Integration of metabolism

دمج التمثيل الغذائي

التكيف الأيضي

Metabolic Adaptation

Fed State

Blood glucose ~ 6 mM. Liver and muscle make glycogen. Liver uses amino acids and fatty acids. Triaclyglycerols stored in adipose cells.

الجلوكوز في الدم ~ 6 ملم الكبد والعضلات جعل الجليكوجين. الكبد يستخدم الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية. Triaclyglycerols المخزنة في الخلايا الدهنية.

6 -12 hrs

Blood glucose ~ 4.5 mM. Liver uses muscle amino acids to make and export glucose. Triacylglycerols split and the glycerol is used by the liver to make glucose. Fatty acids used by liver and muscle.

جلوكوز الدم ~ 4.5 مليمول. يستخدم الكبد الأحماض الأمينية العضلية لصنع وتصدير الجلوكوز. تنقسم الدهون الثلاثية ويستخدم الكبد الجلسرين لصنع الجلوكوز. الأحماض الدهنية المستخدمة من قبل الكبد والعضلات.

1-3 days

Carbohydrate reserves depleted. Muscle rapidly degraded to amino acids. Triacylglycerols used.

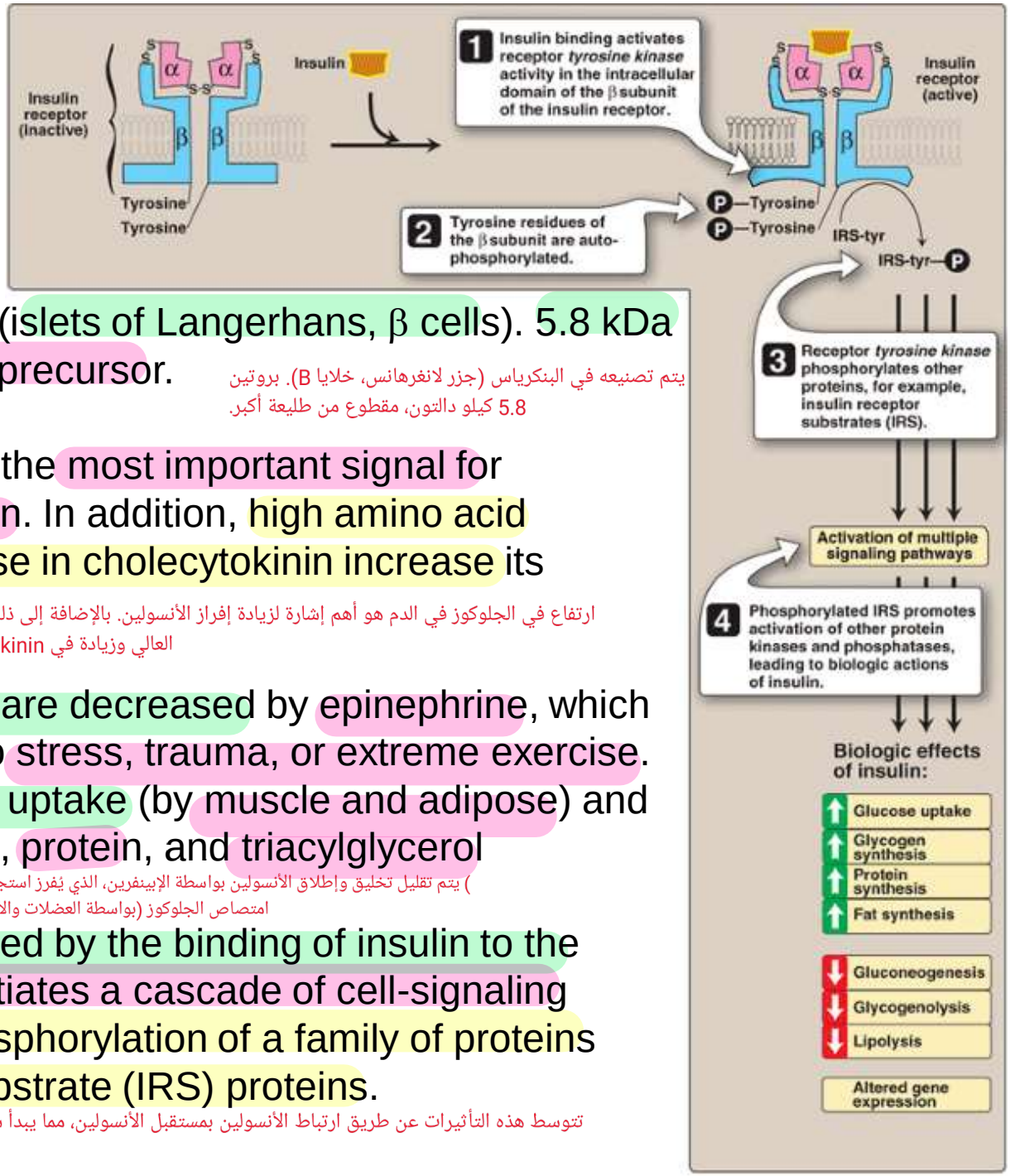
استُنفدت احتياطيات الكربوهيدرات. تتحلل العضلات بسرعة إلى أحماض أمينية. استُخدمت الدهون الثلاثية.

3 days Starvation

Liver makes ketone bodies (Citric acid cycle slows). The switch to ketone body production is coordinated with a decrease in the rate of protein degradation in muscle.

يُنتج الكبد أجسامًا كيتونية (تتباطأ دورة حمض الستريك). يتناسق التحول إلى إنتاج الأجسام الكيتونية مع انخفاض في معدل تحلل البروتين في العضلات.

Insulin



- Synthesized in pancreas (islets of Langerhans, β cells). 5.8 kDa protein, cut from a larger precursor.

يتم تصنيعه في البنكرياس (جزر لانغرهانس، خلايا B). بروتين 5.8 كيلو دالتون، مقطوع من طليعة أكبر.

- A rise in blood glucose is the most important signal for increased insulin secretion. In addition, high amino acid concentration and increase in cholecytokinin increase its secretion

ارتفاع في الجلوكوز في الدم هو أهم إشارة لزيادة إفراز الأنسولين. بالإضافة إلى ذلك، تركيز الحمض الأميني العالي وزيادة في Cholecytokinin زيادة إفرازه

- Its synthesis and release are decreased by epinephrine, which is secreted in response to stress, trauma, or extreme exercise. Insulin increases glucose uptake (by muscle and adipose) and the synthesis of glycogen, protein, and triacylglycerol

يتم تقليل تخليق وإطلاق الأنسولين بواسطة الإبينفرين، الذي يُفرز استجابةً للإجهاد أو الصدمة أو التمارين الرياضية الشاقة. يزيد الأنسولين من امتصاص الجلوكوز (بواسطة العضلات والأنسجة الدهنية) وتخليق الجليكوجين والبروتين وثلاثي أسيل الجلسرين)

- These actions are mediated by the binding of insulin to the insulin receptor, which initiates a cascade of cell-signaling responses, including phosphorylation of a family of proteins called insulin receptor substrate (IRS) proteins.

تتوسط هذه التأثيرات عن طريق ارتباط الأنسولين بمستقبل الأنسولين، مما يبدأ سلسلة من استجابات إشارات الخلية، بما في ذلك فسفرة عائلة من البروتينات تسمى بروتينات ركيزة مستقبل الأنسولين (IRS).

Glucagon

الجلوكاجون هو هرمون ببتيدي تفرزه خلايا ألفا في جزر لانغرهانس البنكرياسية. يعمل الجلوكاجون، إلى جانب الأدرينالين والكورتيزول وهرمون النمو (الهرمونات المضادة للتنظيم)، على معارضة العديد من وظائف الأنسولين.

- Glucagon is a polypeptide hormone secreted by the α cells of the pancreatic islets. Glucagon, along with epinephrine, cortisol, and growth hormone (the "counter-regulatory hormones"), opposes many of the actions of insulin.

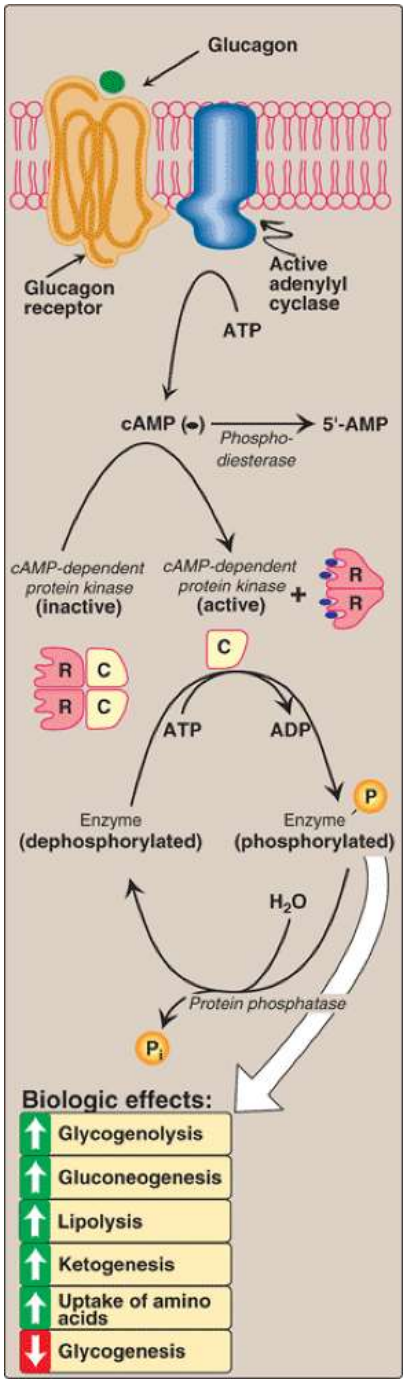
يعمل الجلوكاجون على الحفاظ على مستوى الجلوكوز في الدم خلال فترات نقص السكر المحتمل. يزيد الجلوكاجون من تحلل الجليكوجين، وتكوين الجلوكوز، وتحلل الدهون، وتكوين الكيتونات، وامتصاص الأحماض الأمينية.

- Glucagon acts to maintain blood glucose during periods of potential hypoglycemia. Glucagon increases glycogenolysis, gluconeogenesis, lipolysis, ketogenesis, and uptake of amino acids.
- Glucagon secretion is stimulated by low blood glucose, amino acids, and epinephrine. Its secretion is inhibited by elevated blood glucose and by insulin.

يُحفز إفراز الجلوكاجون بانخفاض مستوى الجلوكوز في الدم، والأحماض الأمينية، والإبينفرين. ويُثبط إفرازه بارتفاع مستوى الجلوكوز في الدم وبالأنسولين.

يرتبط الجلوكاجون بمستقبلات عالية الألفة في الخلايا. الهدف الرئيسي هو الكبد والأنسجة الدهنية.

- Glucagon binds to high-affinity receptors of hepatocytes. Primary target liver and adipose tissue.



Hypoglycemia

يتميز نقص سكر الدم بما يلي:

- Hypoglycemia is characterized by:
  - Central nervous system symptoms, including confusion, aberrant behavior, or coma
  - A simultaneous blood glucose level equal to or less than 40 mg/dl
  - Resolution of these symptoms within minutes following the administration of glucose.

أعراض الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الارتباك، والسلوك الشاذ، أو غيبوبة

مستوى جلوكوز الدم المتزامن يساوي أو يقل عن 40 ملغم/ديسيلتر

زوال هذه الأعراض في غضون دقائق بعد إعطاء الجلوكوز.

- Hypoglycemia most commonly occurs in patients receiving insulin treatment with tight control.

يحدث نقص سكر الدم بشكل شائع لدى المرضى الذين يتلقون علاج الأنسولين مع تحكم دقيق.

- The consumption and subsequent metabolism of **ethanol** inhibits gluconeogenesis, leading to hypoglycemia in individuals with depleted stores of liver glycogen. Alcohol consumption can also increase the risk for hypoglycemia in patients using insulin.

يثبط استهلاك الإيثانول واستقلابه اللاحق عملية استحداث الجلوكوز، مما يؤدي إلى نقص سكر الدم لدى الأفراد الذين يعانون من نقص مخزون الجليكوجين في الكبد. يمكن أن يزيد استهلاك الكحول أيضًا من خطر نقص سكر الدم لدى المرضى الذين يستخدمون الأنسولين.

Epinephrine

الكاتيكولامين، عند إطلاقه من النهايات العصبية قبل المشبكية، يعمل كناقل عصبي.

- Catecholamine, When released from presynaptic nerve endings, serves as neurotransmitter.

- When released from adrenal medulla, acts as hormone. Signals glucose limitation.

عند إطلاقه من لب الكظر، يعمل كهرمون. يشير إلى محدودية الجلوكوز.

الأهداف الرئيسية: العضلات والأنسجة الدهنية.

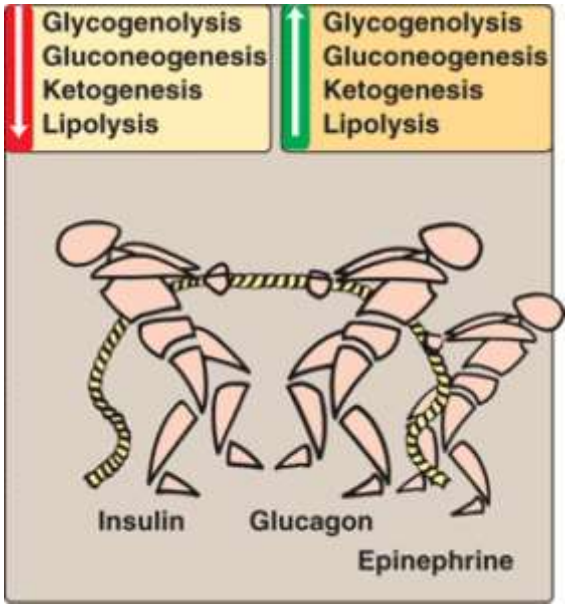
- Main targets muscle and adipose tissue.

- Inhibits insulin secretion and stimulates glucagon secretion.

يثبط إفراز الأنسولين ويحفز إفراز الجلوكاجون.

- Part of “flight or fight” response.

جزء من استجابة "الكر والفر".



Major hormones controlling fuel metabolism in mammals

Insulin	**Glucagon**	**Epinephrine**
stimulates		
glucose uptake	**cAMP**	**cAMP**
glycolysis	**glycogenolysis**	**triacylglycerol hydrolysis**
glycogenesis	**gluconeogenesis**	**glycogenolysis**
triacylglycerol synthesis	**triacylglycerol hydrolysis**	
protein, DNA, RNA synthesis		
Inhibits		
Gluconeogenesis	glycogenesis	glycogenesis
lipolysis	glycolysis	
protein degradation		

Enzymatic changes in the fed state

في حالة التغذية، تكون معظم الإنزيمات المنظمة بالتعديل التساهمي في صورتها غير المفسفرة ونشطة (باستثناء: فوسفوريلاز الجليكوجين، وفركتوز 2،6-ثنائي فوسفاتاز-2، وليباز الأنسجة الدهنية الحساس للهرمونات، والتي تكون غير نشطة في حالتها غير المفسفرة).

- Availability of the substrate (توافر الركيزة)
- Allosteric effect (التأثير التآزري)
  - For example, glycolysis in liver is stimulated after meal by elevation in fructose 2,6-bisphosphate which is an allosteric activator of phosphofructokinase-1

على سبيل المثال، يتم تحفيز تحلل الجلوكوز في الكبد بعد تناول الطعام عن طريق ارتفاع مستوى فركتوز 2،6-ثنائي الفوسفات، وهو منشط تآزري لفوسفوفروكتوكيناز-1

- Regulation of enzymes by covalent modification (تنظيم الإنزيمات عن طريق التعديل التساهمي)
  - In the fed state, most of the enzymes regulated by covalent modification are in the dephosphorylated form and are active (exceptions: are glycogen phosphorylase, fructose 2,6-bisphosphatase-2, and hormone-sensitive lipase of adipose tissue, which are inactive in their dephosphorylated state).
- Induction and repression of enzyme synthesis (تحفيز وتثبيط تخليق الإنزيم)
  - For example, in the fed state, elevated insulin levels result in an increase in the synthesis of key enzymes involved in anabolic metabolism

على سبيل المثال، في حالة التغذية، تؤدي مستويات الأنسولين المرتفعة إلى زيادة في تخليق الإنزيمات الرئيسية المشاركة في عملية التمثيل الغذائي البنائي

In fed state

- After ingestion of the meal, absorptive state took 2-4 hr where an increase in glucose, amino acids and TAG in blood is observed

بعد تناول الوجبة، تستغرق حالة الامتصاص من ٢ إلى ٤ ساعات حيث يُلاحظ ارتفاع في مستوى الجلوكوز والأحماض الأمينية والدهون الثلاثية في الدم

- As a response pancreas will increase the secretion of insulin and drop the release of glucagon by islets of langerhans

كرد فعل، يزيد البنكرياس من إفراز الأنسولين ويقلل من إفراز الجلوكاجون من جزر لانغرهانس

- During the absorptive state, all tissues use glucose as a feul

خلال حالة الامتصاص، تستخدم جميع الأنسجة الجلوكوز كوقود

In fed state

- In liver:
  - It starts glycogenesis to replinish glycogen store.
  - Replaces any needed hepatic proteins
  - Increase TAG synthesis, which are packaged as very low density glycoprotein (VLDL) and exporeted to the perepheral tissue

يبدأ عملية تكوين الجليكوجين لتجديد مخزون الجليكوجين.
يستبدل أي بروتينات كبدية مطلوبة

يزيد من تخليق الدهون الثلاثية، والتي يتم تعبئتها كبروتين سكري منخفض الكثافة جدًا (VLDL) وتصديرها إلى الأنسجة الطرفية

في العضلات الهيكلية في حالة الراحة

- In resting skeletal muscles
  - Increase protein synthesis to replace protein degraded since the previous meal

زيادة تخليق البروتين لاستبدال البروتين المتحلل منذ الوجبة السابقة

- In adipose tissue
  - Increase the TAG synthesis and storage

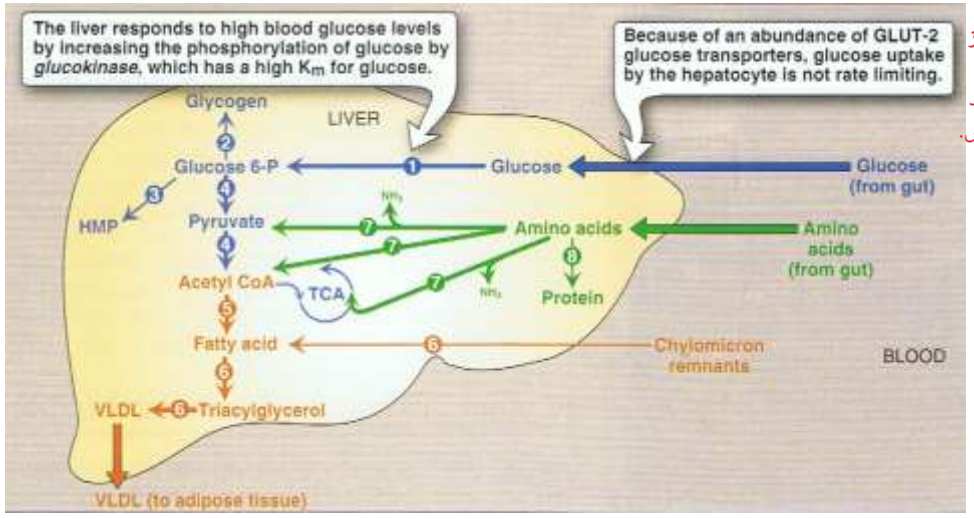
زيادة تخليق وتخزين الدهون الثلاثية

- In brain
  - It uses glucose extensively as feul

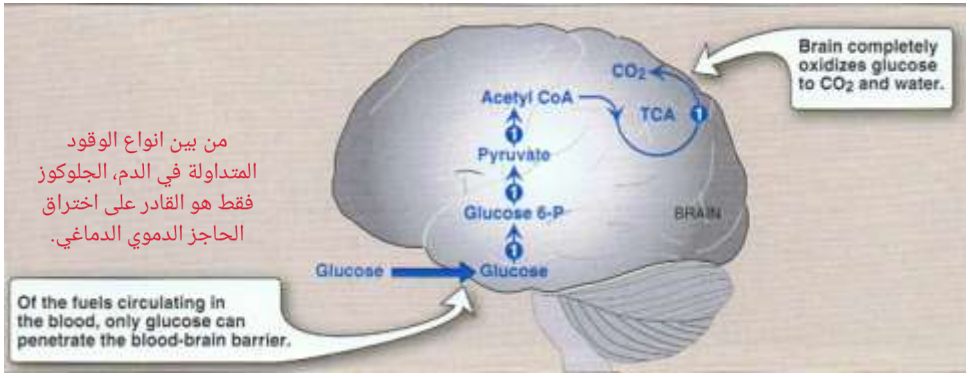
يستخدم الكبد الجلوكوز على نطاق واسع كوقود

In fed state

يستجيب الكبد لارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم عن طريق زيادة فسفرة الجلوكوز بواسطة إنزيم جلوكوكيناز، الذي يتميز بقيمة Km عالية للجلوكوز. جلوكوجين

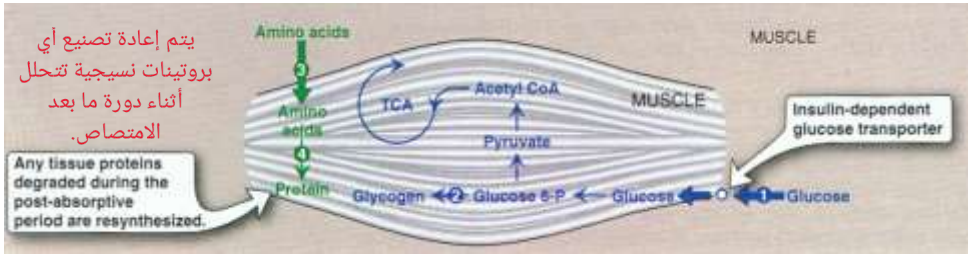


بسبب وفرة ناقلات الجلوكوز GLUT-2، لا يُعد امتصاص الجلوكوز بواسطة خلايا الكبد عاملاً محدداً لمعدل الامتصاص.

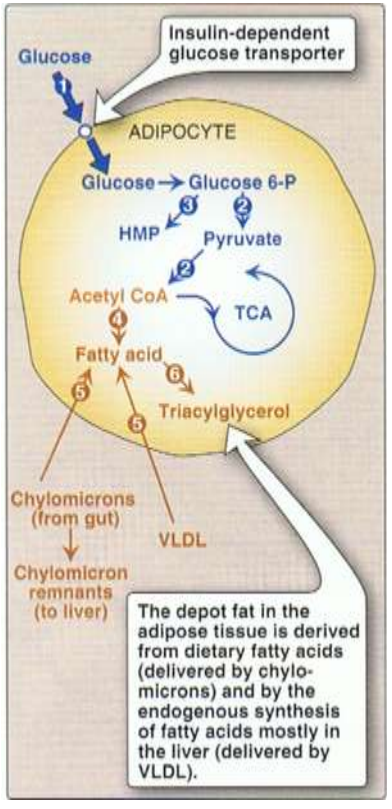


من بين انواع الوقود المتداولة في الدم، الجلوكوز فقط هو القادر على اختراق الحاجز الدموي الدماغي.

يوحد الدماغ الجلوكوز بالكامل إلى ثاني أكسيد الكربون والماء.



يتم إعادة تصنيع أي بروتينات نسيجية تتحلل أثناء دورة ما بعد الامتصاص.



يستمد الدهون المحرره في النسيج الدهني من الاحماض الدهنيه الغذائية (التي تنقلها الكيلوميكرونات) ومن التخليق الداخلي للأحماض الدهنية، وخاصة في الكبد (التي تنقلها البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدًا).

In fast state (starvation)

- Decrease in blood glucose, aa, and TAG levels leading to decrease in insulin secretion and increase in glucagon and epinephrine release

انخفاض في مستويات الجلوكوز في الدم، والأحماض الأمينية، والدهون الثلاثية مما يؤدي إلى انخفاض إفراز الأنسولين وزيادة إفراز الجلوكاجون والإبينفرين

بالنسبة للكبد والأنسجة الدهنية والعضلات الهيكلية والدماغ، هناك أولويتان:

- For the liver, adipose, skeletal muscles, and brain, their are two priorities:
  - Need to maintain adequate plasma level of glucose to sustain energy metabolism of the brain and other glucose-requiring tissues

الحاجة إلى الحفاظ على مستوى كافٍ من الجلوكوز في البلازما لدعم استقلاب الطاقة في الدماغ والأنسجة الأخرى التي تتطلب الجلوكوز

  - Need to mobilize fatty acids from adipose tissue and ketone bodies from liver to to supply energy to the other tissues

الحاجة إلى تعبئة الأحماض الدهنية من الأنسجة الدهنية والأجسام الكيتونية من الكبد لتوفير الطاقة للأنسجة الأخرى

In fast state (starvation)

- In liver, this is accomplished by:
  - Glycogenolysis
  - Initiate gluconeogenesis using both increased fatty acid oxidation as source energy and supply acetyl coA for synthesis of ketone bodies

في الكبد، يتم ذلك عن طريق:
تحلل الجليكوجين
بدء استحداث الجلوكوز باستخدام كل من زيادة أكسدة الأحماض الدهنية كمصدر للطاقة وتوفير أسيتيل cOA لتخليق الأجسام الكيتونية

- Adipose tissues: will degrade stored TAG to fatty acids and glycerol that move to the liver

الأنسجة الدهنية: ستقوم بتحليل الدهون الثلاثية المخزنة إلى أحماض دهنية وجلسرين ينتقلان إلى الكبد

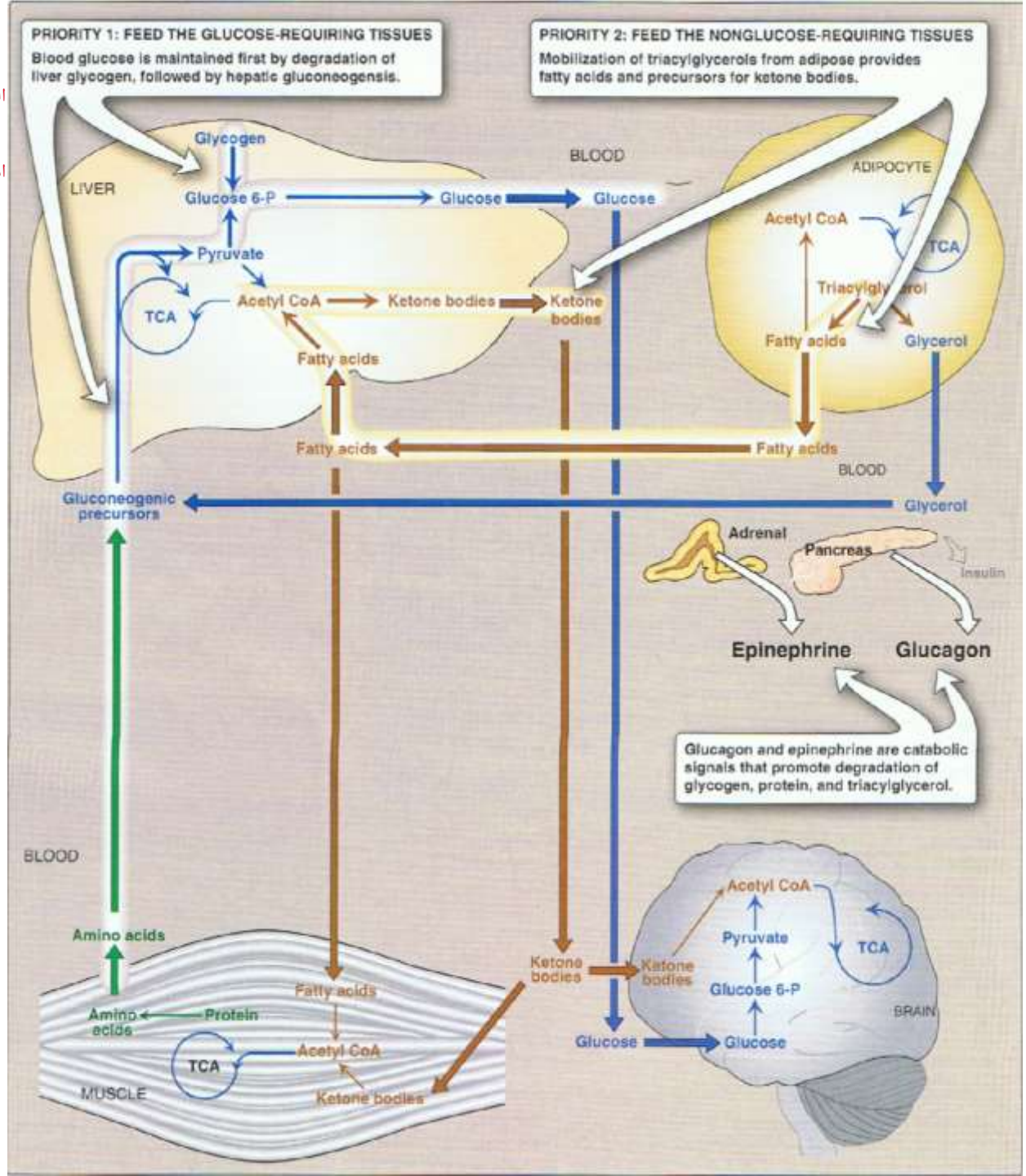
- Muscles:
  - start using fatty acids and ketone bodies as feul
  - Muscle proteins are degraded to supply amino acids for the liver to use in gluconeogenesis

تبدأ في استخدام الأحماض الدهنية والأجسام الكيتونية كوقود
يتم تحليل بروتينات العضلات لتوفير الأحماض الأمينية للكبد لاستخدامها في استحداث الجلوكوز

- Brain can use glucose (short fasting) and ketone bodies (long fasting) as feul

يمكن للدماغ استخدام الجلوكوز (صيام قصير) والأجسام الكيتونية (صيام طويل) كوقود

الأولوية 1: تغذية الأنسجة التي تتطلب الجلوكوز. يتم الحفاظ على الجلوكوز الحيوي أولاً عن طريق تحلل الجليكوجين الكبدي، يليه استحداث الجلوكوز في الكبد.



الأولوية 2: تغذية الأنسجة التي لا تتطلب الجلوكوز. يوفر تحريك الدهون الثلاثية من الأنسجة الدهنية الأحماض الدهنية وسلائف أجسام الكيتون.

الجلوكاجون والإبينفرين إشارات هدمة تعزز تحلل الجليكوجين والبروتين وثلاثي أسيل الجليسرول.

Diabetes mellitus (DM)

- A disease characterized by elevation of fasting blood glucose caused by relative or absolute deficiency of insulin

مرض يتميز بارتفاع نسبة الجلوكوز في الدم أثناء الصيام بسبب نقص نسبي أو مطلق في الأنسولين

- The leading cause of adult blindness, renal failure, heart attacks and strokes.

السبب الرئيسي للعمى لدى البالغين، والفشل الكلوي، والنوبات القلبية، والسكتات الدماغية.

- Can be of two types:
  - Type 1 DM: insulin dependent DM, usually during childhood, autoimmune, stimulated by environmental (viral) or genetic (low)
  - Type 2 DM: non insulin dependent DM, old people, genetic reasons mainly.

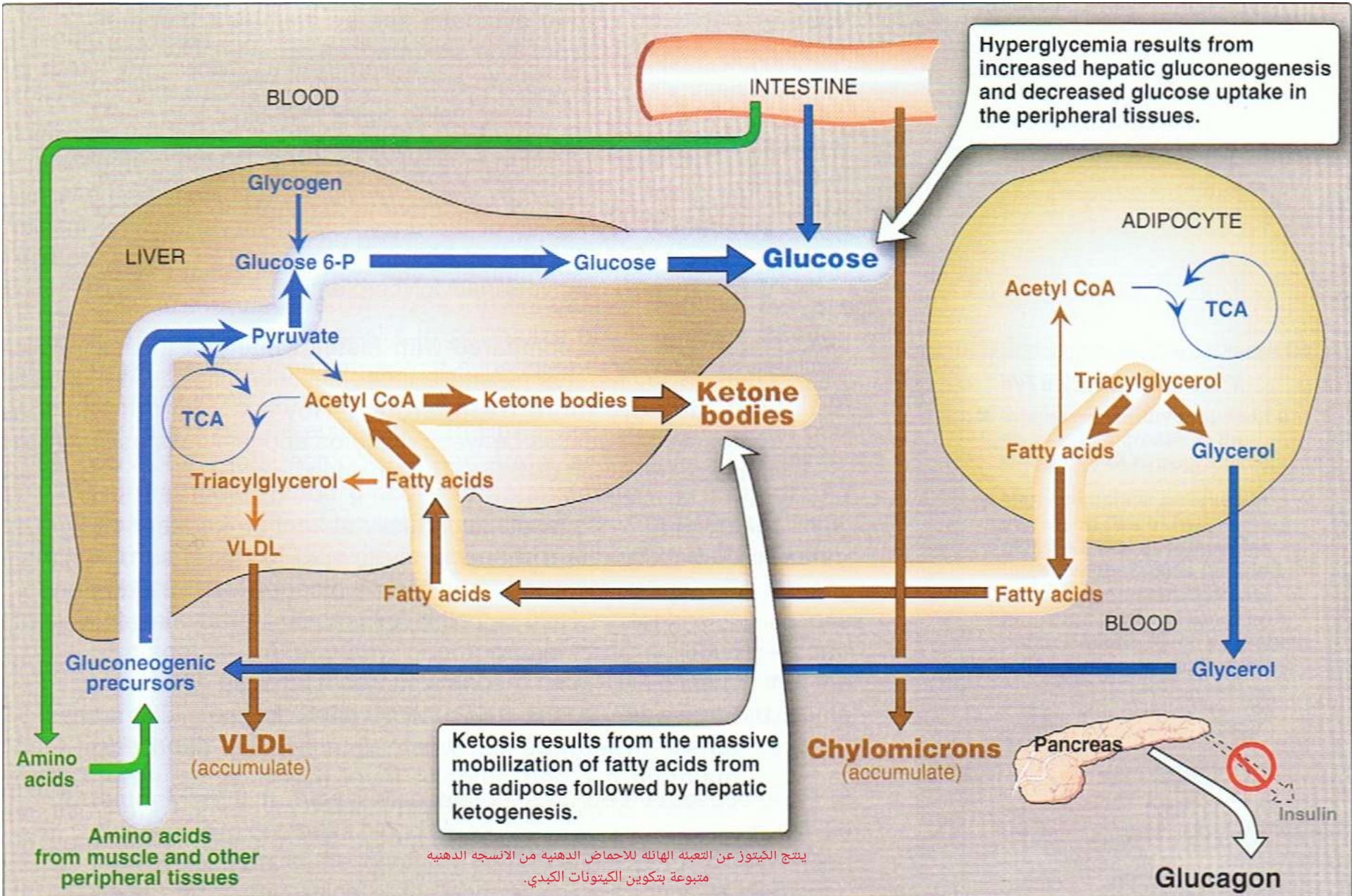
الطفولة، وهو مرض مناعي ذاتي، يحفزه عوامل بيئية (فيروسية) أو وراثية (انخفاض)

الأنسولين، كبار السن، أسباب وراثية بشكل رئيسي.

Type 1 diabetes mellitus (DM)

- Hyperglycemia and ketoacidosis ارتفاع سكر الدم والحماض الكيتوني
- Type 1 DM compared to fasting
  - Insulin level ↓
  - Blood glucose level ↑
  - Ketosis الكيتوزية
  - hypertriacylgycerolemia فرط ثلاثي أسيل الجلسرين في الدم

وانخفاض امتصاص الجلوكوز في الأنسجة الطرفية.



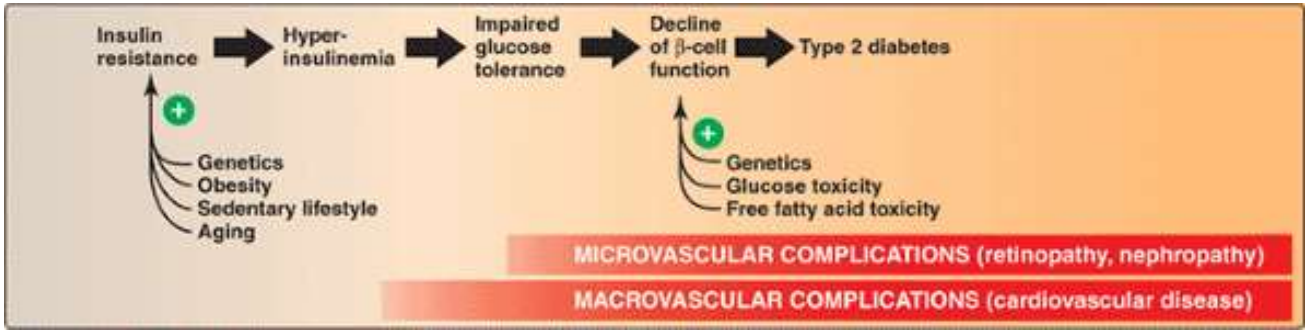
ينتج الكيتوز عن التعبئه الهائله للاحماض الدهنيه من الانسجه الدهنيه
متبوعة بتكوين الكيتونات الكبدي.

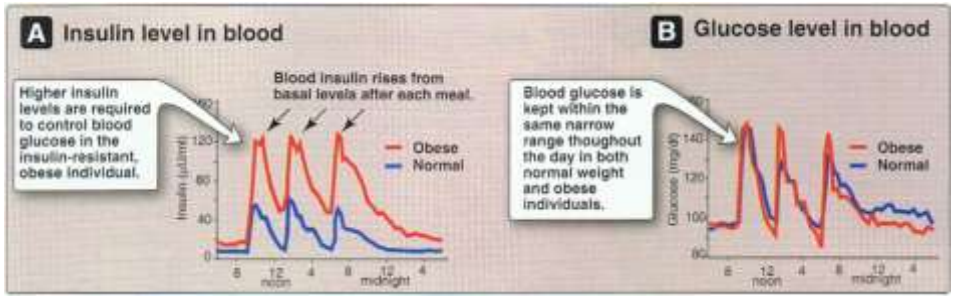
Type 2 diabetes mellitus (DM)

مقاومة الأنسولين وحدها لا تؤدي إلى الإصابة بداء السكري من النوع الثاني. ولكنه يتطور لدى الأفراد الذين يعانون من مقاومة الأنسولين والذين يُظهرون ضعفًا في وظيفة خلايا بيتا.

- Insulin resistance alone will not lead to Type 2 diabetes. But it develops in insulin-resistant individuals who show impaired β-cell function.

- Insulin resistance and subsequent risk for the development of Type 2 diabetes is commonly observed in the **elderly**, and in individuals who are **obese**, **physically inactive**, or in the 3–5% of **pregnant women** who develop gestational diabetes.





Type 2 diabetes mellitus (DM)