظيفته الرئيسية يجعل الخلايا تاخذ ال glucose الي داخلها وتبدأ باستعماله لبناء ال glycogen كالعضلات وايضا يساعد على glucose up take بال adipose tissue كمان

فلا يدخل ال glucose الى داخل اي من ال muscle او ال adipose tissue الا بوجود ال insulin واذا ما توفر ال insulin سيسبح ال glucose خارج الخلايا ولن تستطيع الاستفادة من ال glucose

2. The insulin induced glucose uptake is not true of most brain neurons, renal epithelium, intestinal epithelium, erythrocytes, and liver.

لكن هنالك خلايا يمكنها اخذ ال glucose بدون وجود insulin وهي brain neurons, renal epithelium, intestinal epithelium, erythrocytes, and liver لو هذه الخلايا لا تدخل ال glucose الا بوجود ال insulin كان كل مرضى ال diabetes سيتوقف ال brain ولن يستطيع الحصول على ال glucose وخلايا ال brain لا تعمل الا

بإستهلاك ال glucose وايضا لن تستطيع ال kidney ان تعمل reabsorption of glucose وسيفقد بال urine ولن تستطيع ال intestine امتصاص ال glucose لل circulation لذلك هذه الخلايا لا تحتاج ل insulin

3. To initiate its effects on target cells, insulin first binds with and activates a membrane receptor protein. The insulin receptor is a combination of four subunits held together by disulphide linkages: two alpha subunits that lie entirely outside the cell membrane and two beta subunits that penetrate through the membrane, protruding into the cell cytoplasm.
4. Activated insulin receptor causes glucose transport proteins to bind with the cell membrane and thus facilitate glucose uptake into the cells.
5. When insulin is no longer available, these glucose transporters separate from the cell membrane within about 3 to 5 minutes and move back to the cell interior to be used again and again as needed.
6. Insulin also makes cell membrane more permeable for many amino acids, K^+ , and phosphate ions to move internally.
7. Insulin remolds many cellular enzymatic machinery to achieve its metabolic goals.

الخلايا التي تحتاج insulin حتى يعبر ال glucose ال cell membrane هي ال skeletal muscle وال adipose tissue

هنا ال insulin receptor لديه 4 subunit: 2a, 2B ال a subunit هو خارج ال cell membrane وال B subunit هو transmembrane ومربوطين كلهم ب disulphide linkages

هو بالاصل ال cell membrane لا يحتوي على glucose transporter لكن اذا ارتبط ال insulin بال receptor يؤدي الى تحريك ال vesicle التي تحوي ال transporter وتحريكها لل cell membrane وبالتالي يدخل ال glucose الى داخل ال cell membrane فاذا انعدم ال insulin هذا ال transporter راح يصير لو ينشال من ال membrane خلال من 3 ل 5 دقائق ولن يعود ثاني مرة الا اذا ارتبط ال insulin بال receptor مرة اخرى وهذه هي مشكلة مرضى ال diabetes الي عندهم نقص بال insulin ال cell membrane بال adipose tissue وبال muscle ليس عندهم ل glucose transporter فاذا اعطيتهم جرعة insulin بتكون ال transport يدخل ال glucose جوة الخلايا

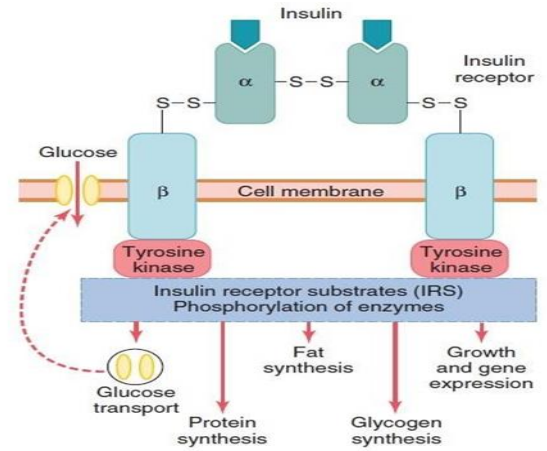
هو مش بس بسمح لل glucose بالدخول كذلك يساعد على دخول ال amino acid لانو هو يساعد على البناء وصناعة ال protein وياعد على امتصاص phosphate ions وايضا يزود من ال K/Na pump يجرج 3Na ويدخل 2K فاعطاء ال insulin يساعد على دخول ال K اكثر واكثر ففي حالة ال hyperkalemia فلنعطيه insulin مع شوية glucose فهاض ال insulin راح يدخل ال glucose الي هو اصلا اخنا اعزينا مع ال insulin والهدف هو زيادة ال permeability لل K

1-Insulin binds to the α subunits of the tetrameric insulin receptor, producing a conformational change in the receptor. The conformational change activates tyrosine kinase in the β subunits, which phosphorylate themselves in the presence of ATP. In other words, the β subunits autophosphorylate.

2. Activated tyrosine kinase phosphorylates several other proteins or enzymes that are involved in the physiologic actions of insulin including protein kinases, phosphatases, phospholipases, and G proteins. Phosphorylation either activates or inhibits these proteins to produce the various metabolic actions of insulin.

3. The insulin-receptor complex is internalized (i.e., taken in) by its target cell by endocytosis. The insulin receptor is either degraded by intracellular proteases, stored, or

recycled to the cell membrane to be used again. Insulin down-regulates its own receptor by decreasing the rate of synthesis and increasing the rate of degradation of the receptor. Down-regulation of the insulin receptor is in part responsible for the decreased insulin sensitivity of target tissues in obesity and type II diabetes mellitus



Note: The number of available insulin receptors is modulated by exercise, diet, insulin, and other hormones. Chronic exposure to high insulin levels, obesity, and excess growth hormone all lead to a downregulation of insulin receptors. In contrast, exercise and fasting upregulate the number of receptors, improving insulin responsiveness.

هناك عوامل تساعد على تكوين ال receptor على سطح الخلية (upregulation) وعوامل تساعد على تقليل ال receptor (downregulation)

هنا العوامل التي تعمل downregulation هي ال Chronic exposure to high insulin levels كل ما كلن ال insulin عالي كل ال sensitivity لل receptor بتقل والعامل الثاني هو ال obesity كل ما زاد وزن الانسان كل ما زاد ال subcutaneous fat وكل ما قلت ال sensitivity لخلايا الجسم لل insulin ولهذا معظم ال obese بصير معهم diabetes لو خففو وزنهم لبعض المرضى قد يتوقف عن اخذ الادوية وال sensitivity لل insulin تزيد والعامل الثالث هو ال growth hormone الي هو diabetogenic فافراز ال growth hormone يقلل من ال sensitivity لل insulin

ومن العوامل التي بتزيد ال sensitivity هي ال exercise and fasting

Table Main features of glucose transporters (GLUTs)

Transporter	Expression	Function
GLUT 1	Ubiquitous, with particularly high levels in human erythrocytes and in the endothelial cells lining the blood vessels of the brain. Expressed in skeletal muscle and fat.	Glucose uptake by skeletal muscle and fat under basal conditions
GLUT 2	Low-affinity glucose transporter present in pancreatic β -cells, liver, intestine, and kidney	Functions in the glucose sensor system and ensures that glucose uptake by pancreatic β -cells and hepatocytes occurs only when circulating glucose levels are high
GLUT 3	Primarily in neurons	Together, GLUT 1 and GLUT 3 are crucial in allowing glucose to cross the blood-brain barrier and enter neurons
GLUT 4	Predominantly in striated muscle and adipose tissue. In contrast to the other GLUT isoforms, which are primarily localized on the cell membrane, GLUT 4 transporter proteins are sequestered in specialized storage vesicles that remain within the cell's interior under basal conditions.	The major insulin-responsive transporter
GLUT 5	Spermatozoa and small intestine	Predominantly a fructose transporter

In human, there are three classes of glucose transporters (GLUT proteins): the **facilitative glucose transporters**, the **sodium-glucose cotransporters**, and **SWEETs or sugar efflux transporters**. SWEET is a glucose uniporter. SWEET is expressed in enterocytes, hepatocytes, and β cells. One or more GLUT proteins are expressed in every cell type of the human body.

GLUT4 هو transporter الي يحتاج insulin حتى يخرج على سطح الخلية بال muscle and adipose tissue

وال GLUT3 هو الموجود بال brain والي ما يحتاج insulin حتى يدخل ل glucose

ال GLUT2 موجود على ال pancreas cell وبسمح بدخول ال glucose لل islet of langerhan فاذا ال glucose زاد بالدم فهناك transporter موجود ب جدار ال B cell فلما يزيد ال glucose يتمكن من دخول ال B cell فال B cell يعرف انو هناك glucose عالي بالدم فبفرز insulin

هنا في 3 انواع من ال transporter : the sodium-glucose : transporter, the sodium-glucose cotransporters, and SWEETs or sugar efflux transporters. SWEETs or sugar efflux transporters تحتوي الخلية على واحد وقد تحوي على نوعين او الثلاث

مثلا ال kidney نزل ال glucose من ال glomeruli ودخل لل renal tubule لما دخل ال renal tubule تركيزها بال proximal tubule مساوي لاركيوها بالدم وكل ما رح ننقل glucose للدم راخ يقل داخل ال tubule وراخ يصير تركيزه اقل من ما موجود بالدم فراح عشان نعمل reabsorption لكل ال glucose للدم راخ نشغل against gradient نحتاج ل sodium-glucose cotransporters وهما عملنا reabsorption دخل ال glucose جوة الخلية هسا هون تركيزه يكون عالي هسا راخ يمتص يطلع من ل basolateral membrane للدم راخ يكون جوة الخلية تركيزه اعلى فراح يحتاج sweet or sugar efflux transporters وهما نفس ال transporter الي راخ نحتاجه بال liver لانو لما ال glycogen راخ يتحلل ل glucose راخ يصير داخل الخلية اكبر من ال blood فيخرج عن طريق ال sweet transporter

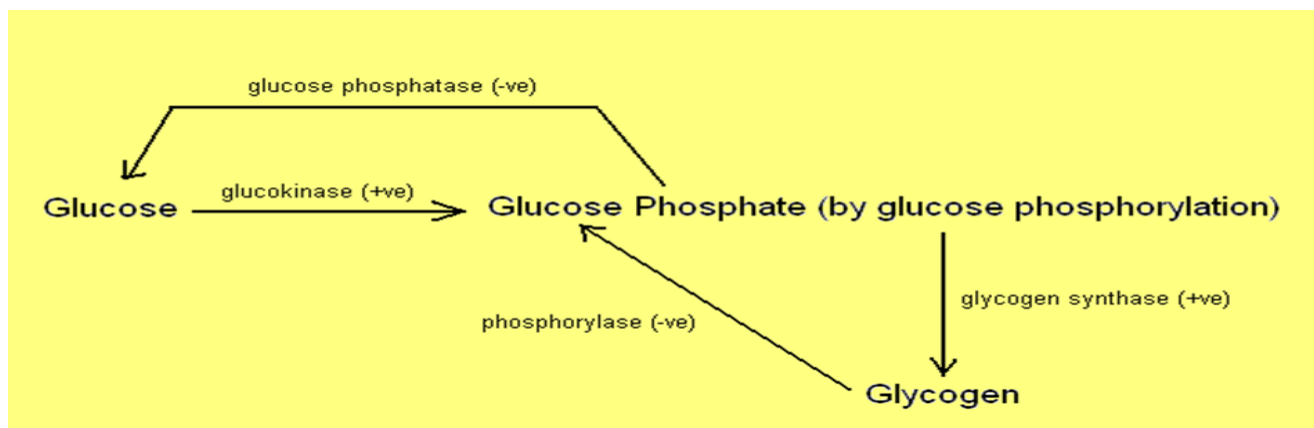
بس بال GI اول ما يجي ال glucose يكون عالي جدا فممكن يدخل بدون طاقة معناها بال facilitative glucose transporters ولكن لما يدخل ال glucose راخ يصير تركيزه قليل مقارنة بالخلايا فهون عشان نسحب كل ال glucose وما نفقده راخ نستعمل ال sodium-glucose cotransporters

Effect of Insulin on carbohydrate metabolism

A. Insulin promotes glucose uptake by all tissues and glycogen synthesis by muscles and liver. The storage of glycogen in the liver is almost 100 g. During exercise the skeletal muscle become permeable to glucose even in the absence of insulin, this is because muscle contraction increases translocation of glucose transporter 4 (GLUT 4) from intracellular storage depots to the cell membrane. In addition to glucose, exercising muscles consume fatty acids as well.

هسا insulin راح يساعد على دخول glucose للخلايا بالذات بالمuscle والadipose tissue وهناك انسجة اخرى سيدخل glucose بدون تأثير insulin هسا في حالة exercise يزداد دخول glucose للمuscle حتى في غياب insulin لانو GLUT4 يتحرك بفعل exercise للمcell membrane ويزداد دخول glucose للعضلات

The effect of insulin on glucose metabolism in the liver can be summarized in this diagram:



هسا بدنا نشوف تأثير insulin على glucose اول اشي راح يخليه يرتبط بphosphate عن طريق تنشيط glucokinase وبحول glucose ل glucose phosphate وراح ينشط انزيم ثاني اسمه glycogen synthase وراح يجمع جزيئات glucose phosphate ويكون glycogen ويخزن داخل الخلية وهاض الحكي بالمuscle والliver

وراح يثبط الانزيمات الي راح تكسر glycogen الي glucose هو phosphorylase وكذلك يثبط glucose phosphate الي glucose هو phosphatase

Note: Unlike the liver, the muscle cannot convert glycogen back to glucose and release it to blood as it lacks the enzyme glucose phosphatase. Therefore, the liver is the organ that is responsible for the maintenance of stable serum glucose level (i.e. responsible for homeostasis).

هسا liver بحالة نقصان insulin سينشط phosphorylase ويكسر glycogen وسيحوله ل glucose phosphate وينشط glucose phosphatase الي راح يحول ل glucose phosphate ويخرج عن طريق sweet transporter وهاض الحكي بالمuscle

بس بالمuscle skeletal glycogen بتحول ل glucose phosphate ولكن ليس لديها glucose phosphatase فلن يعود ل glucose لان ال glucose phosphate لا يستطيع عبور الcell membrane سيضل داخل الmuscle skeletal

B. Insulin promotes the conversion of excess glucose into fatty acids by the liver, whereas gluconeogenesis is inhibited. Fatty acids are packaged as triglycerides in very low density lipoproteins, transported in this form to the adipose tissue, and deposited as fat.

هسا insulin راح يصنع glycogen ولكن اذا زاد اكتفى ال liver راح يحول الزيادة ل fatty acid وراح يحولها ل triglyceride وستطرح خارج ال liver على شكل VLDL وتروح ل adipose tissue وتخزن هناك

C. Insulin has little effect on brain uptake or use of glucose. Brain cells are already permeable to glucose and cannot use fatty acids only with difficulty. Hypoglycemia down to 20-50 mg/dl → hypoglycemic shock (irritability, fainting, seizures, and even coma).

ال brain لا يحتاج insulin للعمل ولكن insulin ما يكون كثير الى درجة الى درجة ينزل ال glucose لمستوى واطي لانو اذا انخفض الى ما دون ال 20-50 mg/dl سيؤدي الى hypoglycemic shock ويصير عنده irritability, fainting, seizures, and even coma وهذا بصير لما المريض يوخذ جرعة insulin زائدة

Effect of insulin on fat metabolism

A. Insulin promotes fat synthesis and storage in adipose tissue. This function is achieved by (1) sparing the use of fat since it increases glucose utilization and (2) converting extra glucose to acetyl-CoA then → fatty acids → triglycerides in the liver. Triglycerides will be transported by blood lipoproteins to adipose cells.

حكينا انو ال insulin يحول الزيادة من ال glucose ويحولها ل fat تتم عن طريق تحويل ال glucose ل acetyl coA ثم تصنيع ال fatty acid ثم ال fatty acid تتحول ل triglyceride وتنتقل عن طريق ال lipoprotein الى ال adipose tissue

It should be noted:

1. Insulin activates capillary lipoprotein lipase in the adipose tissue. This enzyme converts triglycerides into fatty acids to be absorbed into the adipose cells, and then triglycerides will be reconstructed and stored inside the fat cells.

2. Insulin inhibits the enzyme lipase stored in fat cells. Therefore, release of fatty acids from the adipose tissue into the circulating blood is inhibited. Insulin antagonizes catecholamine-induced lipolysis.

3. Insulin promotes glucose transport through the cell membrane into fat cells. Some of this glucose is then used to synthesize glycerol that combines with fatty acids to form triglycerides, which are the storage form of fat in adipose cells.

هسا insulin بعمل stimulation ل lipoprotein lipase ويعمل inhibition ل lipase بال fat cell فلما تيجي ال lipoprotein داخل الدم وشايلة ال triglyceride وصلت ل adipose tissue لن تستطيع دخول جزيئة ال triglyceride من عبور ال cell membrane ل adipose tissue ما يتكن من العبور هو ال fatty acid لذلك يجب تكسير ال triglyceride ل fatty acid و glycerol وهاذ عن طريق انو ال insulin راح يزود ال activity ل capillary lipoprotein lipase وسيدمر ال triglyceride ل fatty acid و glycerol ويبقى ال glycerol بالخارج ويستعمل في تصنيع ال glucose بعملية ال gluconeogenesis اما ال fatty acid فستدخل داخل ال adipose tissue وهناك سيتحد مع ال glycerol (الذي يصنع من ال glucose الذي يدخل عن طريق GLT4 الى داخل ال adipose tissue بتحفيز من ال insulin) لاعادة صناعة ال triglyceride ويخزن تحت الجلد وايضا يقوم ال insulin ب inhibition ل lipase enzyme الي موجود داخل ال fat cell الي وظيفتو تكسير ال triglyceride قهاض راح يساعد على تخزين ال triglyceride داخل ال adipose tissue

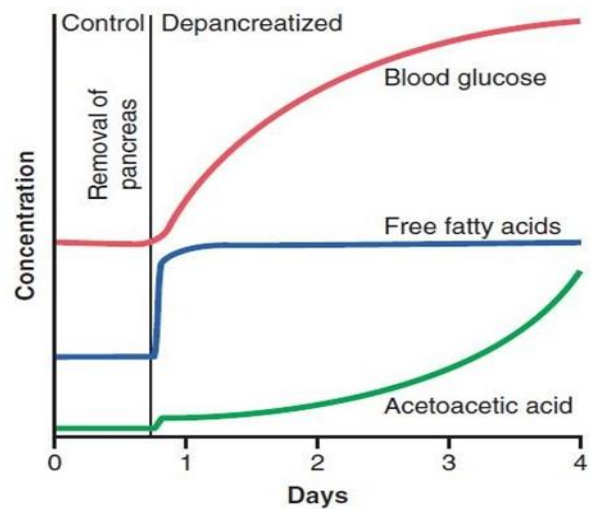
هنا المرضى المصابين بالdiabetes وياخذون جرعة اكبر من اللازم راح ينصحو و وزنهم راح يزيدي لانو لما تعطي لمريض insulin شوي زيادة راح يشعر بالجوع الشديد والرغبة باكل الحلويات ولما يوكل بكثر insulin راح يساعد على تكوين fat بال subcutaneous tissue

B. Insulin deficiency causes:

1. Lipolysis of stored fat and release of free fatty acids and glycerol due to activation of lipase in fat cells. This enhancement occurs normally between meals when secretion of insulin is minimal. However, this enhancement becomes extreme and evident in diabetes and after removal of pancreas.
2. ↑ in plasma cholesterol and phospholipids concentrations due to liver conversion of some fatty acids into these products and discharging them in blood in the lipoproteins → severe atherosclerosis (commonly seen in diabetics)
3. Ketosis and acidosis due to formation of acetoacetic acid by the liver due to excess acetyl CoA formation. Acetoacetic acid and substances that can be derived from it (hydroxyl-butyric acid and acetone) are called Ketonebodies. Severe acidosis can lead to coma, which may lead to death.

هنا لو في نقص بال insulin اول اشي ال lipase راح ينشط وراح يكون ال triglyceride ويحولها ل free fatty acid الي راح يروح ال circulation فال free fatty acid راح تزيد بال circulation ففي حالة ال insulin deficiency كذلك ال glucose سيرتفع بالدم لانو ما في insulin الي يدخلها داخل الخلايا ولكن الاشي الخطير لانو ال free fatty acid زياد سيبدأ بالتحول ل cholesterol و phospholipid ويكون عرضة ل atherosclerosis ثم تبدأ مشاكل القلب ومشاكل الدماغ ويمكن توصل المشكلة لل kidney ويمكن يصير يصيب الشريان الصغير بال retina فينصاب ب blindness

وكذلك هناك زيادة هائلة بال ach coA وراح يؤدي الى تحويلها ل acetoacetic وراح يتكون بعض ال substance which derived from acetoacetic زي hydroxyl-butyric acid and acetone وهي اسمها ketone bodies الي راح ترفع ال H⁺ بال extracellular fluid وراح تقل ال PH وراح يصير sever acidosis واذا ما تعالج راح يدخل ب diabetic coma واذا لم يتعالج بسرعة راح تؤدي للموت



The effect of removing the pancreas on the approximate concentrations of blood glucose, plasma free fatty acids, and acetoacetic acid.

Effect of insulin on protein metabolism and growth

1. Insulin promotes protein synthesis and storage by increasing the cellular uptake of amino acids (i.e. like growth hormone) and turns on the ribosomal machinery by increasing the translation of messenger RNA.

الانسولين هو anabolic hormone فهو يعمل على صناعة الprotein يشابه في ذلك عمل الgrowth hormone فهو يساعد على دخول الamino acid داخل الخلايا وصناعة الprotein عن طريق ال ribosomal machinery by increasing the translation of messenger RNA

2. Insulin inhibits protein catabolism especially in muscle cells

وكذلك يمنع تدمير الprotein خصوصا بلskeletal muscle لذلك مرضى الdiabetes يكون عندهم atrophy of muscle

3. Insulin inhibits hepatic gluconeogenesis. This conserves amino acids in body protein. Therefore, insulin lack → ↑amino acids in circulation → ↑ urea excretion.

ولان الinsulin يساعد على صناعة الglucose فهو يمنع الhepatic gluconeogenesis ولذلك عكسها مريض الdiabetes اذا نقص الinsulin بالcirculation نتيجة انو ما منع الcatabolism of protein هذا يؤدي الى زيادة تكوين الurea وطرحها بالurin

4. Combination of insulin and growth hormone are essential for growth. The two hormones function synergistically to promote growth.

وايضا الgrowth hormone لا يعمل بشكل صحيح ما لم يكن هناك insulin وبالتالي act as synergistically to promote growth

Control of insulin secretion

1. The pancreatic β -cell functions as a neuroendocrine integrator that responds to changes in plasma levels of energy substrates (glucose and amino acids), hormones (insulin, glucagon-like peptide I, somatostatin, and epinephrine), and neurotransmitters (norepinephrine and acetylcholine) by increasing or decreasing insulin release.

ليس هنالك عامل واحد يؤثر على صناعة الB cell للinsulin هنالك الكثير من العوامل

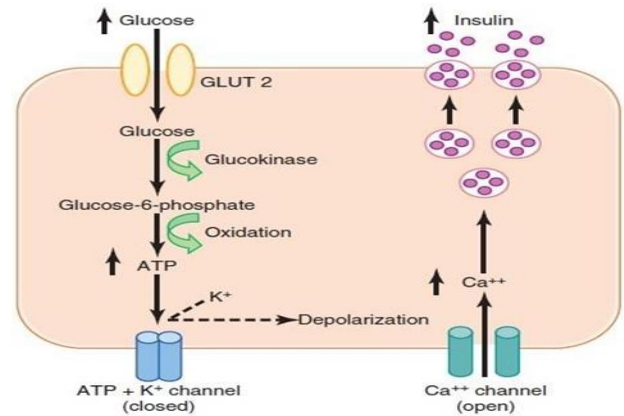
اول هذه العوامل هو منسوب الglucose والamino acid بالextracellular fluid وكذلك هناك هرمونات اذا وثلت للB cell وثر على صناعة الinsulin مثلا الinsulin نفسو اذا انفرز ورجع للB cell يؤثر على صناعة الB cell كذلك الglucagon-like peptide I ينشط الB cell لصناعة الinsulin اما الsomatostatin هاض inhibit والepinephrine هاض كمان inhibit وايضا الpancreas يستلم neurotransmitters من الparasympathetic ويفرز ach و من الsympathetic يفرز norepinephrine

2. Glucose is the principal stimulus for insulin release from the pancreatic β -cells.

اهم العوامل هو الglucose فالB cell هي متحسسات للglucose بالدورة الدموية وعندما تتحس لوجود الglucose تفرز الinsulin

3. Glucose enters the β -cell through a membrane bound glucose transporter 2 (GLUT 2) → ATP formation → closure of ATP-sensitive K^+ channels → depolarization of cell membrane → opening of voltage-dependent Ca^{2+} channels → exocytosis of insulin into the extracellular space.

هنا إذا دخل glucose الى داخل خلية ال B cell يدخل عن طريق GLUT2 ويرتبط بال phosphate ويكون glucose 6 phosphate وبعد عدة مراحل راح يدخل لل Krebs cycle وراح يكون ال ATP وهاي ال ATP راح ترتبط بال ATP-sensitive K^+ channels فتعمل على اغلاقها فيؤدي الى تجمع ال K داخل الخلية ويؤدي الى نقصان ال negativity داخل الخلية ويحصل ال depolarization فراح يساعد على فتح ال Ca channel الي هي ال voltage dependent Ca channel قراح يدخل ال Ca داخل الخلية وسيؤدي الى تحريك ال vesicle واطلاقها للخارج exocytosis



4. **Sulfonylurea drugs stimulate insulin secretion by binding to the ATP-sensitive K^+ channels and blocking their activity.** This mechanism results in a depolarizing effect that triggers insulin secretion, making these drugs useful in stimulating insulin secretion in patients with type 2 diabetes.

5. Some amino acids, such as arginine and lysine, cause a small rise in insulin secretion if glucose remains stable. However, secretion is enhanced with hyperglycemia even more than if glucose rises alone, i.e. amino acids potentiate the glucose stimulus for insulin secretion.

حكيما انو ال insulin هو anabolic بيزيد صناعة ال protein فاذا وصل amino acid بكمية كبيرة لل B cell وبعض ال amino acid زي ال arginine وال lysine دخولهم لل circulation راح يؤدي الى زيادة افراز ال insulin اذا ثبتنا ال glucose واذا كان موجود مع ال glucose الزيادة بافراز ال insulin تكون اكبر بكثير مما لو كان ل glucose لوحده

6. Gastro-intestinal hormones; such as gastrin, secretin, CCK, glucagonlikepeptide-1 (GLP-1), and gastric inhibitory peptide(GIP); cause moderate secretion of insulin. GLP-1 is produced in the intestinal cells in response to a high concentration of glucose in the intestinal lumen.

7. GLP-1 and GIP, appear to be the most potent and are often called incretins because they enhance the rate of insulin release from the pancreatic beta cells in response to an increase in plasma glucose.

These hormones are released in the gastrointestinal tract after a person eats a meal. They then cause an “anticipatory increase in blood insulin in preparation for the glucose and amino acids to be absorbed from the meal.

من الاشياء الي بتزيد افراز ال insulin هي الهرمونات الي بتطلع من ال GI عندما يدخل الطعام وهاض زي انذار مبكر حتى نحضر ال insulin حتى قبل ما يرتفع منسوب ال glucose بالدم وقبل ما يصعد ال amino acid بالدم زي gastrin, secretin, CCK, glucagonlikepeptide-1 (GLP-1), and gastric inhibitory peptide(GIP) هذول يعملو moderate secretion of insulin

هنا GLP-1 and GIP هذول بسموهم incretins بستخدمو لعلاج diabetes وعملهم هو anticipatory increase in blood insulin يعني انذار مبكر لل pancreas حتى تطلع insulin

8. The pancreas islets are richly innervated with sympathetic and parasympathetic nerves.

Parasympathetic nerve stimulation → ↑ insulin secretion during hyperglycemic conditions

عمل ال parasympathetic يكون بالذات في حالة hyperglycemia

Sympathetic nerve stimulation → ↑ glucagon secretion and ↓ insulin secretion during hypoglycaemia

ال sympathetic عملها بحالة ال hypoglycemia وفي حالة ال exercise فبحفز افراز ال glucagon وبثبط افراز ال insulin

Agents that Affect Insulin Secretion		
Primary Stimuli	Secondary Stimuli	Inhibitors
Physiological		
↑ Glucose	↑ Glucagon	Somatostatin
↑ Mannose	↑ Growth hormone	Epinephrine (α_2)
↑ Leucine	↑ Secretin	Norepinephrine (α_2)
↑ Arginine	↑ Cholecystokinin	Leptin
↑ Lysine	↑ Gastrin	Starvation
↑ Short chain fatty acids	↑ Gastric inhibitory peptide	Exercise
↑ Long chain fatty acids	↑ Acetylcholine	
Acetoacetate (Ketoacid)	↑ Prostaglandin E1 and E2	
β -Hydroxybutyrate	Obesity	
Pharmacological		
N-Acetylglucosamine	Theophylline	Diazoxide
Glyceraldehyde	Caffeine	Mannoheptulose
Dihydroxyacetone	Isobutyl-methylxanthine	2-Deoxyglucose
Glucosamine	Sulfonylureas	Iodoacetate
Inosine	β -adrenergic agonists	α -adrenergic agonists

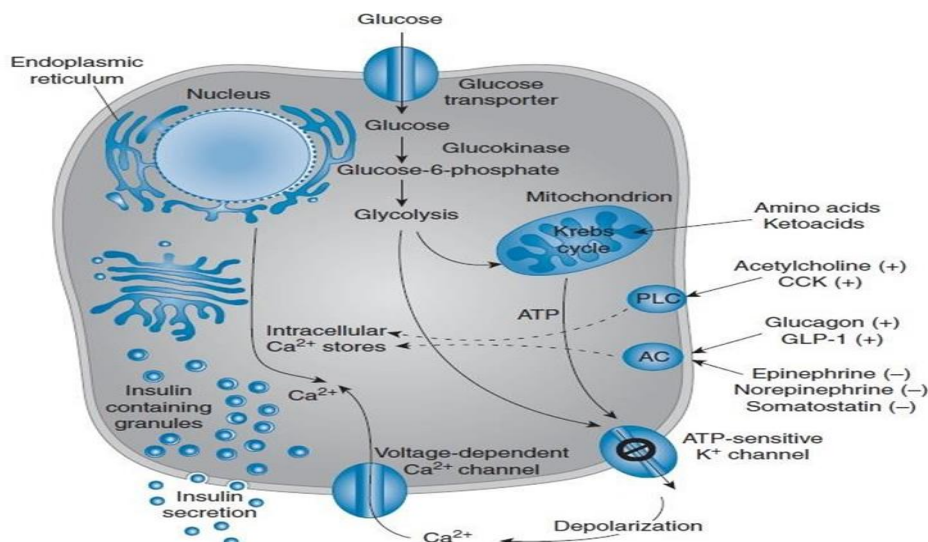


Figure Regulation of insulin release. Glucose is the principal stimulus for insulin release from the pancreatic β -cell. Glucose enters the β -cell by a specific glucose transporter protein (GLUT 2) and undergoes glycolysis leading to generation of ATP. The increased ATP/ADP ratio leads to inhibition and closure of the ATP-sensitive K^+ channels (the target of sulfonylurea drugs), resulting in plasma membrane depolarization and opening of the voltage-dependent Ca^{2+} channels. The increased Ca^{2+} influx coupled with mobilization of Ca^{2+} from intracellular stores leading to the fusion of insulin-containing secretory granules with the plasma membrane and the release of insulin (and C-peptide) into the circulation. Addition factors can also stimulate insulin release from the β -cell, including hormones (glucagon-like peptide 1) and neurotransmitters (acetylcholine). Glucose synergizes with these mediators and enhances the secretory response of the β -cell to these factors. AC, adenylate cyclase; ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; CCK, cholecystokinin; GLP 1, glucagon-like peptide-1; PLC, phospholipase C.

Glucagon

- Glucagon, is a 29-amino acid polypeptide hormone secreted by the α -cells of the islets of Langerhans. It is structurally related to the secretin family of peptide hormones.
- Glucagon has a short half-life (5-10 minutes) and is degraded mostly in the liver.
- The principal target tissue for glucagon is the liver. However, glucagon receptor is expressed in liver, pancreatic β -cells, kidney, adipose tissue, heart, and vascular tissues, as well as in some regions of the brain, stomach, and adrenal glands. The role of glucagon receptors in many tissues other than the liver is still unclear.

عملها على الـ liver فقط ليست كالـ insulin تعمل على مناطق واسعة من الجسم صحيح ان الـ receptor موجود في مناطق ثانية من الجسم ولكن عملها غير معروف

- In general, the function of this hormone is opposite to that of insulin; i.e. it is glycogenolytic; gluconeogenic; lipolytic; ketogenic; and stimulates secretion of GH, insulin, and pancreatic somatostatin.

عملها هو عكس عمل الـ insulin فهو يقوم بـ glycogenolytic و يقوم بتزويد الـ glucose بالدم ويقوم بـ gluconeogenic; lipolytic; ketogenic

Mechanism of secretion

1. Blood glucose is the principal control factor in exactly the opposite direction for the effect of glucose on insulin secretion.

Hypoglycemia \rightarrow \uparrow plasma concentration of glucagon

Hyperglycemia \rightarrow \downarrow plasma concentration of glucagon

الـ mechanism بالضبط عكس عمل الـ glucose فالـ hypoglycemia يزيد من نسبة الـ glucagon والـ hyperglycemia تقل من نسبة الـ glucagon

2. Increased levels of amino acids, especially alanine and arginine, in blood (after protein intake mainly by mouth) \rightarrow stimulation of glucagon secretion. This is a similar effect to insulin secretion. This response aids gluconeogenesis. CCK and gastrin assists further to glucagon secretion by this mechanism.

إذا دخل الـ arginine والـ alanine يؤدي الى زيادة الـ glucagon هسا لو تناولنا طعام في كمية قليلة من الـ glucose وكمية كبيرة من الـ protein والجسم بدو glucose من وين بدو يجيب glucose بطعام قليل الـ glucose كثير الـ protein هون بدا عملية الـ gluconeogenesis والـ glucagon يساعد بهاي العملية فيقوم بتحويل الـ protein الزائد الى glucose

3. Exercise induces glucagon secretion. The mechanism is unknown. A beneficial effect of the glucagon secretion is that it prevents a decrease in blood glucose.

It could be due to sympathetic stimulation of the islets of Langerhans (via β_2 receptors), while stimulation of α receptors inhibits glucagon secretion. It should be noted that sympathetic β receptors predominate in the pancreas.

هسا بالـ exercise يحفز افراز الـ glucagon الطريقة غير معروفة ولكن يتوقع انه عن طريق الـ sympathetic stimulation عن طريق الـ B2 receptor

في حال stimulate a receptor يعمل على تثبيط افراز glucagon ولكن ال B receptor هو الغالب الموجود على ال

4. Vagal (parasympathetic) stimulation **increases glucagon release.**

Factors that Regulate Glucagon Secretion

Stimuli	Inhibitors
Hypoglycemia	Hyperglycemia
Low fatty acid levels	High fatty acid levels
Most amino acids	Ketone bodies
Epinephrine (β_2)	Secretin
Norepinephrine (β_2)	Somatostatin
Acetylcholine (vagus)	Serotonin
Dopamine	
Gastrin	
Cholecystokinin	
Gastric inhibitory polypeptide	
Vasoactive intestinal polypeptide	
Exercise	
Starvation	

The pancreatic Somatostatin

- Pancreatic somatostatin acts locally within the islets of Langerhans and inhibits glucagon and insulin secretion.

هذا من انواع ال local negative feed back mechanism لتحديد مقدار ال activity لل insulin وال glucagon حتى ما ينفرو زيادة عن الحاجة

- Somatostatin release is inhibited by insulin.

وقلنا انو ال insulin بال center وال somatostatin بال peripheral فال insulin بثبط ال somatostatin

- It is released in response to factors related to food ingestion:

1. \uparrow serum glucose level
2. \uparrow serum amino acids
3. \uparrow serum fatty acids
4. \uparrow level of many GI hormones

Functions of pancreatic somatostatin

1. \downarrow secretion of both insulin and glucagon.
2. \downarrow stomach, duodenal, and gallbladder contractions.
3. \downarrow secretion and absorption in the GIT.

These effects will extend the period over which the food nutrients are assimilated into the blood and prevent the rapid exhaustion of the food by insulin and glucagon.

حتى لا تتم العملية بسرعة يحاول الخلية الامتصاص من الامعاء على المستوى البطني ويحاول يحد من تاثير ال glucagon ويحاول يحد من سرعة الجهاز الهضمي وسرعة الامتصاصا وسرعة افراز ال GI hormone

4. ↓ the tone of mesenteric arteries and portal systemic collateral veins (the mechanism is unknown). Therefore, somatostatin analogues are used in the treatment of portal hypertension.

اهم استخدام هو انو يقلل tone of mesenteric artery ال mechanism unknown في حالة ال cirrhosis بصير portal hypertension وهو عرضة للانفجار الداخلي من ال varises ويؤدي الى massive internal bleeding فيعطو ال injection of somatostatine

5. Somatostatin is used in the clinical setting for the management of insulin or glucagon producing tumors.

كمان اذا عنا سرطان بفرز insulin او glucagon يعطى somatostatine لتخفيف من الاعراض الى حين العملية الجراحية او غيره

6. It may have a protective role against liver fibrosis.

Test Question:

Q. Insulin regulates glucose transport into muscle and fat cells via which glucose transporter?

- A. GLUT-1.
- B. GLUT-2.
- C. GLUT-3.
- D. GLUT-4.
- E. GLUT-5.

Answer: D

نهاية التلخيص سامحوما على اي اخطاء