هاي مقدمة عن المرض

ENDOCRINE PANCREAS: DM

● Diabetes mellitus (DM) is a ***group of metabolic disorders*** *sharing a* ***common*** *underlying feature* → ***hyperglycemia,***

↳ ارتفاع مستوى glucose بالدم

results from defects in insulin secretion, action, or both.

يعني تقريبا

● DM affects **7% of the US population (**21 millions), 1/3 of whom are undiagnosed! And at least 1 /3 (33%) of the Jordanian!

* incidance of DM in jordan ⇝ 33% at least

● DM is a leading cause of :

1)**end-stage renal** disease, ⇝ Renale failure

2) Adultonset **blindness**

3) lower extremity **amputation.** * يتر الطرف السفلي سواءً القدم أو فوق الركبة

4) It greatly ↑ the risk of developing MI & IHD & CVA (cerebral vascular accidant التي تشمل على infarction + Hemorrhage in the brain)

Myocandial infarction ← ischemic heant disease ↓

Types of DM:

* أنواع

Type 1DM	Type 2 DM
(10% of all DM)	(80%-90% of DM)
characterized by an **absolute** deficiency of insulin secretion caused by pancreatic β-cell destruction,. (Dysfunction) * * * مطلق : absolute * نقص مطلق (يعني تماماً) ناتج عن تدمير islets of Langerhans	("**relative** insulin deficiency")

resulting from an **autoimmune attack**	caused by a **combination** of (I) peripheral resistance to insulin action (II) an inadequate compensatory response of insulin secretion by the pancreatic β cells **("relative insulin deficiency")**. Other causes make up the remaining DM cases

يشمل على عاملين

ونتيجة لذلك بدويعوض

بس مابقدر

- All types of DM have the **same long-term complications** in kidneys, eyes, nerves, & BV & are the principal causes of morbidity & death.

* كل أنواع DM الأول والثاني والأسباب الأخرى كلها تؤدي إلى

Cardinal feature = Hyperglycemia

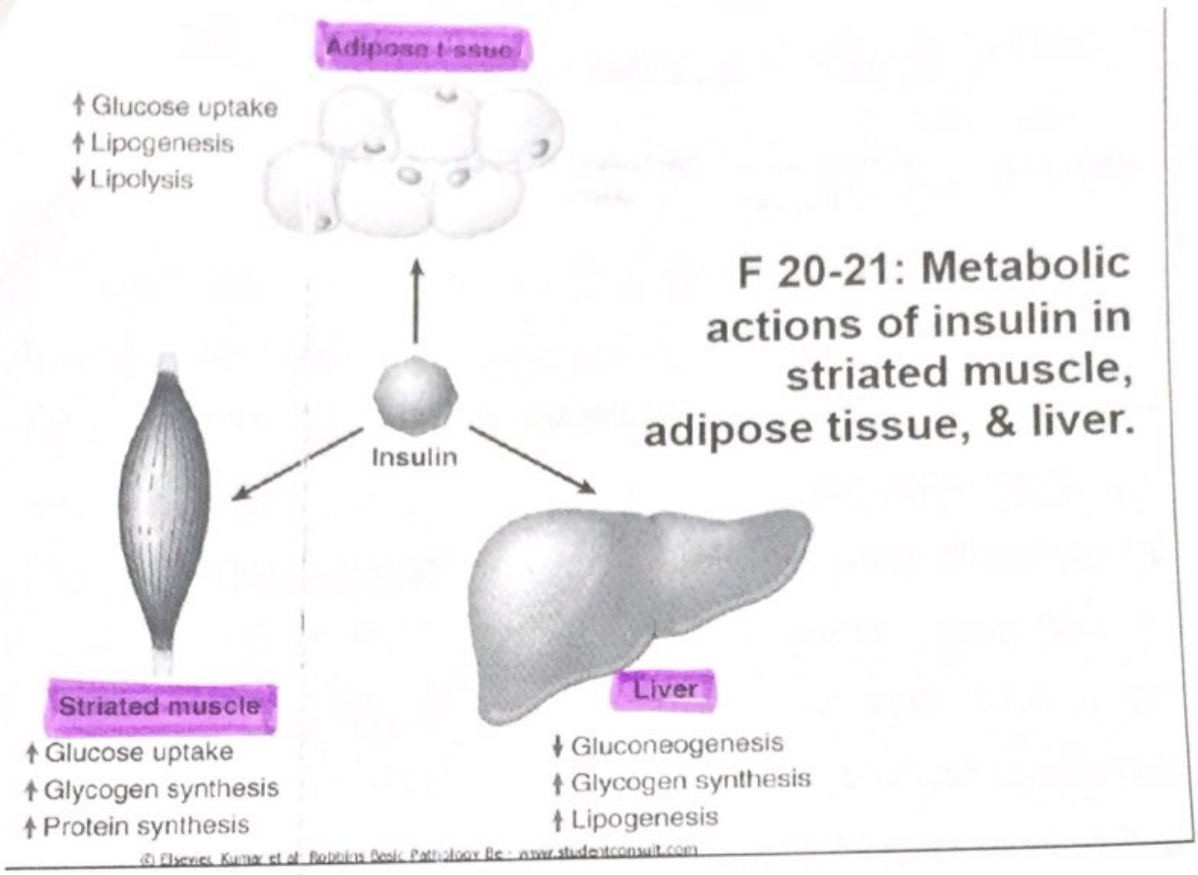
يعني common feature

كلها تشتارك باختلاطات طويلة المدى يلي بتصير

* ... Kidney ب

* * عاد هاد الجدول مرتين

* هاي اذا توفدها بالبوكم



F 20-21: Metabolic actions of insulin in striated muscle, adipose tissue, & liver.

Type 1 DM

pathogenesis الإمراضية

is an ***autoimmune disease*

* تذكر الـ autoimmune gastritis, والأمراض الأخرى hepatitis

in which chronic destruction of islet β **cells is caused primarily by T lymphocytes reacting against, as yet, poorly defined β-cell

antigens (? Is the insulin hormone itself is the target antigen

* يعني Abs اللي ينتجها الجسم شو بتهاجم ؟! هل insulin نفسه و/ أو cells نفسها اللي بتنتج insulin و B-cells)

for this autoimmune injury?) resulting in a reduction in β-cell mass (See F 20-22).

* لا أحد يعرف ولكن النتيجة ↗

* B-cells هو تدمير autoimmune ~~aggressive~~ attack ~~attack~~ الفعالية لهذه

Genetic susceptibility & **environmental influences play important roles in the pathogenesis:

1-Type 1 DM has a ***complex pattern of genetic association,*** *the principal susceptibility locus for type 1 DM resides in the region that encodes the class II MHC molecules on chromosome 6p21 (HLA-D).*

2- ***Environmental factors***, especially infections, may be involved in type 1 DM as in other autoimmune diseases.

☺ It has been **proposed that viruses may be an initiating trigger,** perhaps because some viral antigens are antigenically similar to β cell antigens **(molecular mimicry)**, but this idea is **unproved.** تشابه بجزيئات

*

* الفرضية بشوبتحكي ؟!

* Abs ضد الفيروس ← جسم بسوي انه فيروس بصيب الإنسان

* islets Langerhans تبع Ags و Virus تبع Ags ←

Virus تدمرلك ← Abs تجهز ← ف متشابهة

β-cells و ولكن هذه النظرية لحد الآن لم يتم اثباتها

النظرية المعاكسة

The controversy is compounded by recent evidence indicating that **infections are actually protective**!!!

* initiating ... viral infection ... type 1 ... protective ... viral infection

* حكيا بالفرضية الأولى انه ممكن يكون ل type 1 يعني الصدمة يلي يبدأ فيه ... بس حالياً في مجاعة من الباحثين بعكوا انه viral infection protective

Type 1 DM most commonly **develops in childhood, becomes **manifest at puberty** {the classic manifestations of DM of hyperglycemia & ketosis, occur late in its course, **after more than 90% of the β cells have been destroyed**}, & is **progressive with age**.

* أعثر شي بصير بمرحلة الطفولة و يتضح بمرحلة البلوغ والمراهقة (يتضح يعني يظهر)

* Manifestations ولكن (بكتشفوا) Hyperglycemia و Ketosis تظهر بعدين

* course تبع المرض بعد ما يدمر 90٪ من كتلة B-cells ... وقتها ح تظهر الصورة الكاملة

Type 1 DM diabetics depend on **exogenous insulin supplementation for survival, & without it, they develop serious complications such as acute ketoacidosis & coma.

* حتى يكونوا على قيد الحياة يجب أن يعتمدوا على insulin من الخارج لأنه جسمهم والبنكرياس تبعهم مطلقاً مش قادر يساوي insulin (Absolute def.)

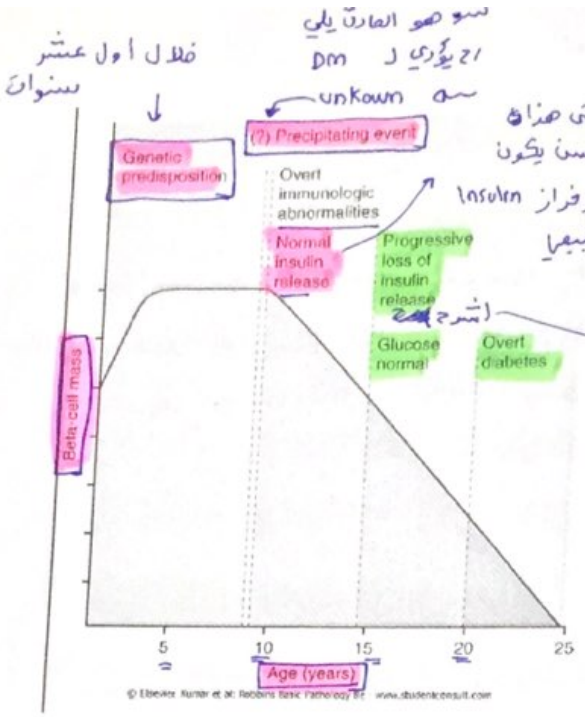
* وبدون exogenous insulin ح يعملوا complication أظرها Ketoacidosis

↓ يلي ح يعمل

coma

↓

Death



F 20-22: **Stages in the development of type 1 DM.**

The stages are listed from left to right, and hypothetical β-cell **mass** is plotted against **age.**

Overt Diabetes ← كمية insulin اللي بينتجها البنكرياس تكون قليلة جداً

***Several mechanisms** contribute to β -cell destruction, & it is likely that many of these immune mechanisms work together to produce progressive loss of β cells,* resulting in DM

***1) T lymphocytes* (CD4 + T cells of the TH1 subset)** react against β -cell antigens & cause cell damage, by activating:

(A) Macrophages

(B) CD8+ cytotoxic T lymphocytes which directly kill β cells & also secrete cytokines that activate macrophages.

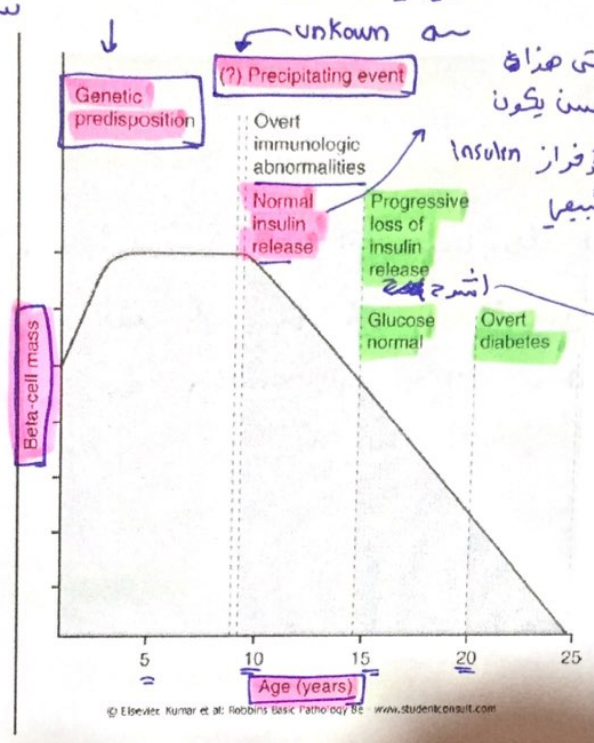
directly cytotoxic يعني

In the early active stages of type 1 DM, the islets show cellular ① necrosis & ② lymphocytic infiltration *(insulitis).***

* ← اجتماع خلايا شغلتين

* insulinitis بنسمي

inflammation in insulin producing cells (islets of langerhan's) (β-cells)



F 20-22: **Stages in the development of type 1 DM.**

The stages are listed from left to right, and hypothetical β-cell **mass** is plotted against **age.**

خلال أول عشر سنوات

شو هو الحادث يلي DM بؤدي لـ ← unkown

ولكن حتى هذاك السن يكون مراحل إفراز insulin طبيعي

اشرح

Overt Diabetes ← كمية insulin يلي بنتجها البنكرياس تكون قليلة جداً

* على age Horizontal line

* وعلى vertical الكمية المتبقية من β-cells

* بعد سن 10 سنوات عم : progressive decrease

Normal ← glucose بس لسا

* بس في حوالي سن العشرين 8

2) Locally produced *cytokines* {including ① IFN-γ, produced by **T cells**, & ② TNF & ③ IL-1 produced by activated macrophages} damage β cells.

← ١+٢+٣ النتيجة تبعتهم هيا

3) ***Auto-Abs*** against a variety of β-cell antigens, including insulin & glutamic acid decarboxylase, are also detected in the blood of 70% to 80% of patients & may contribute to islet damage.

* صدول Mechanism بمجموعها اح تؤدي إلى تدمير β-cells

↓ تؤدي بالنتيجة إلى

absolute def. of insulin

~~*~~ كله بالنهاية اح يؤدي إلى تدمير β-cell، بكل طرق

Pathogenesis of Type 2 DM

**remains mysterious!!! غير معروف

****Genetic factors are even more important than in type 1 DM,** with linkage demonstrable to multiple "diabetogenic" Genes why ??

كيف عرفوا ؟! النقاط اللي تحت

1) Among identical twins, the concordance rate is 50% to 90%

دراسة التوأم المتماثل ، حدوث DM في واحد منهم يخلي نسبة العدوى

Very High ← 90% - 50% الإصابة الثاني

2)in **first-degree relatives** with type 2 DM (including fraternal twins) the risk of developing the disease is 20% to 40%, as compared with 5% to 7% in the population at large.

* أقارب الدرجة الأولى والتوأم المختلف إصابة واحد منهم يخلي النسبة

* 5% - 7%

Unlike type 1 DM, however, there is **no evidence to suggest an autoimmune basis to type 2 diabetes.

*

* autoimmune dz which may associated with other autoimmune dz ← *كمنيا انو DM1

*

*

Sjoren syndrome / Addison / Hepatitis / gastritis & بالجسم زي

RA / SLE

* إذا إلفيت autoimmune dz بشخص دوّر على غيره

**Two metabolic defects :

(1) A primary **insulin resistance, i.e.,** *a ↓ ability of peripheral tissues to respond to insulin,* followed by increasing….

(2) β -cell dysfunction, manifested as ***inadequate insulin secretion*** *in the face of insulin resistance & hyperglycemia* (F20-23).

* ① إذا صارت مقاومة بـ peripheral tissue ← ② المفروض Insulin يزيد.
* ③ بس بعدين تنهك وتبطل قادرة وتنهك ← تعوّض B-cell بالبداية تحاول وتسوي insulin ولكن مايكون كافي لمواجهة Resistance
* ④ Hyperglycemia ← ورح تصير Dysfunction

1

**Insulin Resistance

تعريفها

1- Defined as: resistance to the effects of insulin on glucose uptake, metabolism, or storage.

* هاد موضوع بيوكم

2- Insulin resistance is a characteristic feature of most individuals with type 2 DM & is **universal finding in diabetic individuals who are obese.**

* Resistance هو عنده 100% ← Diabetes يلي بصير عنده obese
* DM2 في أغلب حالات ← characteristic ~~Charastic~~ ← Insulin Resistance وبنفس الوقت feature

The evidence that insulin resistance has a major role in the pathogenesis of type 2 DM come from two findings:

* ماهي دلائل انه insulin Resistance دور بـ DM2 !؟

(1) insulin resistance is often **detected 10 to 20 years before the onset of DM** in predisposed individuals (e.g., offspring of

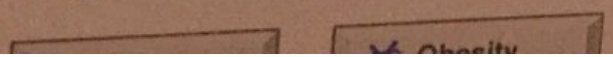
type 2 diabetics), &

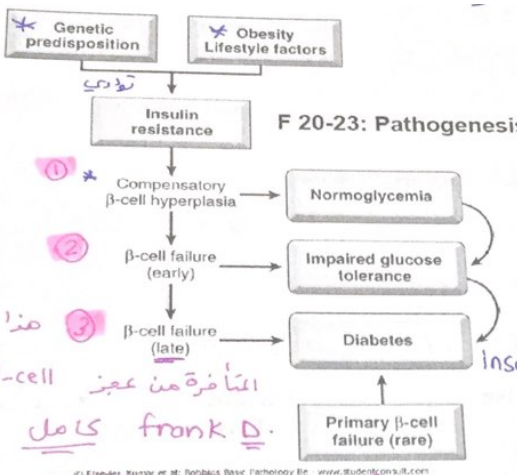
* شخص عنده DM2 وعنده أولاد إذا تابعت أولاده
* راح تشوف انه عندهم insulin Resistance قبل 10 لـ 20 سنة
*

قبل مايبدأ عندهم DM2

(2) in **prospective studies**, insulin resistance is the **best predictor** for subsequent progression to DM.

* إذا عملنا دراسات مستقبلية على يلي عندهم Insulin Resistance
* is proven
* by research التوقع انه يصير عندهم DM2 هو أعتر من غيره وهذا





F 20-23: Pathogenesis of type 2 DM.

* هذا يعطيك ملخص لما يصرلك بـ DM2

* تذكرانه DM2 ← autoimmune dz

و ينتج Abs ضد B-cells أو insulin Ags

ما بنعرف بالضبط !! يؤدي إلى تدميرها

هذا هو المرحلة ③ المتأخرة من عجز B-cell و يصير frank D. كامل

هاي Rare وما نتطرق الها

* أما هون ① ← أول ما يصير عنا insulin Resistance رح يحاول البنكرياس pancreas يعوّض

و رح تكبر الخلايا تبعته لحتى يحاول ينتج كمية من insulin أكثر حتى يقاوم و يتغلب ↓ على insulin Resistance

في هاي الحالة ← Normal glucose level

② ← من كثر الانهاك و تعب ما رح تقدر B-cell تعوض ← رح يصير عندها عجز أو فشل مبكر يتابلها Impaired glu. tolerance

وهاي رح نعرفها بالبيوكم بنعطي glucose 50/70 gm dot

بعدين تفقد blood sugar اربع مرات ونشوف curve

3- Insulin resistance is a complex multifactorial etiology phenomenon in humans, influenced by both genetic & environmental factors.

a) **Genetic Defects** of the Insulin Receptor & Insulin Signaling Pathway : are **not common**, & when present, they are more likely to be of mild effect.

b) ***environmental factors*** : ***Obesity & Insulin Resistance:*** With visceral obesity being common in the majority of type 2 diabetics, the association of obesity with type 2 DM has been recognized for decades.

4-Insulin resistance is *the link between obesity & diabetes*

(F 20-24).

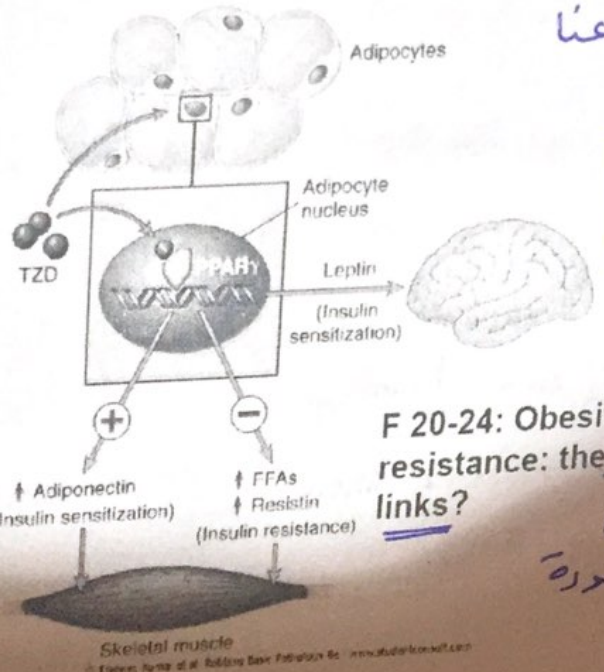
The risk for DM ↑ as the body mass index (a measure of body fat content) ↑, suggesting a dose-response relationship between body fat & insulin resistance.

5- Possible pathways leading to insulin resistance:

كيف بتصير Insulin Resistance

a) ▲*Role of free fatty acids (FFAs):* Cross-sectional studies have demonstrated → an inverse correlation between fasting plasma FFAs & insulin sensitivity.

* اثبتت الدراسات والبحوث في كثير من الناس انه عنا تناسب عكسي ما بين Insulin sensitivity و Fasting plasma FFA



F 20-24: Obesity & insulin resistance: the missing links?

ما بشرح هاي الصورة

* كل ما كانت free fatty acids عالية كل ما كانت insulin sensitivity أقل

Cytokines in insulin resistance:

B) ▲ Role of adipocytokines in insulin resistance:

A dipocytokines;, *including* ***(& leptin, adiponectin & resistin)*** *are proteins produce by adipose tissue & are released into the systemic circulation;* changes in their levels are associated with insulin resistance; e.g.,:

1. ****levels adiponectin** are *reduced* in states of obesity & insulin resistance, suggesting that, under physiologic conditions, this cytokine **contributes to insulin sensitivity** in peripheral tissues.

*

* هذا Adiponectin يحسن ويزوّد insulin sensitivity

*

insulin Resistance و سمنة حالات في تبعه المستوى وينخفض قليل يكون لذلك

② **Conversely, levels of **resistin** are ↑ in obesity, & this cytokine **contributes to insulin resistance.**

C) ▲*Role of the PPAR & thiazolidinediones (TZD):*

**TZDs, a class of anti-diabetic compounds, represent one of the major advances achieved in ↓ insulin resistance in DM.

The target receptor for TZDs has been identified as *PPAR*, a nuclear receptor & transcription factor. *PPAR is most highly expressed in adipose tissues, & its activation by TZDs results in modulation of gene expression in adipocytes,* **eventually leading to ① reduction of insulin resistance, & also ② ↓ concentrations of FFAs

* ② + ① ↑ تساعد على تحسين الموقف وتؤدي إلى PPR ، TZD *

D) ▲ A family of proteins called ***sirtuins,*** including **Sirt-1**, has been shown to **improve glucose tolerance, enhance β cell insulin secretion, & ↑ production of adiponectin.**

It remains to be seen if sirtuin abnormalities are involved in the pathogenesis of type 2 DM.

*

*

Sirtuins تبع role بس لحد الآن ما بنعرف شو في DM2

2.

أول نقطة كانت
1. insulin Resistance

β-Cell Dysfunction

** β -cell dysfunction in type 2 DM reflects the inability of these cells to adapt themselves to the long-term demands of peripheral insulin resistance & ↑ insulin secretion.

** ▲ **In states of insulin resistance, insulin secretion is initially higher** for each level of glucose than in controls. تعويض

This hyperinsulinemic state is a compensation for peripheral resistance & often maintain normal plasma glucose for years!

* Insulin البنكرياس يحس ويطلك كميات كبيرة Insulin Resistance * ماتبدأ

* أكثر من طبيعي هاي المرحلة التعويضية في بداية Diabetes وهاي

* الحالة تستمر لمدة سنوات محافظة على normal blood glucose level

*

*

** ▼ **Eventually**, however, β -cell compensation becomes **inadequate,** & there is progression to overt DM.

* ولكن بعد مرور سنوات طويلة ماذا سوف يحدث ؟! بعد سنوات من تعويض
* اذ يصبح التعويض غير كافي و islets ما اشتغلت مارح تقدر
* overt DM وتعلن استسلامها سكر ويصير تقاوم peripheral Resistance
* لمعناها واضح

The underlying **bases for failure of β -cell adaptation is not known. It is postulated that several mechanisms, including:

* بسبب فشل الـ B-cell غير معروف

1- adverse effects of high circulating FFAs ("lipotoxicity")

2- or chronic hyperglycemia ("glucotoxicity"),

may have a role.

* ليش عجزت β-cell ؟! ليش بطلت تقدر تقاوم ؟! و تستمر
* في عملية تكوين insulin ؟! ليش بطلت تقدر تعوض ؟!
* يعتقد (نظرية) 1 & 2- تسمم الشحميا
* ٢- تسمم السكر (ارتفاع المزمن للسكر)
* له دور ~~بالعجز~~ بالعجز

** β -cell dysfunction in type 2 DM encompasses both qualitative & quantitative aspects.

* Dysfunction جصير كماً ونوعاً

a) ▼**Qualitative β -cell dysfunction** is

"نوعية"

-initially manifest as loss in the subtle abnormalities, such as تغيرات بسيطة غير طبيعية

(1) normal pulsatile,oscillating pattern of insulin secretion, & انتشار اليوم

(2) attenuation of the rapid first phase of insulin secretion triggered by elevation in plasma glucose.

* التقليل من Rapid phase

- Over time, the secretory defect progresses to encompass all phases of insulin secretion, & even though some basal insulin secretion persists in type 2 DM, it is **inadequate** for overcoming insulin resistance.

* encompass شامل defect مع مرور الوقت اذ يصير ~~encom~~

* لكل أنواع phases of insulin Release

* أحياناً تبقى كمية insulin متوي عنا

يسمع هيك غير كافية للمواجهة release

b) ▼ **Quantitative** β -cell dysfunction is manifest as a

كمية

1. ↓ *in* β *-cell mass,* * كتلة الخلايا اح تقل
2. *islet degeneration* استحالات بالجزء
3. *deposition of islet amyloid.* وهذا يزيد الطين بلة

Islet amyloid protein (amylin) is a characteristic finding in individuals with type 2 DM, & it is present in more than 90% of diabetic islets examined.

* * شخص يلي يكون عنده DM2 ومات وبعد المرور أخذنا البنكرياس
* و شرحنا ب Histology منشوف انه Amyloid protein موجود ب 90٪.
* من الذين ماتوا وكانوا مصابين ب DM2

-Islet amyloidosis is associated with a ↓ in β-cell mass, although it is uncertain, **whether the amyloid is a cause or consequence of cell damage in type 2 DM?**

سبب ولا نتيجة

* مين يلي اجا قبل البيضة ولا دجاجة ؟! يعني هل ترسب Amyloid هو سبب في تدمير ~~خلايا~~ خلايا β-cell وبتالي ↓Mass ولا العكس ؟!

* Amyloid / هوازي أدى إلى ترسب damage of B-cell انه

يعني ترسب Amyloid هو سبب ولا نتيجة

-Even a "normal" β-cell mass in diabetic individuals may, in fact, indicate a relative reduction as compared with the expected hyperplasia needed to compensate for insulin resistance.

* حتى لو كان عنا عدد كافي والكتلة تبعت β-cell في شخص

* المصاب بـ Diabetes ~~كانت~~ كانت normal ولكن بالحقيقة

* هي غير كافية ورح يكون صائل Relative Reduction ليش ؟! لأنه Hyperplasia

مارح تقابل (insulin Resistance) لأنه بتحتاج كميات كبيرة

Monogenic Forms of Diabetes

Types 1 & 2 DM are genetically complex, & despite the associations with multiple susceptibility loci, no single gene defect (mutation) can account for predisposition to these entities.

مشكلة
* ما يوجد لها جين واحد تقدر تؤدي لهاي الحالة

*

In contrast, monogenic forms of diabetes (Table 20-5) are uncommon examples of the *diabetic phenotype occurring secondary to loss-of-function mutations within a single gene.* Monogenic causes of DM result from either a ① primary defect in β-cell function or a ② defect in insulin-insulin receptor signaling.

*

ما ركز على الفقرة يلي فوق وحكا انه ح نوضحها بالبوكم

Pathogenesis of the Complications of Diabetes

* * كيف تحدث اختلاطات DM ؟! وماهي ؟!

هذا الموضوع مهم جداً جداً جداً

-The diabetic complications are a consequence of **hyperglycemia** .

* * كل أشكال وأنواع diabetes تؤدي بالنهاية إلى ارتفاع مستوى سكر بالدم

-Three distinct metabolic pathways seem to be involved in the pathogenesis of long-term diabetic complications, the **primacy** of any one has not been established. These 3 pathways include:

* * كيف الـ Hyperglycemia تؤدي إلى damage ؟!
* * توجد هناك ٣ طرق تؤدي إلى الاختلاطات المصاحبة لمرض السكري
* * primacy يعني الأولية لكل وحدة منهم لسا ما بنعرفها ، يعني ما بنعرف مين 1 ومين 2 ومين 3 --- فاحنا بنذكرهم ووحدة منهم أو أكثر تؤدي إلى Long-term complication لـ diabetes

1. Non-enzymatic glycosylation.

-This is the process by which **glucose chemically attaches to free amino groups of proteins without the aid of enzymes.**

* الخطوة الأولى هي تراكمي يعني شو كمية ارتفاع السكر ب Hb عشان هيك سميها Non-enzymatic التي تحدث فلال عمر RBCs ... بنفحصه عشان نشوف فلال ٣ أشهر الماضية شوصار

*

-Its degree is directly related to blood glucose level; indeed, the **measurement of glycosylated Hb (Hb A1C) levels in blood (Normal level <6 units) is useful in the management of DM,** as it provides an **index** of the **average blood glucose levels over the 120-day life span of RBCs,**

زيادة حال المريض

* عادهاي جملة مرتين --- هاي عملية تكون متناسبة طردياً مع blood glucose level

* لها نقيس للمريض Glycosylated Hb (التراكمي)

* إذا كانت مستوى RBCs يلي هو عمر 120 -- خلال glucose عالي

* HbA1C ح يكون مرتفع Hb أكثر وبالتالي يرتبط مع بالدم ح يصير

-The **early glycosylation** products of collagen & other longlived proteins in interstitial tissues & BV walls undergo a slow series of chemical rearrangements to form ***irreversible advanced glycosylation end products*** **(AGEs),** which accumulate over the lifetime of the BV wall.

معمرة

* يبلش

* يعني بس يزيد سكر بالدم ويرتبط مع protein و collagen

*

الموجود ب Interstitial tissues و BV wall ح يصير سلسلة من العمليات

تؤدي إلى تكوين AGEs وتراكمها في BV وبعدين شو ح يصير؟

AGEs have a number of chemical & biologic properties that are pathogenic to ECM components & to the target cells of diabetic complications: * يعني هاي AGEs ممرضة وبتعمل مشاكل بيولوجية وكيميائية

AGEs formation on proteins such as collagen causes crosslinks between polypeptides; this in turn may **trap nonglycosylated plasma & interstitial proteins.

(I) In **large BV,** trapping **LDL**, for example, retards its efflux from the BV wall & **enhances** the deposition of cholesterol in the intima, thus accelerating **atherosclerosis.**

* إذا كان الوعاء الدموي كبير ← وتراكمت AGEs ← رح يؤدي إلى تسريع حدوث تصلب الشرايين

(II) In **capillaries** including **renal glomeruli**, plasma proteins such as **albumin bind to the glycated BM,** accounting in part for the **diffuse glomerular capillary BMs** thickening, throughout their entire length characteristic of diabetic glomerulopathy ⇝ Renal failure

* AGEs رح يتفاعل مع BM يعني BM رح يصير Glycosylated

* Glycosylated BM رح يرتبط مع Albumin أي plasma proteins ← بعدين الـ

* DM تذكرانه سبب الوفاة الأول بـ MI والثاني هو Renal failure

* ← إلى نهاية الفقرة ← diffuse glomerular capillary BM thickening

(III) **Circulating plasma proteins are modified by the addition of AGE residues;** these proteins, in turn, **bind to AGE receptors** on several cell types (ECs, mesangial cells, & macrophages).

* ماذا سوف ينتج من هاي عملية ؟

The biologic effects of **AGE-receptor signaling** include the following

(1) release of cytokines & GFs from macrophages & mesangial cells;

(2) ↑ endothelial permeability;

(3) ↑ procoagulant activity on ECs & macrophages; & → يعني تشاد على تكوين thrombi

(4) enhanced proliferation & synthesis of ECM by fibroblasts & SMCs.

All these effects can potentially contribute to diabetic complications.

2. *Activation of protein kinase C* (PKC).

Intracellular hyperglycemia can stimulate the de novo the second messenger synthesis of diacylglycerol (DAG), causes activation of intracellular protein kinase C (PKC).

The down-stream effects of PKC activation are:

(A) **Production of *pro-angiogenic molecules*** such as VEGF implicated in the **neovascularization** seen in **diabetic retinopathy**, &

* ارتفاع كمية glucose داخل خلية ← DAG ↑↑ ← activation of PKC

* ① ← يؤدي إلى إنتاج Molecules تشاد على إنتاج BV ② جديدة

* وأهم مكان بتتوقف فيه هاي شغلة هو Retina of the eye

(B) **pro-fibrogenic** molecules like (TGF- β), leading to ↑ deposition of ECM & BM material

② * تشاد على تكوين مواد تؤدي إلى إنتاج fibrous tissue ← فيصبح wall of BV

أثخن وأضعف More thick but weaker

*

3. ***Intracellular hyperglycemia*** *disturbances in polyol pathways.* In some tissues that do not require insulin for glucose transport (e.g., **nerves, lens, kidneys,& BV**), hyperglycemia leads to an ↑ in intracellular glucose that is then metabolized by the enzyme *aldose reductase* to sorbitol, a polyol, & eventually to fructose.

Accumulated sorbitol & fructose cause cell injury via; خلال

(A) ↑ **intracellular osmolarity & water influx,**

(B) An ↑ **in cellular susceptibility to oxidative stress.**

Morphology of DM & Its Late Complications

**There is extreme variability among patients in هذا الموضوع مهم

①-the time of onset of diabetic complications

②-their severity, &

③-the particular organ or organs involved.
(Retina , Kidney , Heart , BV)

* Diabetes يصير عندهم complications بس تختلف بـ
1+2+3 بين المرضى ① متى اتبدأ ② شدتها ③ وأي organ invade

**In individuals with tight control of DM the onset may be delayed.

*

tight control

* شرح آخر جملة: هذا الهدف تبع العلاج بدنا نشوي
حتى نؤخر ظهور هذه الاختلاطات

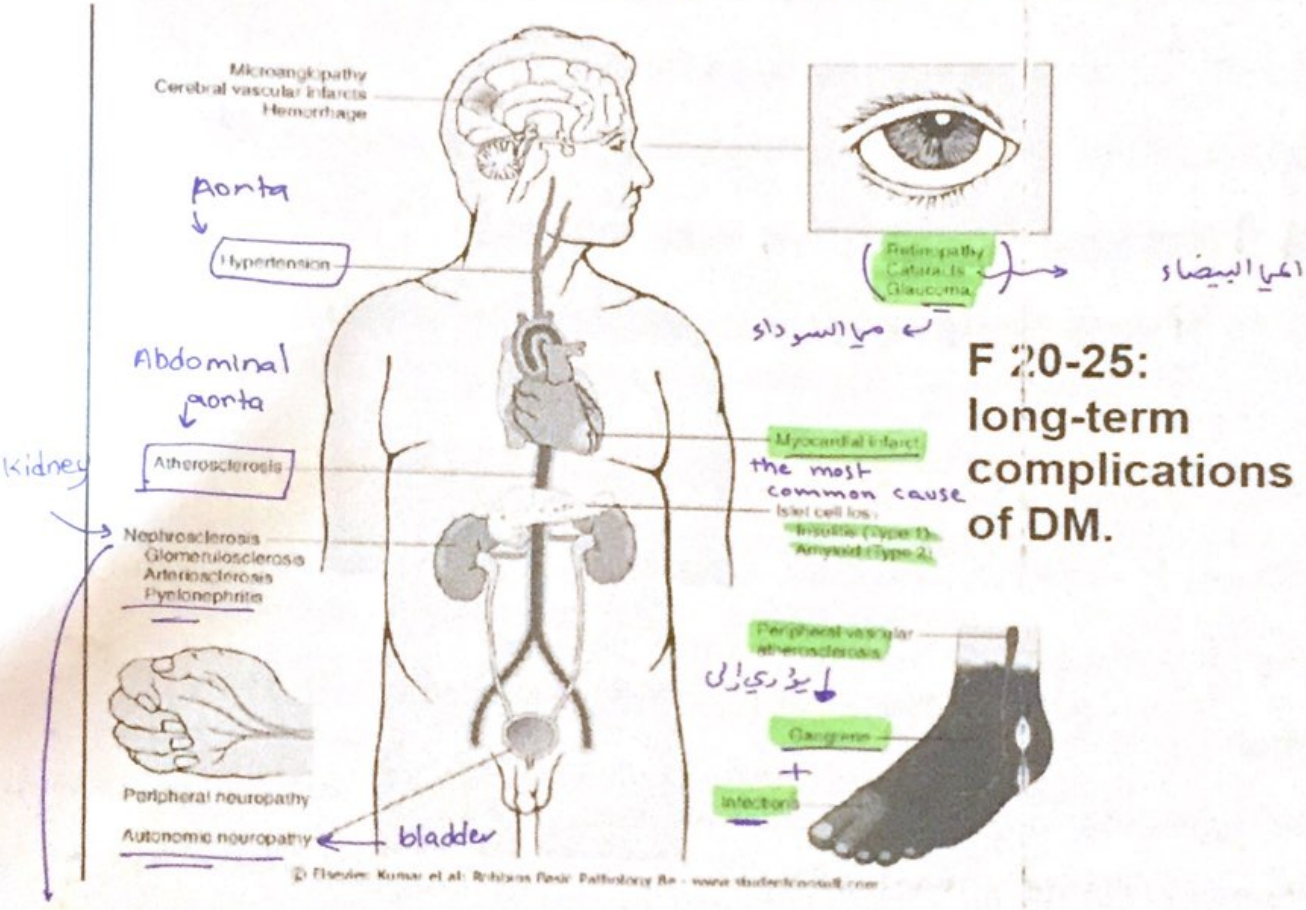
**In most patients, however, morphologic changes are likely to be found in

-arteries **(macrovascular disease)**

- BMs of small BV **(microangiopathy)**

- kidneys **(nephropathy)**, retina **(retinopathy)**, nerves **(neuropathy)**, & other tissues.

**These changes are seen in both type 1 & 2 DM (F 20-25



F 20-25: long-term complications of DM.

the 2nd most common cause of death

very important picture

Pancreas in DM

**Lesions in the pancreas are inconstant & rarely of diagnostic value.

* clinical examination

**Distinctive changes are more commonly associated with type 1 than with type 2 DM.

**One or more of the following alterations may be present:

1- ▼ **Reduction in the number & size of islets**: most often seen in type 1 DM, most of the islets are small & inconspicuous,

2- ▼ **Insulitis, with WBC infiltration of the islets**, principally composed of T lymphocytes (F20-26A).

*

*

3-► **In type 2 DM there may be a mild reduction in islet cell mass,** demonstrated only by special morphometric studies.

دراسات بعثية وحسابية

4-► **Amyloid replacement of islets in long-standing type 2 DM** appears as deposition of pink, amorphous material beginning in & around capillaries & between cells.

عديمة التكوين

*

-At advanced stages the islets may be virtually obliterated (F20-26B); fibrosis may also be observed.

تنسد تماماً

This change is often seen in long-standing cases of type 2 DM.

* fibrosis و Amyloid deposition يطغى على خلايا ويخليها تختفي تماماً

Very characteristics for DM2 ← وهذا

N.B;-Similar lesions may be found in elderly non diabetics, apparently as part of normal aging. so

* Amyloid و fibrosis تحدث بشدة بكل حالات diabetes

* ولكن شي مشابه لـ Amyloid deposition بـ elderly nondiabetic

* عشان هيك لو صدحكا وسألك هل Amyloid deposition pathomnemonic ← !؟ بنحكي لأ:

it is characterstic but not pathnmemonic because it also occur elderly non diabetic

ليش !؟

كتغير يحدث مع تقدم بالعمر

نوتس الصور : (20 - 26)

*rat: experimental model for study autoimmune dibetes. but also seen in human *DM1

* Amyloid 8 ! very marked deposition of amyloid material seen as pink, homogenous, structureless completly replace mass of islets of langerhan's

An ↑ in the number & size of islets is especially characteristic of nondiabetic newborns of diabetic mothers. Presumably, fetal islets undergo hyperplasia in response to the maternal hyperglycemia.

* امرأة حامل وصي عندها سكر وعندها Hypeglycemia ، كمية insulin *
* يلي عندها غير كافية حتى تحسن وتقلل Hyperglycemia وبنفس الوقت هي *
* حامل بطفل ولكن هذا الطفل غير مصاب بـ diabetes رح يصير عنده زيادة
بـ size + number تبع β-cells استجابة Hyperglycemia يلي انتقلت من أمه اله

Diabetic Macrovascular Disease

* Disease occur in large BV
علامة المسجلة اله

(A) The hallmark of which is accelerated atherosclerosis, with greater severity & earlier age of onset.

* كلنا عنا atherosclerosis ولكنها تستمر بشدة مختلفة بين الاشخاص *
لأسباب كثيرة ولكن في حالة Diabetic يكون atherosclerosis
* accelerated متعجل
شدة أكبر
يبدأ بوقت مبكر

: Diabetic - تأثيرات الـ atherosclerosis

(1) MI caused by atherosclerosis of the coronary arteries, is the most common cause of death in both diabetic women & men, whom are affected equally.

In contrast, MI is uncommon in nondiabetic women of reproductive age.

*هذا على عكس الحقيقة الواقعية انه MI بكون uncommon بـ reproductive women وإنها بتكون محمية أثناء Reproductive life يعني (15 - 45) سنة

*بساعد في حالة كانت مو مصابة بـ diabetes بس إذا كانت مصابة بـ DM هيا M = F الـ risk واحد

(2) Gangrene of the lower extremities, resulting from advanced vascular disease, is **100 times more common in diabetics** than in the general population.

*يعني زي كأنه Diabetes شال الحماية تاعت Reproductive age تبعت women

* حدوث gangren بالطرف ال...

(2) Gangrene of the lower extremities, resulting from advanced vascular disease, is **100 times more common in diabetics** than in the general population.

* يعني زي كأنه Diabetes شال الحماية تاعت women تبعت Reproductive age

*حدوث gangren بالطرف السفلي نسبة حدوثه

* non-diabetic ب: diabetic هي مية ضعف حدوثه ب

* لأنه atherosclerosis ب DM → accelerated, more sever, earlier age of onset

ليش gangrene ما بصير ب upper extremities ؟ لأنه upper limb arteries → rarely affected

(3) In DM, the **larger renal arteries (which rarely affected by** normally **atherosclerosis) are subject to severe atherosclerosis**.

by atherosclerosis ليش ؟! ما حد بعرف

*

(B) Hyaline arteriolosclerosis,

* this disease affect arteriols → الشرايين الصغيرة

the vascular lesion associated with **hypertension (Which type? Benign)

* * حكينا عن هاد الموضوع يوم أخدنا عن Hypertension

benign (chronic) ↓ وهاي تغيرات تحدث هون

Malignant (accelerated Hypertension)

on

is both more prevalent & more severe in **diabetics than in nondiabetics,"

* هاي changes تحدث بـ benign HT سواء non-diabetic / Diabetics

* ولكنها صعبة بتكون More sever

but it is not specific for diabetes & may be seen in **elderly nondiabetics without hypertension.

* تحدث بـ elderly يلي ماعندهم لا ضغط ولا سكر

* تحدث بشكل أشد بالشخص عنده ضغط وسكري

* تحدث بكل البشر ← non-specific ← atherosclerosis زي ما حكينا عن

* More prevelant ← more early ← More sever ← diabetic ولكنها بـ

It takes the form of an amorphous, hyaline thickening of the wall of the arterioles,which causes **narrowing of the lumen (F20-27).

Diabetic Microangiopathy

One of the most consistent morphologic features of DM is **diffuse thickening of BMs.

* وأصح مكان صه Capillaries

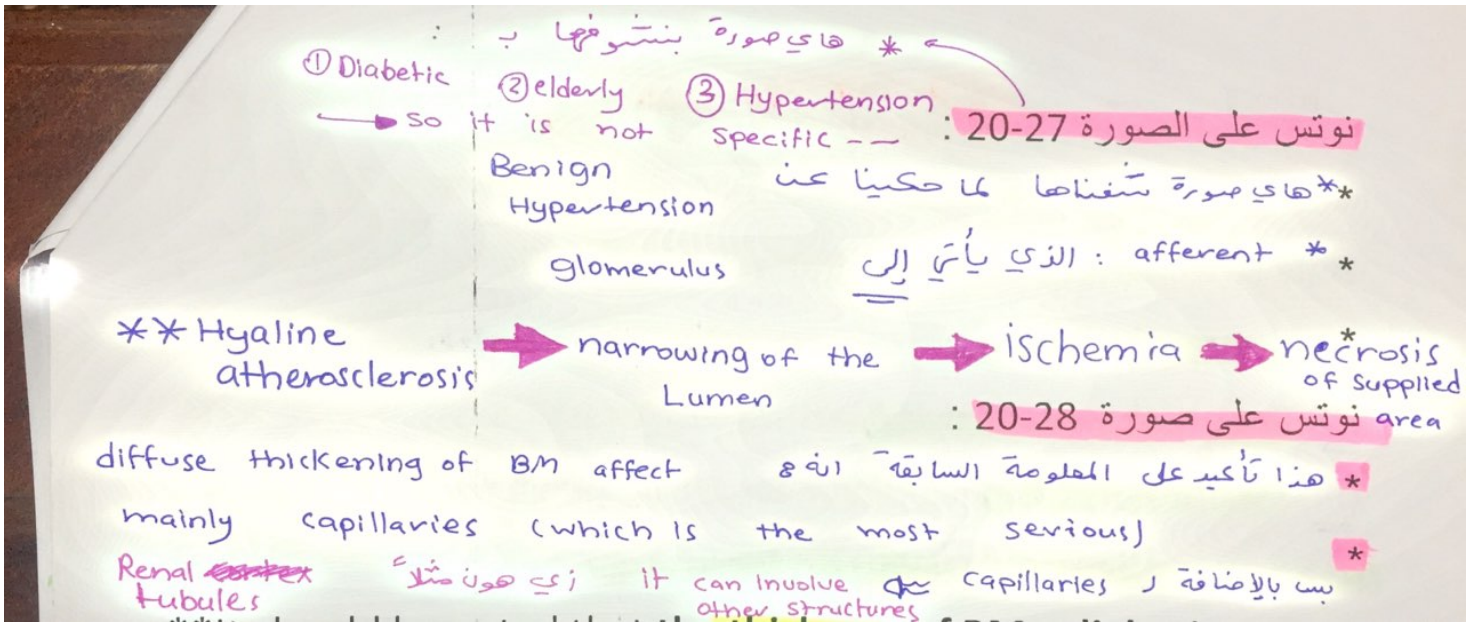
مهمة جداً

The thickening is most evident in the **capillaries of the **retina, renal glomeruli** & medulla,skin and skeletal muscle, .

*

**However, it may also be seen in such nonvascular structures as renal tubules, Bowman capsule, peripheral nerves, & placenta.

By both light & EM, the **BMs are markedly thickened by بشو؟ concentric layers of hyaline material composed mainly of **type IV collagen** (F20-28).


نوتس على الصورة 20-27 :
* هاي صورة بنشوفها بـ :
① Diabetic ② elderly ③ Hypertension
→ so it is not specific --
Benign Hypertension
**هاي صورة شفناها لما حكينا عن glomerulus
* * afferent : الذي يأتي إلى
** Hyaline atherosclerosis → narrowing of the Lumen → ischemia → necrosis of supplied area
نوتس على صورة 20-28 :
* هذا تأكيد على المعلومة السابقة انه diffuse thickening of BM affect mainly capillaries (which is the most seriousl
* بس بالإضافة لـ capillaries it can involve other structures زي هون مثلاً Renal tubules

It should be noted that **the thickness of BMs, diabetic capillaries are more leaky than normal to plasma proteins.

* مع انه زاد سُمك الـ BM تبع capillaries إلا انه more leaky !!

The microangiopathy underlies & and causes the development of diabetic **nephropathy, retinopathy, & some forms of neuropathy.

هو سبب الحقيقي

NB. "**As in *hyaline arteriolosclerosis*, the *microangiopathy*** is ***not specific change*** & can be found in **aged nondiabetic** patients, but rarely to the extent seen in individuals with longstanding DM" .

Diffuse thickening of BM of capillaries

مرضية

3 changes

Non specific ← يلي حكيناهم

ليش ؟! كأنهم بالإضافة

أنهم موجودين → atherosclerosis & aged تواجد بكل الناس

Diabetes → Microangiopathy & aged non-diabetic تواجد

كلهما موجودين بالمريض ثانية بحالات → Hyaline atherosclerosis & aged non diabetic + benign Hypertension

Kidney →

Diabetic Nephropathy:

The kidneys are prime targets of DM. **Renal failure is 2nd** only to **MI** as a cause of death from DM, renal 3 lesions are:

(I) **Glomerular** lesions; الأول هو المهم والأوسع

(II) **Renal atherosclerosis** & arteriolosclerosis; &

(III) **Pyelonephritis**, including necrotizing papillitis.

(I) The most important **glomerular lesions** are

▼ **Diffuse** capillary BM thickening (F 20-29),

* Microangiopathy

▼ **Diffuse** mesangial sclerosis, &

* glomerulus في الموجودة Mesengial cells * بـ ↑↑ ECM و fibrosis و poliferation ← بؤدي إلى ضغط على capillaries

▼ **Nodular** glomerulosclerosis (***Kimmelstiel-Wilson*** (F20-30).

* pathognomonic

▼**There is diffuse glomerular capillary BMs** thickening, throughout their entire length (F20-29).

* retina خاصة بـ BM عامة بكل Microangiopathy سميناها * هاي حالة
* More leak لـ proteins وخاصة albumin وأماكن أخرى ... وحكينا بكونوا Kidney تبعت capillariel و

▼**Diffuse mesangial sclerosis** consists of a diffuse ↑ mesangial matrix along with mesangial cell proliferation & is **always associated with BM thickening.** 1+2 يكونوا دايماً مصاحبين لـ

* Masengial cells هي عبارة عن خلايا موجودة بين capillaries تبعت *
* poliferation ← glomerulus كنها خمس وظائف منها
* Masengial Matrix ← تكوين

بين الخلايا

**It is found in most individuals with DM of more than 10 years' duration.

diffuse thickening

* يشوف يوري ؟! هاد

**When glomerulosclerosis becomes marked, patients manifest the nephrotic syndrome, characterized by proteinuria, hypoalbuminemia, & edema.

*

Diffuse mesangial sclerosis is **not specific, as it may also be seen in association with old age & hypertension

* diffuse thickening of BM / Hyaline -- / atherosclerosis

* زي مين ؟!

* Not Specific ← كل هاد

Mesengial Sclerosis +

▼ Nodular glomerulosclerosis

is distinctive **hall-like deposits of a laminated matrix situated in the periphery of the glomerulus (F20-30).

**These nodules are PAS positive & usually contain trapped mesangial cells.

specific الاشتي الوحيد

This **pathogonomic (specific) change has been called the **Kimmelstiel-Wilson lesion**, after the pathologists who described it.

* pathogonomic 8 only seen in cases of DM

**Nodular glomerulosclerosis is encountered in approximately 15% to 30% of long-term diabetics & is a major cause of morbidity & mortality.

نوتس الصورة 20-29 : عنا رمز B يوضح انه صاير diffuse thickening of BM

More leaky بس يتصير thickening في بغض النظر انه على طول كل جدار

nephrotic syndrome بصير advanced cases &o9 albumin وخاصة plasma proteins

edema ← Hypoalbuminmia ← proteinuria

هاي من عوامل الخطورة على Kidney وتؤدي إلى ↑Mortality ↑morbidity / only pathogonomic : 20-30 على الصورة

Both the diffuse & the nodular forms of glomerulosclerosis induce sufficient **ischemia to cause scarring of the kidneys, manifested by a finely granular cortical surface (F20-31).

*

*

(II) Renal atherosclerosis & hyaline arteriolosclerosis constitute part of the macrovascular disease in DM.

**The kidney is one of the most frequently & severely affected organs.

**Hyaline arteriolosclerosis affects not only the afferent but also the efferent arterioles.

Which come to supply the glomeruli

بينما صح

* وحكينا انه ② diabetic ← More sever بكون ① atherosclerosis انه حكينا *
DM ← ولكن atherosclerosis عشان ما بكون ضيقين بالاشخاص renal ~~efferent~~ arteries
*
rarely efferent بس afferent حكينا انه يؤذي ال elderly ← Hyaline athero- إذا اصاد ③ تظهر

Such efferent arteriolosclerosis is **rarely if ever, encountered in persons who do not have DM!

(III) **Acute or chronic pyelonephritis**, usually begins in the renal interstitial tissue & then spreads to affect the tubules. Both occur more commonly & more severely in diabetics than in the non-diabetics.

* التهابات المجاري البولية العلوية في Kidney
*
كلية: nephritis / حوض: pyelo *
*

أشر وأخطر

A special, more dangerous pattern of acute pyelonephritis called **necrotizing papillitis** (or **papillary necrosis**), is much more prevalent in diabetics than in nondiabetics.

* Kidney تجتمع في glomeruli حكينا انه عنا مليون
* وهاي ال papillae تبعتها في خمسة سبعة ستة Renal tubules
* ischemia انه يصير فيها diabetic patient وحدة من اختلاطات papillae
+ Sever infection
papillae تعاودي إل تنفخ

papillae تؤدي إلى تنضر

* نوتس الصورة 31-20 : بس يلي عصورة

Ocular Complications of Diabetes اختلاطات النظر والعين

**Diabetic ocular involvement may take the form of

1-retinopathy, ⇐ Retina مرضية

2-cataract, ⇐ عتمة العدسة / الجي البيضاء / Which can replaced by artificial Lens

3- or glaucoma, ⇐ الجي سوداء / ↑ the intraocular pressure inside the orbit causes visual impairment, up to total blindness, is one of the most feared consequences of long- standing DM .

* العمى الكامل / واحدة من أكثر الاختلاطات المخيفة لشخص مصاب بـ diabetes

Retinopathy takes two forms:

(1) nonproliferative (background) retinopaty &

(2) proliferative retinopathy.

▼▼**Nonproliferative retinopathy** includes, most importantly,

1- thickening of the retinal capillaries (micro-angiopathy).

2-intra-retinal or pre-retinal hemorrhages, * نزيف داخل شبكة أو أمامها

3- retinal exudates, Fundoscope: بجهاز Retina * إذا فحصت ال بعد مايصير Dilatation of pubil و تشوف فيه التغيرات بقاع ال Retina

3-microaneurysms, أم الدم / Dilatation of capillaries

4- venous dilations & edema.

~~Rapture~~ وهاي مصيبة لأنه

**Retinal exudates can be either "soft" (microinfarcts) or "hard" (deposits of plasma proteins & lipids) (F20-32).

**Microaneurysms are discrete saccular dilations of retinal choroidal capillaries that appear through ophthalmoscope as small red dots.

منفصلة واحد على آخر — جرابي — نقطة حمراء صغيرة — تكملة ه

Rapture of which result in hemorhage — هاي مصيبة لأنه

*

**excessive capillary permeability causes retinal edema.

Detatchment + fibrosis لأنه يؤدي إلى

* leaky وتسمل — تمبير Kidney تبع capillaries الـ — زي ما

Retinal edema — permeability وتسمل — هون برضه بتزيد — nephrotic syndrome

**Underlying all these changes is the microangiopathy, which is thought to lead to loss of capillary pericytes & hence to focal weakening of capillary structure

capillary المحيطة بـ

*

Underlying Mkroangiopathy — سبب كل هاي تغيرات هو

صورة 20-32 :

* هذه صورة مأخوذة عبر opthalmoscope
* Poliferative : لما يصير New BV وهاي فيها خطورة
* Hemorrhage : لما يصير Microaneurysm لما يصير Fibrosis لما يصير يؤدي
* إلى تقلص يلي يفلعك ال Retina من مكانها ويؤدي إلى انفصال الشبكية وهي لما تؤثر على النظر بصورة شديدة

it is feared complication because it is associated with cataract (يمكن علاجها) but glucoma (very dangerous)

long standing : هاد بصير Diabetes

▼ ▼ **Proliferative retinopathy** is neovascularization (formation of new BVs and capillaries) & fibrosis.

****Rupture** of newly formed capillaries cause → vitreous hemorrhages, → **organization** of the hemorrhage can pull the retina off its substratum, i.e., **retinal detachment.** leading to serious consequences, including **blindness**, especially if it involves the macula.

* vitreous : جزئة خلفية من العين

*substratum (قاعدة) من مكانها Retina يسحب

***retinal detachment** انفصال شبكية

* **macula** ◦ Retina ← central المنطقة

Diabetic Neuropathy

The most frequent pattern of involvement of the peripheral & CN systems are (1) **a peripheral symmetric neuropathy (متجانس) of the lower extremities that affects both motor & sensory function but particularly the latter, (sensory) (2) **peripheral neuropathy**, which produces disturbances in bowel & bladder function, sometimes **sexual impotence**, & (3) **diabetic mononeuropathy**, which may manifest as sudden **footdrop, wristdrop**, or isolated cranial nerve palsies.

* *يعني عصب واحد رح يضرب ويؤدي شلل بالإيد أو بالرجل

* *أو شلل في واحد من الأعصاب الدماغية

شو سببها

The neurologic changes may be **caused by** :

(1) microangiopathy & ↑ permeability of the capillaries that supply the nerves, &

تغيرات

(2) direct axonal damage due to alterations in sorbitol metabolism.

***Clinically, presentations of DM are divers. (Table 20-6).

* مختلف ببس diverse / * كيف بيشتكي لك المريض المصاب بسكري

*

classical presentation عنا

presentation

1) → **Hyperglycemia,** exceeds the renal threshold for glucose reabsorption leads to → **glycosuria,** which induces an osmotic diuresis & → ***polyuria,* causing a profound,** obligatory **loss of water & electrolytes.** →

glucose start to pass in the urine

تولد كميات أكبر من الماء

كثرة البول

رح يؤدي لفقد كميات كبيرة من urine

* كلهم بشتركوا انه عندهم Hyperglycemia / Kidney قادرة إنها *

* تحمل امتصاص (Reabsorbtion أكثر من 180mg/l ولكن إذا زاد *

* glucose وعبّرت هذا threshold بـ Kidney شو رح يصير ؟ رح *

يصير عنا glucouria ... تكملة الفقرة

The renal water loss, combined with the hyperosmolarity resulting from hyperglycemia → **deplete intracellular water, triggering the osmoreceptors of the → **thirst centers of the brain** شعور بالعطش شديد ⇐ ↑ ∝ Renal water loss + Hyperglycemia ← بسبب Hyperosmolarity رح يصير

This intense (شديد) **thirst** → **leads to *(polydipsia= excessive water intake).***

السيناريو : حفظ + لازم نشرحه للمريض

DM (Relative or absolute def. of Insulin) → Hyperglycemia → glucosuria → polyuria

Hyperglycemia + glucosuria → Hyperosmolarity → intense thirst sensation → polydipsia

2) → Catabolism of proteins & fats tends to induce a negative energy balance, which in turn leads to ↑ appetite → ***polyphagia,*** → انفتاح الشهية للأكل والأكل الزايد

* → to compensate

thus completing the **classic triad of diabetes**: {***polyuria*** + ***polydipsia*** + ***polyphagia***}. * الصورة الكلاسيكية الثلاثية لأعراض السكري

* زيادة في كمية الادرار * كطبيعي تشوفه وشرب كميات كبيرة من الماء

* زيادة شهية للطعام

* بس مو شرط يجيبا المريض يشكي من كل هاي الأعراض يمكن وحدة أو 2 منهم

Despite the ↑ appetite, catabolic effects prevail, resulting in → **weight loss & **muscle weakness**.

* يكون catabolic effect اضاحكينا انه رح يوكل أزيد وشهية رح تنفتح ولكن معوصيك لأنه أكثر من البناء ويؤدي إلى Wt. Loss + Muscle weakness وهاي الحالة غريبة - - -

The combination of polyphagia & weight loss is **paradoxical & should always raise the suspicion of DM. متضادة ومتعاكسة

* وجود زيارة وانفتاح بشهية وانخفاض بالوزن هذا شي غريب ومتعاكس

* معناته هاي لازم تشير فيك الشك انه واحد بوكل كتير مع هيك نحيف

احتمال رقم واحد هو DM بس عنا احتمالات أخرى

زي Malignancy // بس هون شهية بتكون قليلة ولكن فقدان

الوزن هو العلامة القوية التي يجب أن تشير الشك بوجودها //

* انتبه : انه ممكن يصير diabetic ketoacidosis ما بزيد glucose بالدم level

إلى مستويات عالية جداً 300 ، 400 / 700 ← بصير عنا

complication خطرة جداً تؤدي إلى Diabetic coma

* كل organ بصير فيه complication

اح يعطيك علامات أخرى

* زكي من الاطباء هو الذي يقدر يشيك

انو هاي حالة Diabetes من أعراضه

لا يجب أن تكون classical وكلها مجتمعة

زي مثلاً واحد يصير عنده التهاب ويطول

التئام تبعه أو repeated

infections

هاي علامات بدضه تدل على Diabetes

** ماهي الفروقات بين DM و diabetes insipidus ؟

PANCREATIC ENDOCRINE NEOPLASMS

● ***Pancreatic endocrine neoplasms,*** or **"islet cell tumors,"** are **Rare,** in comparison with tumors of the exocrine pancreas (80%),accounting for 2% of all pancreatic neoplasms only.

● Most common in **adults,** may be **single or multiple**, May be **benign, or malignant** metastasizing to LNs & liver.

● Many are **functional,** elaborating pancreatic hormones, but some are **nonfunctional.**

*

* function : يعني تُنتج pancreatic Hormones

*great majority is non-functioning ← Adrenal ② 75% functioning ← pituitary ① ** تذكر انه بـ

● Like any other endocrine neoplasms, it is difficult to predict the biologic behavior of a pancreatic endocrine neoplasm purely on the basis of **light microscopic criteria.**

* يعني إذا أعطانا Section وكالنا هاد tumor : pancreas أوع. function هو إذا أحد يقدر ما biological behavior يعني صعب أحد

▶ **Generally, tumors less than 2 cm in size,** tend to behave in an indolent (very slowly growing) manner (but there are significant exceptions). ← بس عنا استثناءات عادة يكون

▶ **90% of insulinomas** (the most common subtype of pancreatic endocrine neoplasms)	**other** (Insulinoma غير)
are benign	▶ while up to **90% of other** functioning & nonfunctioning pancreatic endocrine neoplasms tend to be malignant

tumor which produce insulin

Insulinomas (β -cell tumors)

of pancreatic Are the **most common** endocrine neoplasms, resulting in a characteristic clinical triad of:

(1) **Attacks of hypoglycemia,** occur with blood serum glucose levels below 50 mg/dL;

(2) **Attacks** consist principally of CNS manifestations as confusion, stupor, & loss of consciousness; &

(3) The **attacks are precipitated by fasting or exercise** & are promptly (rapidly) **relieved** by feeding or parenteral administration of glucose

*

*

*

Morphology of insulinomas (F 8.26)

 # grossly :

Most are found **within the pancreas & **90%** are **benign**.

Most are **solitary lesions although multiple tumors or tumors ectopic to the pancreas may be encountered.

Solitary tumors are usually **small (often <2 cm in Ø) & are **Encapsulated**, pale to red-brown nodules within pancreas.

Bona fide **carcinomas making up only about **10%** of cases, are diagnosed on the basis of **metastases.**

* يعني سرطان حقيقي لـ Insulinoma هون ما بنحكي bona fide *

* Metastesis وتشخيص يعتمد على وجود Malignant لأنها insulinoma

#H, islet tumor / liver نوت على صورة 8.26 & اضابت بنحكي وخاصة إلى Insulinoma بدين بنوخد section وعدنا انه

benign insulinomas **look remarkably like giant islets, كعلاقة

with preservation of the regular cords of monotonous cells & their orientation to the vasculature (F20-34A).

****Insulin can be localized in the tumor cells** by immunocytochemistry (F20-34B). ** حتى تعرفانه insulinoma ولاشي تاني لازم تعمل

Even the **malignant insulinomas may not present much evidence of anaplasia & some may be deceptively encapsulated!!! * يعني حتى لوكانت Malignant ← insulinoma وتنتقل إلى أماكن أخرى بالجسم وخاصة بالكبد نشوف انه المظهر مالها ما يبين عليه كلشي إلا anaplasia وقسم من خلاياها يكون deseptively encapsulated

* extend to ← tumor وهذا capsule يكون كاذب لأنه عادة هذا

* adjecent tissues

** ملخص: بس بنحكي عنه Malignant ما يصير Metastesis

While as many as 80% of insulinomas may show excessive insulin secretion, **hypoglycemia is mild in all, but 20%.

* يعني المرض موجود بس الاعراض تبعته مختلفة كيف؟!

* يعني المفروض ← Excessive insulin secretion عندهم 80%

* Hypoglycemia تشوي ما دام تكون كميات كبيرة من Insulin

Mild أكثرهم يكون

(يعني خمسهم) Sever Hypoglycemia يكون عندهم ولكن بس 20%

وتفريق بين Malignant و benign صعب جداً وجود Metastesis هو يلي بعطيك Complete prove that this is Malignant

The critical laboratory findings in insulinomas are **high circulating levels of **insulin** & a high insulin-to-glucose ratio.

↓ ↓ glucose + عندهم عالي insulin

Surgical removal of the tumor is **curative. إذا شلت الورم جراحياً هذا يؤدي إلى شفاء كامل للحالة

Remember: Besides insulinomas, there are many other causes of **hypoglycemia, including

(1) *self-injection* of insulin, مفتعلة

(2) *diffuse liver disease*, &

(3) secretion of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) by some *fibrosarcomas*

* هل سبب في Hypoglycemia هو insulinoma وبس ؟!
كلا ، عنا حالات مالها علاقة بـ tumor

و بصير فيها Hypo--

نوتس على الصورة 20-34 :

* هاد section يلي أخذنا من صورة سابقة يلي كانت gross وبذلك

* حلفنا انه insulinoma

pleomorphism اختلاف بالشكل من قليلة درجة وفيها كبير حد إلى متشابهة خلايا يعني : monotonous

* هاي الصورة (A) طبيعية
نحدد شنوع نوع ال
endocrine pencreas tumor هل هو؟

- insulinoma, vipoma, Gastrinoma

عشان نعرف النوع لازم نعمل

↳ immunohistochemical

ونشوف الورم كمين راح يطلع positive

↓

يعني لأي هرمون

Gastrinomas

● Gastrinomas, with marked hypersecretion of gastrin may arise in the pancreas, peripancreatic region, or the wall of the duodenum (so-called **"gastrinoma triangle"**).

● **Over 50% of gastrin-producing tumors** are locally invasive or have already **metastasized** at the time of diagnosis.

Liver وخاصة cat the time of diagnosis

● In approximately **25% of patients**, gastrinomas (frequently **multifocal**) arise in conjunction with other endocrine tumors, thus conforming to the **MEN-1 syndrome**.

* ربع حالات gastrinoma تشكل تكملة إلى MEN Syndrome بينما ثلث أرباع الحالات الأخرى يعني ٧٥٪ تكون لوحدها

● **Sporadic** gastrinomas are usually **single.** As with insulin-secreting tumors of the pancreas, gastrin producing tumors are histologically bland & rarely exhibit marked anaplasia.

* واضح المعالم البسيط/سهل تميزه ما بعطيك فكرة انه immune أو حتى H/E بـ Histo المنظر تبع
Stain stain

* ٦ : أكثر واحد علامة ② / ① extensive Local invasion؟ malignant أو benign
Spread by blood to other organs

● **Zollinger & Ellison** first called attention to the association of 1- pancreatic islet cell lesions with 2- hypersecretion of gastric acid & 3- severe peptic ulceration, which are present in up to 95% of patients (Zollinger-Ellison syndrome), in which

* ثنين أطباء ألمان نبهوا إلى وجود حالة سموها 2 + 1 : بكون فيها
Duodenum + Stomach
Jejunum
عادة
قاصية (sever peptic ulcer)
نتيجة 2
3 بنتج عنها

▶ **Hypergastrinemia** from a pancreatic or duodenal tumor stimulates extreme gastric acid secretion, which causes

▶ ***Peptic ulceration***. The duodenal & gastric ulcers are often to usual modalities of therapy; ulcers

▶ ***intractable*** & ***Multiple*** may also occur in

* حكينا انه Peptic Ulcer غالباً وأكثر الأحيان تكون Single بس بهاي تكون Syndrome
2. ٨ : intractable / Multiple يمكن علاجها بالوسائل طبيعية العلاج

▶ ***Unusual locations such as the jejunum,*** (when intractable jejunal ulcers are found, Zollinger-Ellison syndrome should

be considered),

* بالناظور بالأشعة بالعملية بشاف طبيب قرحة بـ Jejinum أول شي *

* لحاله Jejinum ← Ulcer فوجود Syndrome بيجيبا عباله هو هاي.

* بدون عملية سابقة يثير الشك بهذا syndrome

▶ More than 50% of the patients have **diarrhea in 30%;** it is the presenting symptom.

*

*

Other Rare Pancreatic Endocrine Neoplasms

● ***α -Cell tumors (glucagonomas)*** are associated with

① ** ↑ serum glucagon & a syndrome consisting of **mild diabetes mellitus,**

②**a characteristic **skin rash** *(necrolytic migratory erythema),* &

③**anemia.**

They occur most frequently in peri- & postmenopausal women (حوالين وما بعد menopause) & are **characterized by extremely high plasma glucagon levels**.

*

● ***δ -Cell tumors (somatostatinomas)*** are associated with DM, cholelithiasis, steatorrhea, & hypochlorhydria. They are exceedingly difficult to localize preoperatively. → Decrease HCl in stomach

☼ **High plasma somatostatin levels are diagnostic**.

● ***VIPoma*** **= Vasoactive Intestinal peptide (VIP) producing tumor** is an endocrine T that induces the characteristic syndrome *(watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria, socalled WDHA syndrome)*, caused **by release of** vasoactive intestinal peptide **(VIP)** from the T.

Some of these T are locally invasive & metastatic.

benign ← insulinoma ~ ٪90

Malignant ← other ~ ٪90