

# BIOCHEMISTRY

## VEIN BATCH

Lecture : 6

Done by : Mohammad  
Alomari



# Gluconeogenesis

Ahmed Salem, MD, MSc, PhD, FRCR

تفريغ : محمد العمري

**Carbohydrates metabolism II Aerobic  
metabolism**

1. Gluconeogenesis  
Synthesis of glucose from lactate, amino acids and glycerol
2. Krebs cycle
3. Electron transport and oxidative phosphorylation
4. Inhibitors of electron transport and oxidative phosphorylation

# Gluconeogenesis: Definition

- Metabolic process by which glucose is synthesised **from non-carbohydrate precursors**:  
ممكن نستنتج التعريف من الاسم.. حيث **genesis** و **neo = new**, **gluco = glucose** يعني تصنيع, أي عملية تصنيع **glucose** جديد من مواد ليست **carbohydrates**
  - Lactate
  - Glucogenic amino acids (major source of glucose after glycogen is depleted)
  - Glycerol (part of TAG)
  - Odd chain fatty acids (rare); Propionyl coA (minor source)

# Physiological importance

أهمية الـ gluconeogenesis تتجلى بأنه يساعد على المحافظة على السكر في الدم, في ظروف زي الصوم الطويل مثلا (أو الجوع الشديد يعني)

- Maintains blood glucose level especially in starvation
  - Brain has a **minimum obligatory requirement of 120g glucose/ day** → provided in case of starvation via gluconeogenesis
    - Appx 60% of total CHO intake by body is metabolized by brain (60% من الـ carbohydrates عملية الـ metabolism إليها بتصير بالدماغ)
  - **Glucose main source of energy for anaerobic tissues** (RBCs, muscles during exercise)

الآن الدماغ عنا بحتاج يوميا ما مقداره 120g glucose, والطريقة اللي بحصل عليهم خلال الـ starvation (الجوع الشديد) هي عملية الـ gluconeogenesis

- Control of acid-base balance
  - Production of lactate in excess to clearance → metabolic acidosis
  - Re-synthesis of glucose from lactate is a major route for lactate disposal, acid-base balance هي المحافظة عالـ acid-base balance, وهاض الاشئ بصير لما تركيز الـ lactate يرتفع لدرجة تهدد بحدوث acidosis, ف ببلش الجسم يحول الـ lactate هاض لـ glucose عن طريق الـ gluconeogenesis

- Glucose required in adipose tissue as a **precursor of glycerol**

- Glucose is **precursor of milk sugar lactose** in mammary gland

(الـ lactose اللي هو سكر الحليب في النساء المرضعات)

- Glucose is needed to maintain the intermediates of the TCA

(TCA = Krebs cycle)

# Important facts about gluconeogenesis

- **Sites of occurrence:** partially in mitochondria and partially in cytosol of liver (85-90%) & kidney cortex

جزء منه بصير بالmitochondria وجزء بالcytoplasm, والأغلبية العظمى منه بتصير بالliver, والسبب إنه في enzyme معين موجود بكثرة في الliver واللي يعتبر أحد الenzymes الأساسية للgluconeogenesis

- Conditions characterised by active gluconeogenesis:

- Prolonged fasting/ starvation → starts 6-8 h after last meal and fully active 12-18 (after depletion of liver glycogen) - ببلىش يصير بعد 6-8 ساعات من آخر وجبة, وبوصل لنشاطه الكامل بعد 12-18 ساعة (اللي هو الوقت اللي بكون انتهى فيه مخزون الglycogen بالجسم)
- Cushing's syndrome (high cortisol level) - ومن الحالات اللي بزيد فيها الgluconeogenesis هي ارتفاع الcortisol
- Cortisone and ACTH therapy - بالدم, إن كان بسبب جرعات زائدة منه, أو بسبب Cushing's syndrome

\*Note: cortisone is the man-made version of cortisol

- To get rid of increased lactate (severe muscular exercise, lactate from RBCs)
- Unbalanced diet (low CHO, high fat) (في حالة تناول كميات قليلة من الcarbohydrates مقابل كميات كبيرة من الfats)

After an overnight fast, glycogenolysis and gluconeogenesis make approximately equal contributions to blood glucose. As glycogen reserves become increasingly depleted, gluconeogenesis becomes progressively more important

الآن لما الواحد يوكل وجبة بالليل ويروح ينام بعدها, بالساعات الأولى من النوم بكونوا الgluconeogenesis والglycogenolysis قاعدين بشتغلوا بشكل متساوي تقريبا, لكن بمجرد ما إنه الglucose ببلىش ينتهي بتظهر أهمية الgluconeogenesis بشكل واضح

# Gluconeogenic pathway

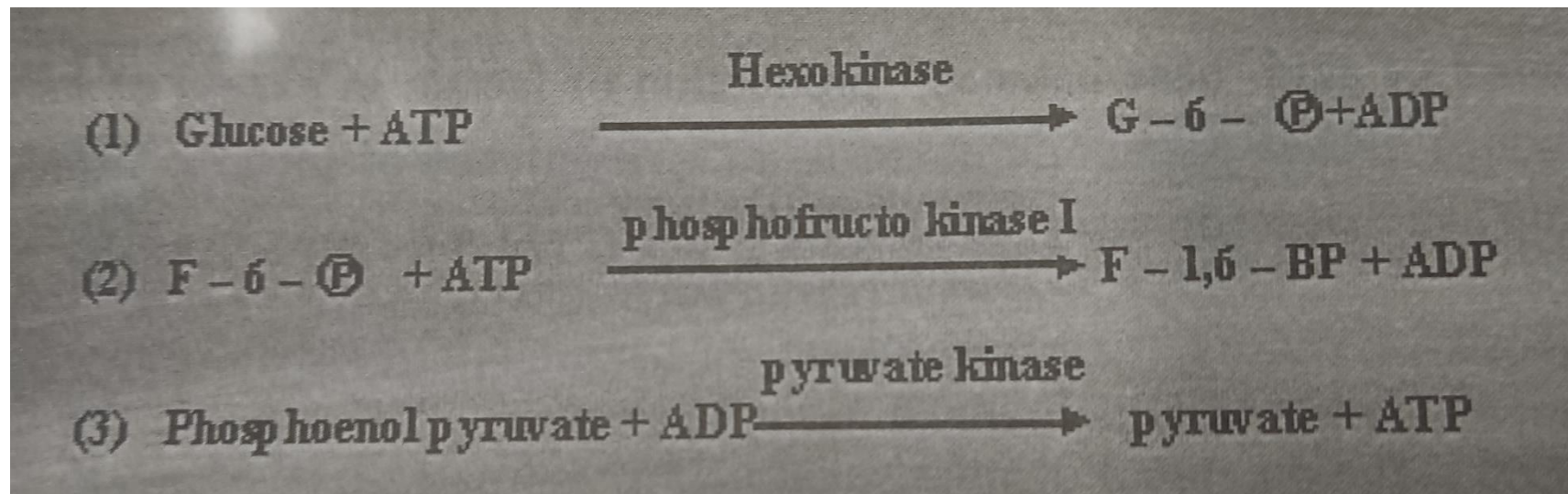
بشكل مختصر ممكن نقول إنه ال gluconeogenesis عكس ال glycolysis (اللي هو تكسير ال glucose)

- **Pretty much** the reversal of glycolysis (but not just reversal of glycolysis)

- Gluconeogenesis & glycolysis need to be reciprocally regulated (when glycolysis is active, gluconeogenesis is shut down)  
والنقطة اللي مهم نعرفها هي إنه العمليتين هضول ما بحدثوا بنفس الوقت أبدا , لما تكون وحدة قيد العمل الثانية بتكون متوقفة

- 3 irreversible reactions of glycolysis need to be overcome:

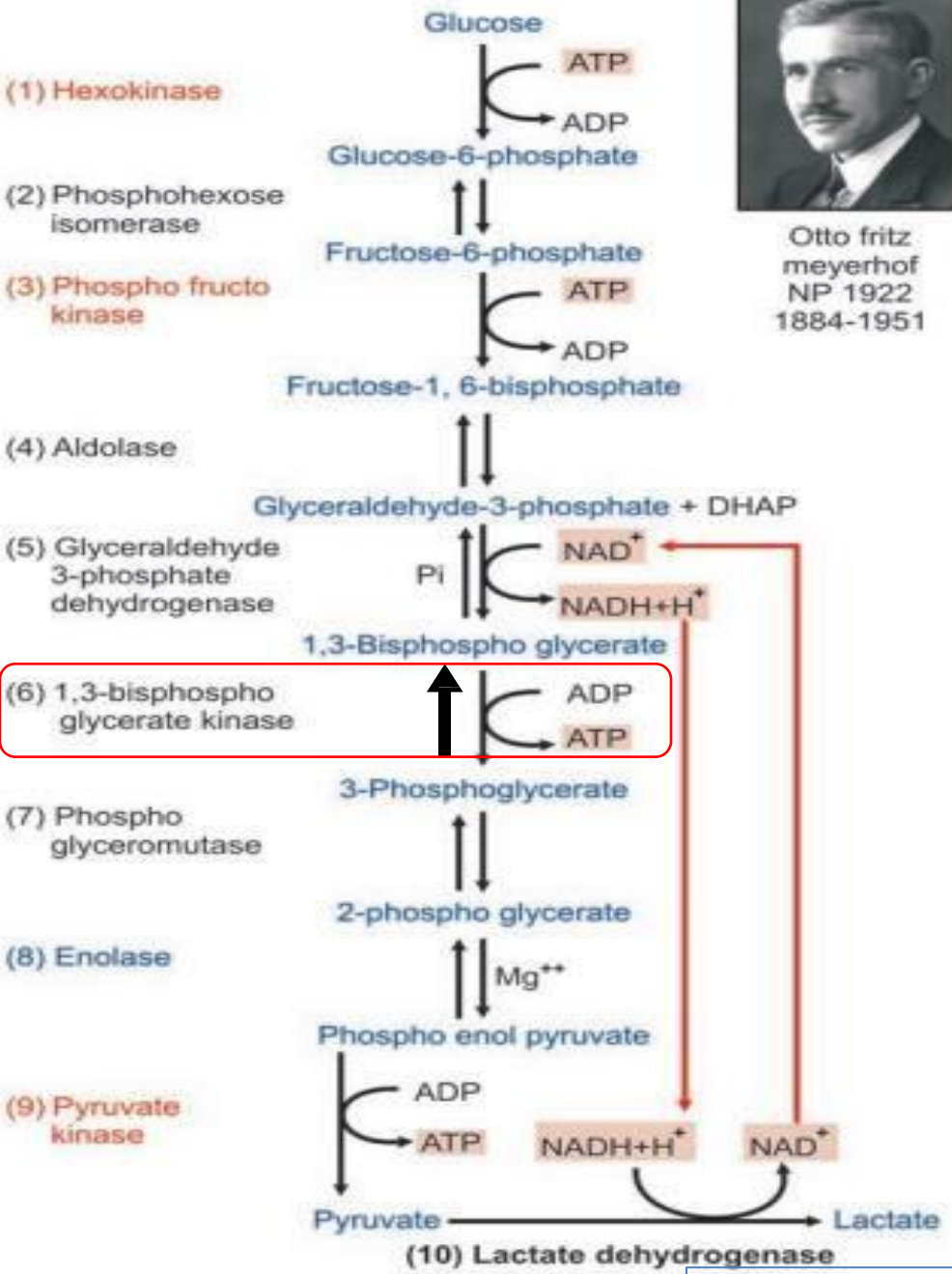
هسا زي ما أخذنا بال glycolysis إنه معظم العمليات فيه بتكون reversible , ف عشان نعكس ال glycolysis ونعمل gluconeogenesis المطلوب منا إنه نتعامل مع ال 3 irreversible reactions هضول :







Otto Fritz Meyerhof  
NP 1922  
1884-1951

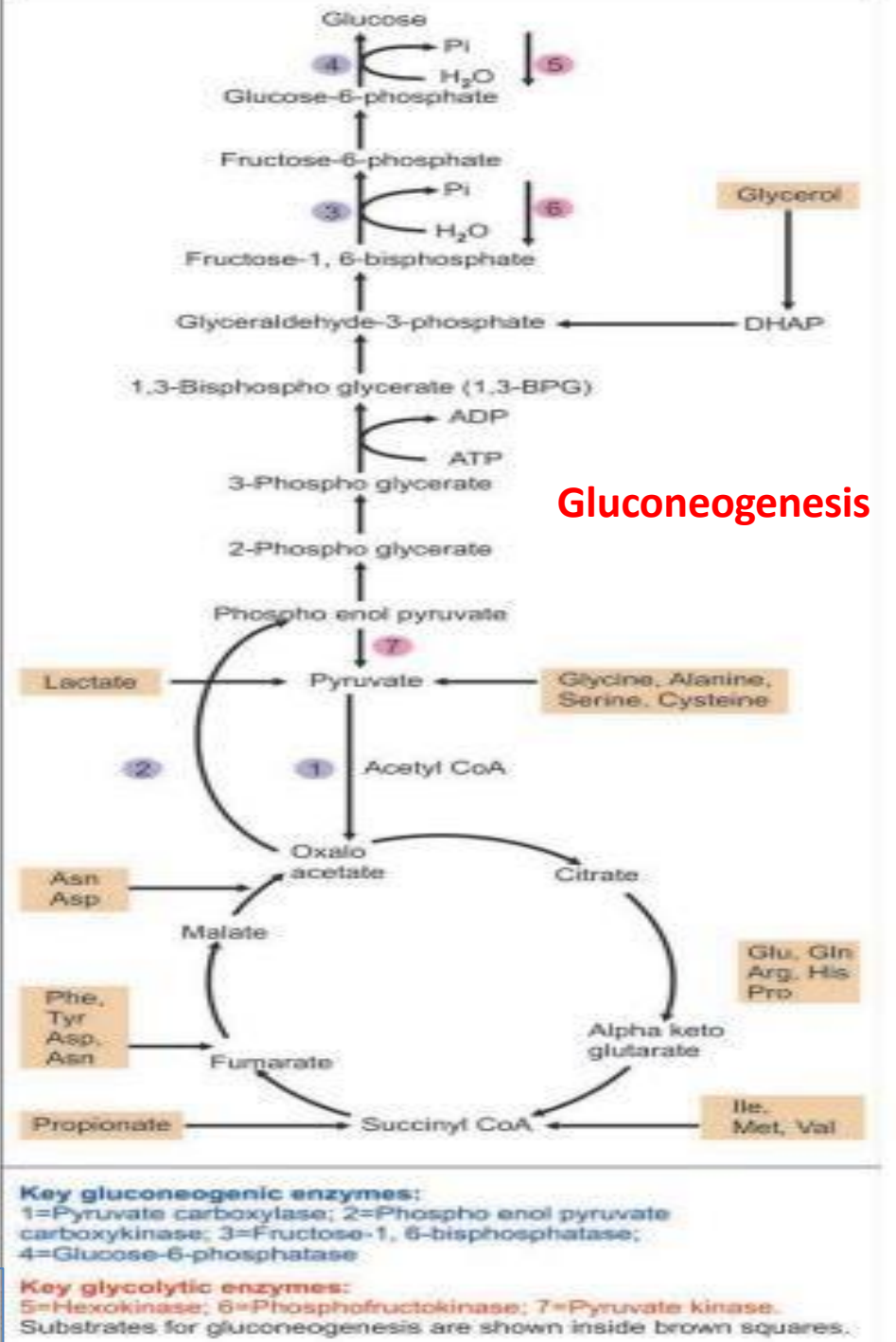


**Glycolysis**

الآن لو فرضنا إنه رح نبلش gluconeogenesis من عند ال pyruvate و رح نبلش بالعودة لل steps اللي قبل, ف في عنا ال steps رقم 1 و 3 و 9 اللي يكونوا irreversible, واللي في enzymes مخصصة لعكس كل واحد منهم,

\*\*لكن شغلة مهم ننتبه لها وهي موضوع الطاقة بكل تفاعل, و التفاعلات اللي أنتجت طاقة, واللي رح نحتاج نستهلك طاقة عشان نعكسها (زي التفاعل رقم 6 مثلا, اللي مهم نعرف ال enzyme اللي بعمله)\*\*

اللهم إني أسألك الهدى والتقى والعفاف والغنى



**Gluconeogenesis**

**Key gluconeogenic enzymes:**  
1=Pyruvate carboxylase; 2=Phosphoenolpyruvate carboxykinase; 3=Fructose-1, 6-bisphosphatase; 4=Glucose-6-phosphatase

**Key glycolytic enzymes:**  
5=Hexokinase; 6=Phosphofructokinase; 7=Pyruvate kinase.

Substrates for gluconeogenesis are shown inside brown squares.



هضول همه عتًا ال irreversible reactions 3 مع ال enzymes المستخدمة عشان نعمل عكسهم

**Table 9.7. Key enzymes**

Irreversible steps in glycolysis	Corresponding key gluconeogenic enzymes
Pyruvate kinase (Step 9)	Pyruvate carboxylase; Phosphoenol pyruvate-carboxy kinase
Phosphofructokinase (Step 3)	<u>Fructose-1,6-bisphosphatase</u>
Hexokinase (Step 1)	<u>Glucose-6-phosphatase</u>

\*\*هضول ال 2 enzymes بعملوا على تكسير ال phosphate ←

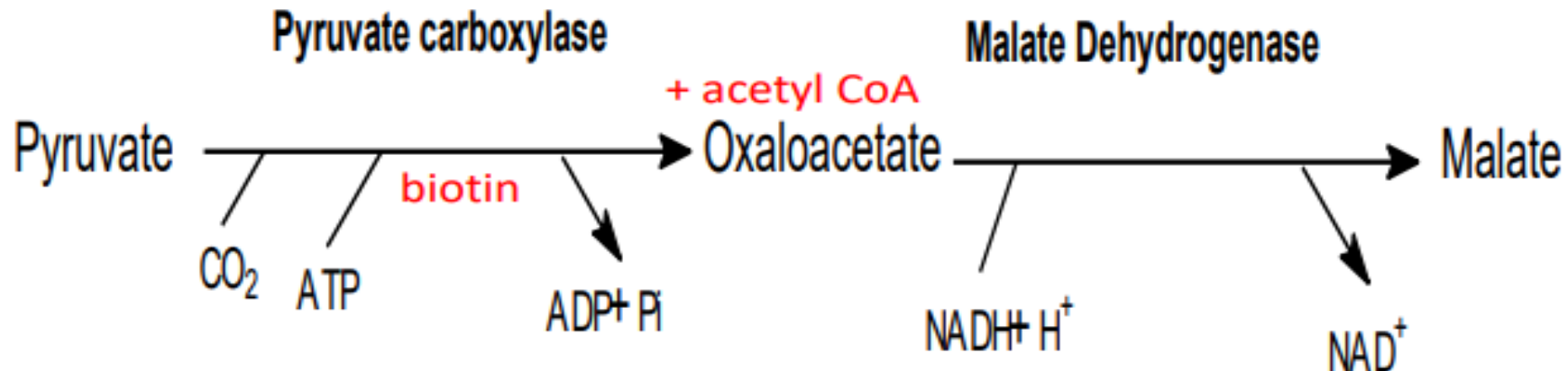
# 1) FROM LACTATE & PYRUVATE: This requires:

## (A) Reversal of Pyruvate Kinase Reaction: (Dicarboxylic acid shuttle).

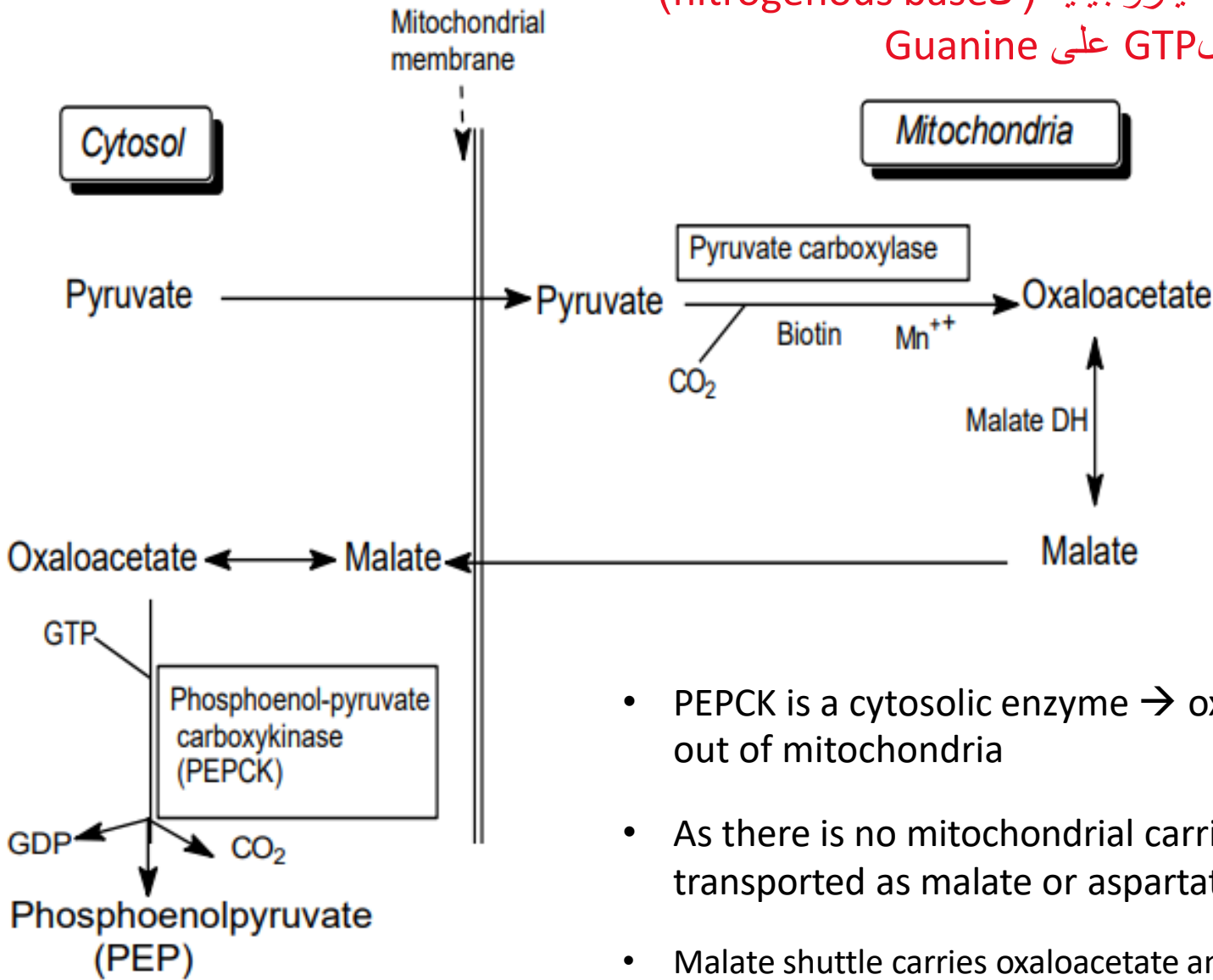
التفاعل هاضم يتم على خطوتين..

- Pyruvate generated in cytosol is transported to mitochondria and converted to oxaloacetate
- Pyruvate carboxylase like many CO<sub>2</sub> fixing enzymes needs **biotin**

الخطوة الأولى إنه ال pyruvate يدخل ال mitochondria وممنوع يطلع منها غير بس يتحول لشكل آخر, وبالبداية بتحول ل oxaloacetate (عن طريق ال pyruvate carboxylase), وبدخل ال CO<sub>2</sub> بالتفاعل, بالإضافة لأنه صار عنا استهلاك لل ATP, مع وجود ال biotin ك Co-factor.. بعدين عن طريق ال malate dehydrogenase يتم تحويل ال oxaloacetate ل malate, ورافق هاضم التحول عملية oxidation لل NADH



**\*\*note** : الـ GTP زيه زي الـ ATP , لكن الفرق هو بالقاعدة النيتروجينية (الـ nitrogenous base) حيث الـ ATP يحتوي على Adenine , بينما الـ GTP على Guanine



الآن السبب اللي خلانا نحول الـ oxaloacetate لـ malate هو فقط عشان نقدر نطلع من الـ mitochondria , و أول ما يطلع رح يرد يرجع لـ oxaloacetate , وهون بتبلش الخطوة الثانية ,

حيث هاض الـ oxaloacetate عن طريق انزيم

الـ phosphoenol pyruvate carboxykinase (PEPCK)

(و باستهلاك الـ GTP) رح يتحول إلى

phosphoenolpyruvate (PEP)

← وهيك إحنا خلصنا من أول تفاعل كان irreversible

بالـ glycolysis واللي اضطرينا نعكسه بخطوتين

بالـ gluconeogenesis , واستهلكنا 2 ATPs لكل الـ pyruvate ,

وبما إنه عنا 2 pyruvates يعني بالمحصلة استهلكنا 4 ATPs

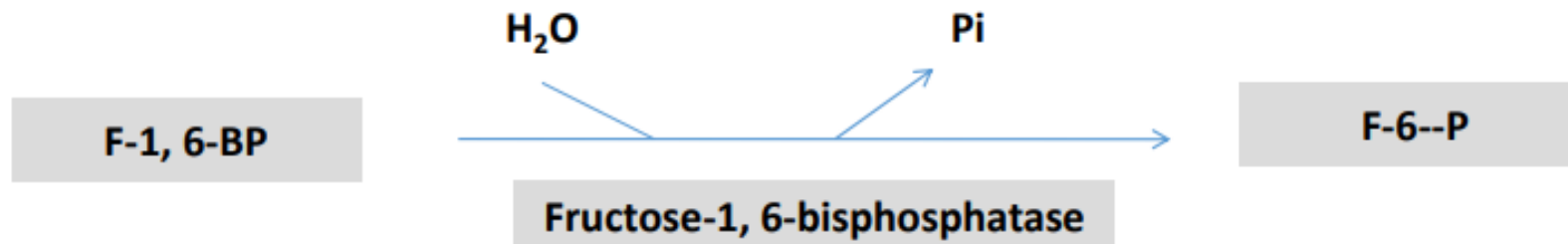
- PEPCK is a cytosolic enzyme → oxaloacetate must be transported out of mitochondria
- As there is no mitochondrial carrier for oxaloacetate, it is transported as malate or aspartate
- Malate shuttle carries oxaloacetate and reducing equivalents
- Aspartate shuttle does not require preliminary reduction step, depends of availability of glutamate and α ketoglutarate

(المشروح هون هو الـ malate shuttle , وما تم ذكر الـ aspartate)

(B) Reversal of the phosphofructokinase reaction:

Fructose-1, 6-bisphosphatase is the **KEY ENZYME** of gluconeogenesis.

الآن اللي بصير بالتفاعل هون إنه رح يتم تحويل ال fructose-1,6-biphosphate إلى fructose-6-phospate عن طريق ال fructose-1,6-bisphosphatase (وهون ما استهلكنا ATP)



Fructose-1, 6-bisphosphatase enzyme **is not found in heart, smooth muscle or adipose tissue** , so gluconeogenesis does not occur in these sites.

سبحان الله وبحمده, عدد خلقه, و زنة عرشه, ومداد كلماته

## (C) Reversal of the Hexokinase Reaction:

- G-6-phosphatase is present in the liver & (kidney, & intestines) lesser extent

\*نقطة مهمة للامتحان\*

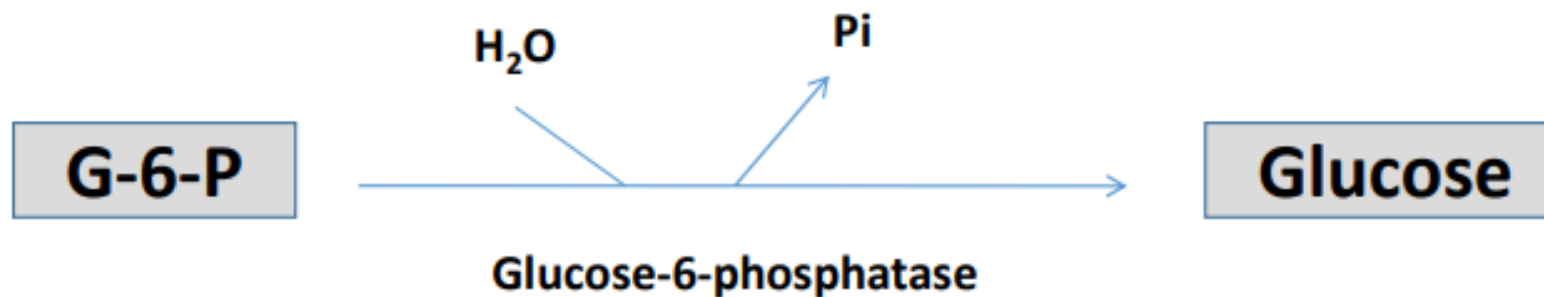
إحنا ذكرنا سابقاً إنه 85-90% من الـ gluconeogenesis بتصير بالـ liver والسبب حقيقةً هو لوجود الـ G-6-phosphatase في الـ liver بنسبة أكبر بكثير من باقي الـ organs

- Liver provides >85% of glucose produced in body
  - This proportion ↓ in prolonged starvation → kidney production ↑
- Totally absent in brain, muscles and adipose tissues

- لكن هاي النسبة بتختلف عند الـ starvation, حيث بتقل بالـ liver وبتزيد بالـ kidney

- In skeletal muscles gluconeogenesis ends in G-6-P which cannot leave the cell, but G-6-P can form glycogen

هسا بما إنه الـ enzyme هاض مش موجود بالعضلات فهاض يعني إنه الـ G-6-P رح يضل داخل العضلات ويصير له trapping (يعلق بالداخل) بدون ما يتحول لـ glucose, لكن في هاي الحالة ممكن يتحول لـ glycogen



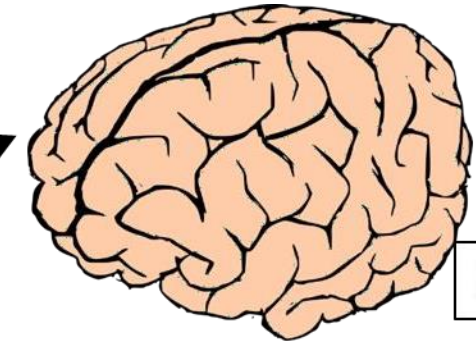




## Cori Cycle (Lactic Acid Cycle)

**Blood Glucose**

70-110 mg/dl  
(3.5-6 mmol/l)

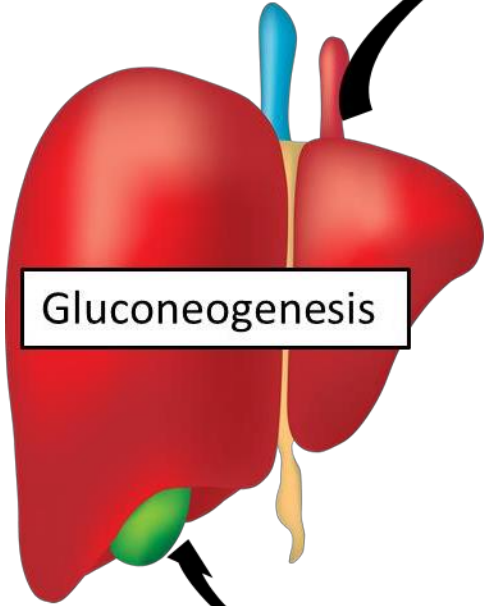


Brain

Liver and kidney

Cori Cycle : in fasting , insulin level is decreased while glucagon , adrenaline and cortisol levels increase . This stimulates gluconeogenesis in the liver and kidney tubules , which converts lactate into glucose to maintain blood level . Most of the glucose is directed to the brain and red blood cells . Less amounts go to skeletal muscles , which rely on ketone bodies and fatty acids for energy . Red cells convert glucose all the time to lactate but brain and skeletal muscles also produce lactate under anaerobic conditions which in the brain could be contributed to by morphine respiratory depressants . Lactate is released to the blood and taken by the liver to be reconverted back to glucose .

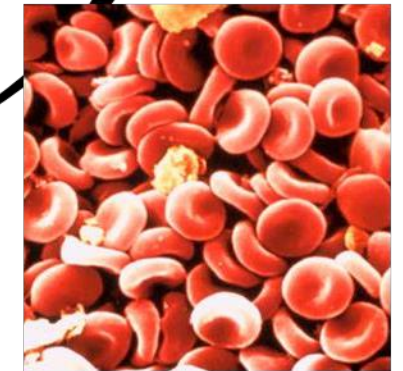
Gluconeogenesis



Skeletal muscles

**Lactic acid**

2-5 mmol/l  
(Increased in lactic acidosis)



Red blood cells



\*\* هاض السلايد أنا ضفته, وهو جزء من موضوع ال classification لل amino acids أخذناه  
بال biology molecular الفصل الماضي, وضفت السلايد للتذكير لأنه في نقطة متعلقة فيهم السلايد الجاي\*\*

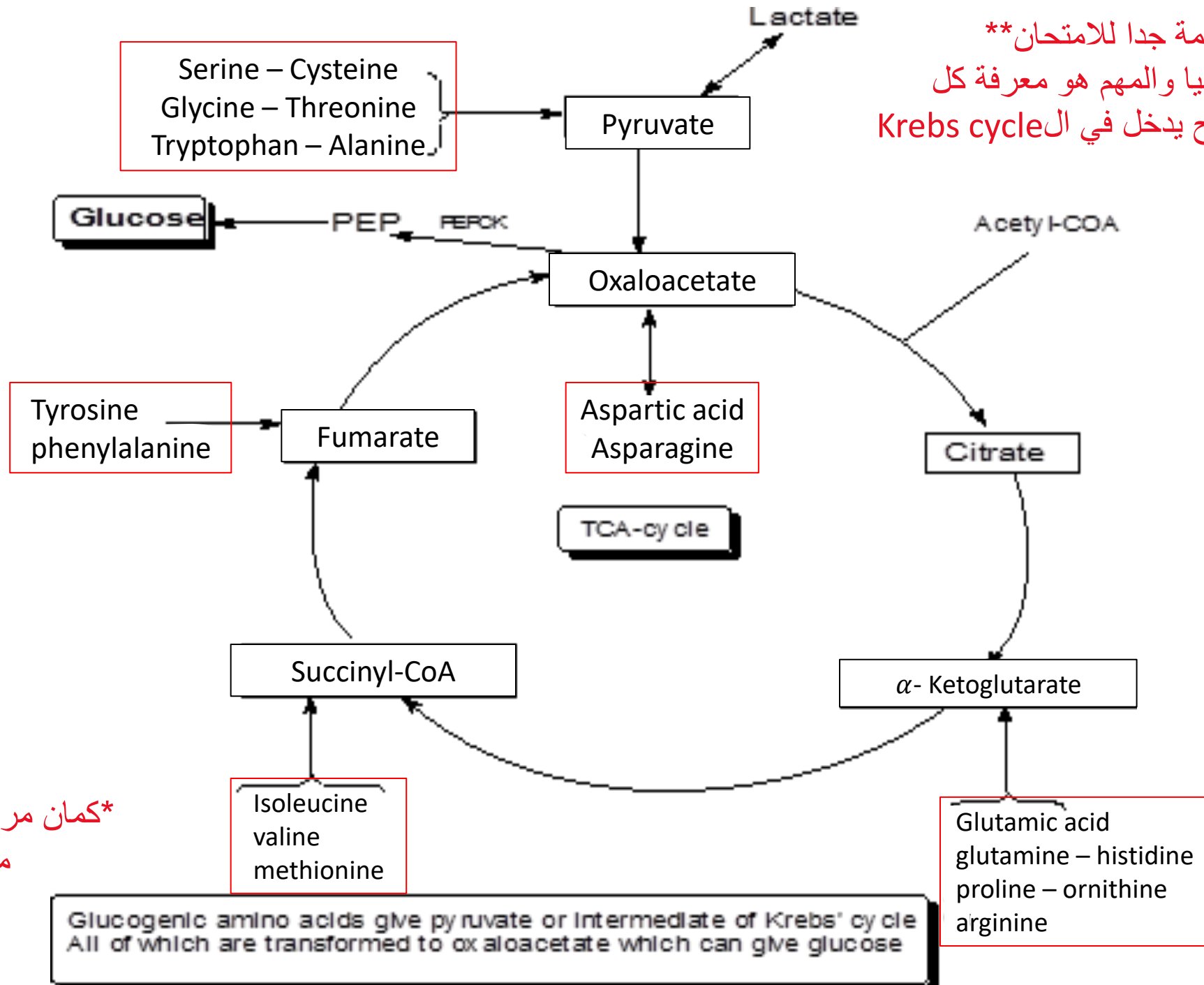
- According to their metabolic fate, amino acids can be classified into 3 main groups:
  - **Pure glucogenic:** give glucose inside the body
    - include all amino acids except the members of the other two groups
  - **Pure ketogenic:** give ketone bodies inside the body
    - Include leucine and lysine
  - **Mixed glucogenic and ketogenic:** give both glucose and ketone bodies inside the body
    - include phenylalanine, tyrosine, tryptophan and isoleucine

## Glucose from amino acids:

- All glucogenic and mixed amino acids can give glucose (i.e. all amino acid except leucine and lysine) كل ال amino acids بتعطي glucose باستثناء ال pure ketogenic
- Amino acids give pyruvate or intermediates of Krebs' cycle
  - → both can be converted to oxaloacetate which by PEPCK can give phosphoenolpyruvate (PEP)
  - PEP by reversal of glycolysis can form glucose or glycogen

بمجرد ما يتم تحويلهم ل oxaloacetate رح يدخلوا بال gluconeogenesis مباشرة زي ما تم توضيحه بالاسلايدات السابقة

**\*\*الرسمه مهمه جدا للامتحان\*\***  
 المطلوب منها حاليا والمهم هو معرفة كل  
 amino acid وين رح يدخل في ال Krebs cycle



**\*كمان مرة, ال amino acids**  
**مهمات جدا\***

Glucogenic amino acids give pyruvate or intermediate of Krebs' cycle  
 All of which are transformed to oxaloacetate which can give glucose

# Glucose-Alanine cycle

- Alanine is transported from muscle to liver, transaminated  $\rightarrow$  pyruvate  $\rightarrow$  glucose

أول اشي ال alanine بننقل من العضلة للكبد, بعدين بتحول ل pyruvate ثم glucose

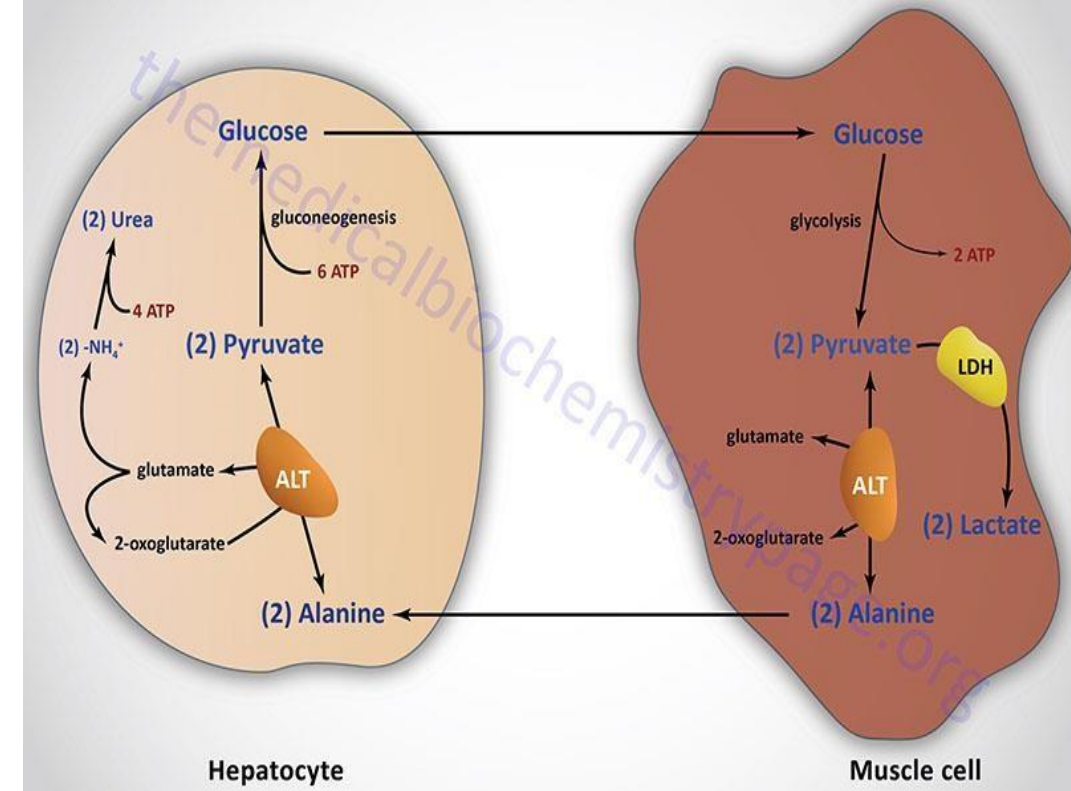
- Glucose can enter glycolytic pathway to form pyruvate which is transaminated  $\rightarrow$  alanine

بعدين ال glucose رح يرجع يدخل ال glycolysis ويعطينا pyruvate اللي رح يرجع يتحول ل alanine

- Glucose-alanine cycle is of **primary importance in conditions of starvation**

## Importance

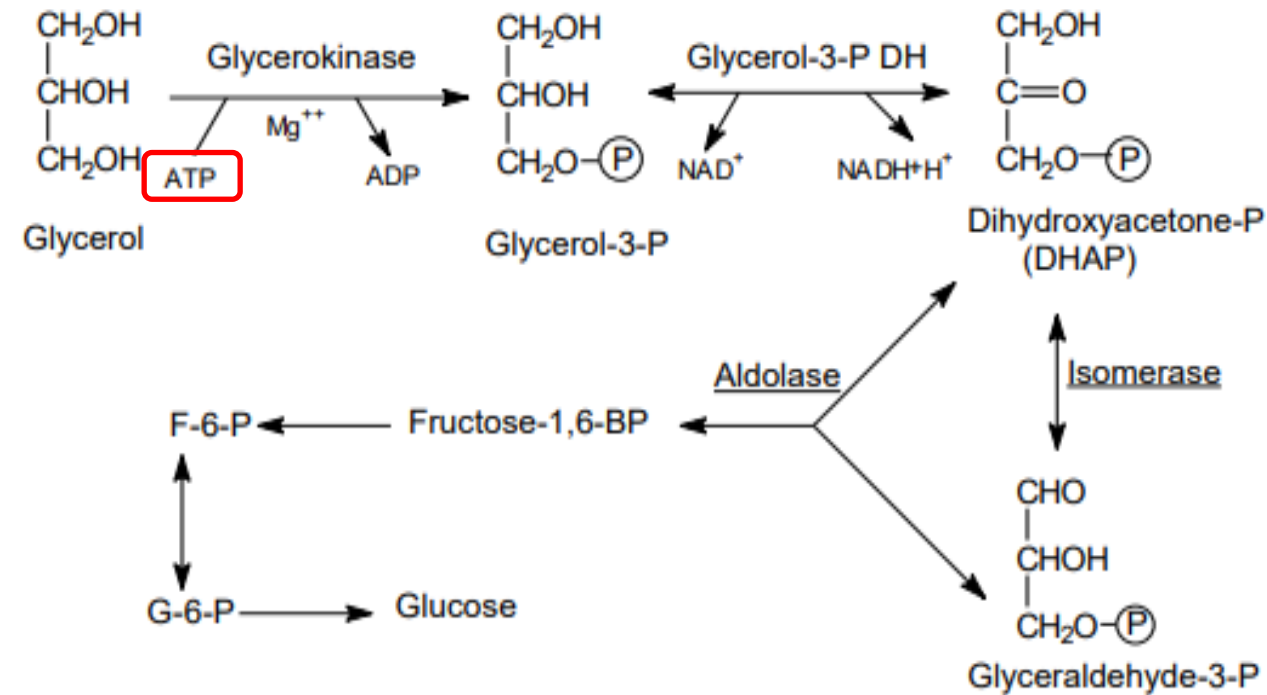
- Transfer of 3C of pyruvate to the liver to give glucose
- Transfer of  $\text{NH}_3$  in non-toxic form from muscle to liver to be converted to urea
- Related to Cori cycle**



احنا عارفين إنه مشكلتنا عند ال starvation هي ال glucose, فأهمية هاي ال cycle إنها بتنقل ال pyruvate (اللي فيه 3 Carbons) لل liver عشان يعطي glucose

# GLUCOSE FROM GLYCEROL:

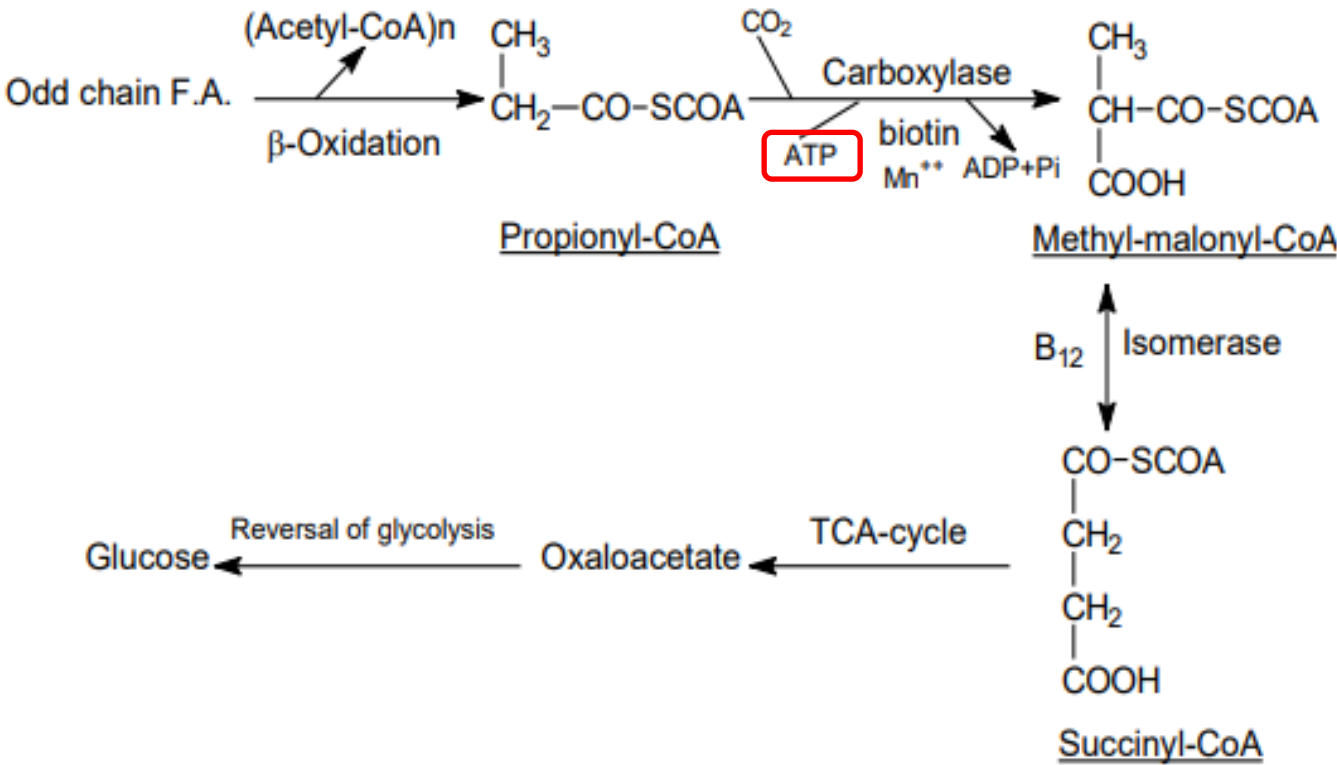
والاشي المميز هون إنه هاي العملية بتعمل shortcut (اختصار) لكثير خطوات كنا محتاجين نمّر فيها للوصول للـ glucose



- Glycerol results from hydrolysis of TAG in adipose tissue (لإنه الـ TAG مكوّن من glycerol و Fatty acid , فتكسيّره بعطي glycerol)
- In **liver & kidney**, glycerol is converted to glycerol 3-P
  - Adipose tissue cannot utilise glycerol as it lacks glycerol kinase enzyme
- DHAP is point of entry into gluconeogenesis
- Glycerol release from adipose tissue is ↑ in stress

والتفاعل يبدأ بتحويل الـ glycerol لـ glycerol 3-P عن طريق الـ glycerokinase (مع استهلاك ATP), واللي رح يتم تحويله لـ Dihydroxyacetone-P (DHAP) عن طريق الـ glycerol-3-P DH, وبعد هاي المرحلة عن طريق Aldolase أو Isomerase رح يكمل الـ DHAP طريقه عشان يصير glucose بالنهاية

# GLUCOSE FROM ODD CHAIN FATTY ACIDS: **It is rare conversion**



- Propionate is not a significant gluconeogenic precursor
  - Derived from catabolism of odd chain FA & isoleucine, valine, methionine, threonine

ال propionate يتم الحصول عليه عن طريق تكسير ال odd chain FA  
أو بعض ال amino acids

- Even chain FAs cannot be converted to glucose as the pyruvate dehydrogenase reaction is strictly irreversible**
- Propionate enters gluconeogenesis through the formation of succinyl coA which is converted to oxaloacetate

ببإش التفاعل من ال odd chain FA حيث يتحول ل propionyl-CoA عن طريق ال beta-oxidation, ثم يتحول ل methyl-malonyl-CoA عن طريق ال carboxylase (وهون استهلكنا ATP), بعدين يتحول ل succinyl-CoA عن طريق ال isomerase, ثم يدخل ال Krebs cycle وصولا إلى ال glucose



# Energy requirements for gluconeogenesis

- Gluconeogenesis is a costly metabolic process
- Energy requirements for gluconeogenesis depends on starting point:
  - If start with pyruvate → 6 ATP
  - If start with oxaloacetate → 4 ATP
  - If start with glycerol → 2 ATP

<b>(2) Molecules Pyruvate</b>	→	<b>(2) Oxaloacetate</b>	<b>2ATP</b>
<b>(2) Molecules Oxaloacetate</b>	→	<b>(2) Molecules PEP</b>	<b>2ATP</b>
<b>(2) Molecules of Phosphoglycerate</b>	→	<b>(2) 1,3 -BPG</b>	<b>2ATP</b>
			<b>-----</b>
		<b>Total=</b>	<b>6 ATP</b>

ATP



# Regulation of gluconeogenesis

- Gluconeogenesis and glycolysis are reciprocally regulated
  - Inhibition of glycolysis → stimulation of gluconeogenesis واحنا ذكرنا انهم عمليتين ذوات تنظيم متبادل, بحيث لما تكون وحدة منهم شغالة الثانية رح توقف
- **4 key enzymes of gluconeogenesis:** (اللي هي الenzymes المستخدمة في عكس الirreversible reactions)
  - Pyruvate carboxylase (PC)
  - Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)
  - **Fructose 1, 6 –Bisphosphatase (F-1, 6-BPtase; the key enzyme)** → (This one is the most key enzyme)
  - Glucose-6-phosphatase (G-6-Ptase)
- Types of regulation
  - Allosteric regulation
  - Hormonal regulation

اللهم أعنا على شكرك وذكرك وحسن عبادتك

# Allosteric regulation: Pyruvate carboxylase

- Allosterically **activated by acetyl coA** according to different conditions:

- Low energy status of cell → important to replenish oxaloacetate for directing TCA to provide ATP

← (كمية الـ glucose  
بالجسم قليلة)

- Hypoglycaemia → acetyl coA produced from lipolysis &  $\beta$  oxidation of FAs:
  - Promotes oxaloacetate synthesis (gluconeogenesis)
  - Inhibits pyruvate dehydrogenase → blocks consumption of pyruvate
- High energy status of cells (excess CHO) → ↑ acetyl coA → ↑ in oxaloacetate (via stimulation of pyruvate carboxylase) → to form citrate → enables FA synthesis

يعني بالنهاية الـ acetyl CoA رح يتصرف حسب الوضع اللي الجسم فيه, وشو بحتاج حاليا, حيث ممكن ندخل بـ TCA cycle, أو ممكن عالـ gluconeogenesis, أو الـ FA synthesis, أو ممكن غيرهم برضه

## Allosteric regulation: fructose 1,6 biphosphatase

- The key enzyme of gluconeogenesis: F-1, 6-Bisphosphatase which is allosterically inhibited by F-2, 6–BP
- Fructose-2, 6-Bisphosphate: [F-2, 6–BP] is formed by phosphorylation of F-6-P by the enzyme phosphofructokinase–2 (PFK-2)

الآن عملية تكوين الـ F-2,6-BP تتم عن طريق  
الـ phosphorylation الـ F-6-P بواسطة انزيم  
اسمه phosphofructokinase-2

- **Fructose-2, 6-Bisphosphate** plays an important role in regulation of glycolysis and gluconeogenesis.

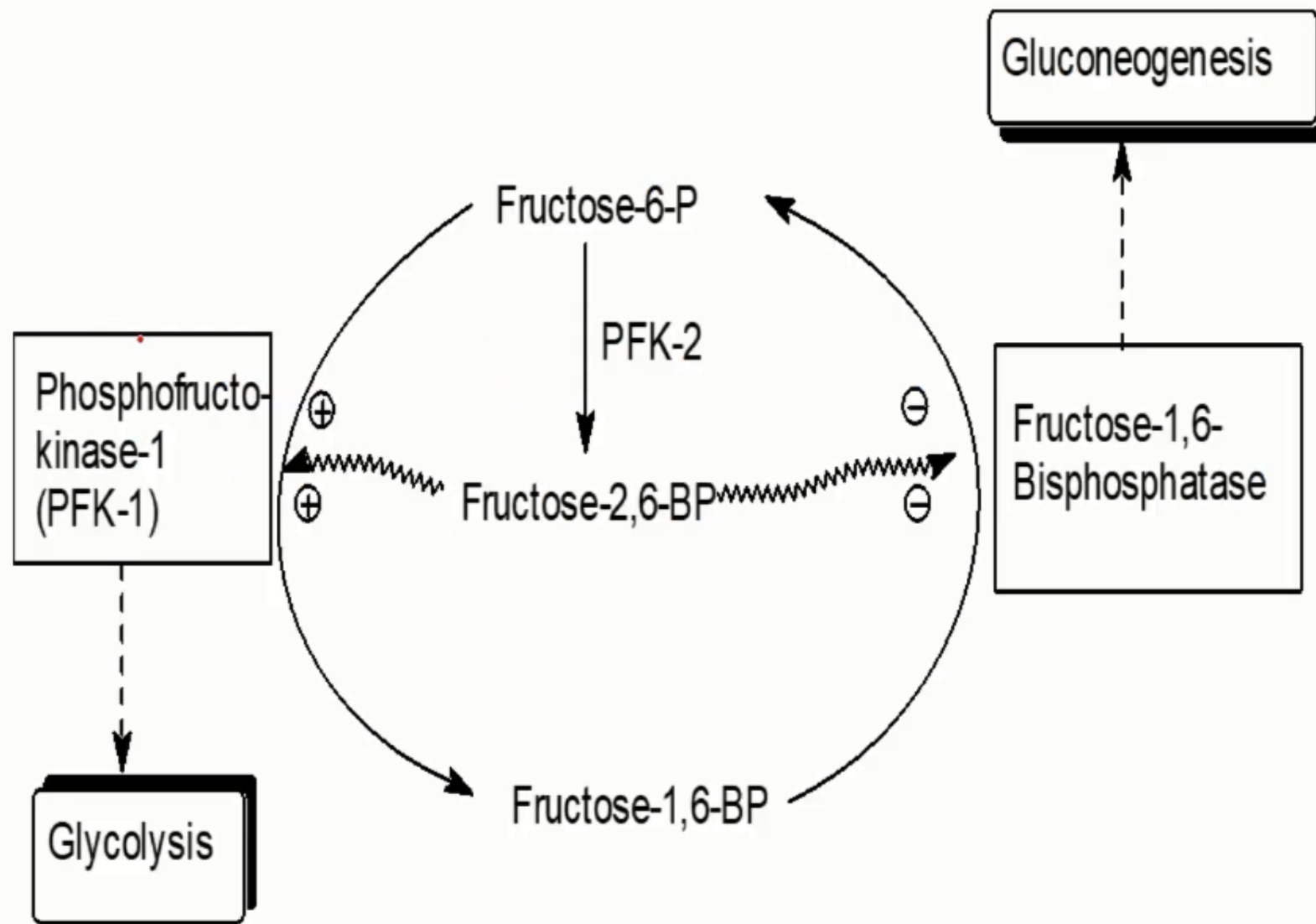
- CHO feeding  $\rightarrow \uparrow\uparrow$  F-2, 6-BP  $\rightarrow$

- it allosterically stimulates PFK-1 and

- inhibits F-1, 6-BPase  $\rightarrow$  stimulates Glycolysis and inhibits Gluconeogenesis

عند تناول كمية كبيرة من carbohydrates الـ F-2,6-BP يرتفع تركيزه بشكل كبير، والذي يؤدي لتحفيز الـ PFK-1 وبالتالي تنشيط الـ F-1,6-Bpase، وبالتالي يحفز الـ glycolysis ويثبط الـ gluconeogenesis

- So, glycolysis and Gluconeogenesis can't occur at the same time.

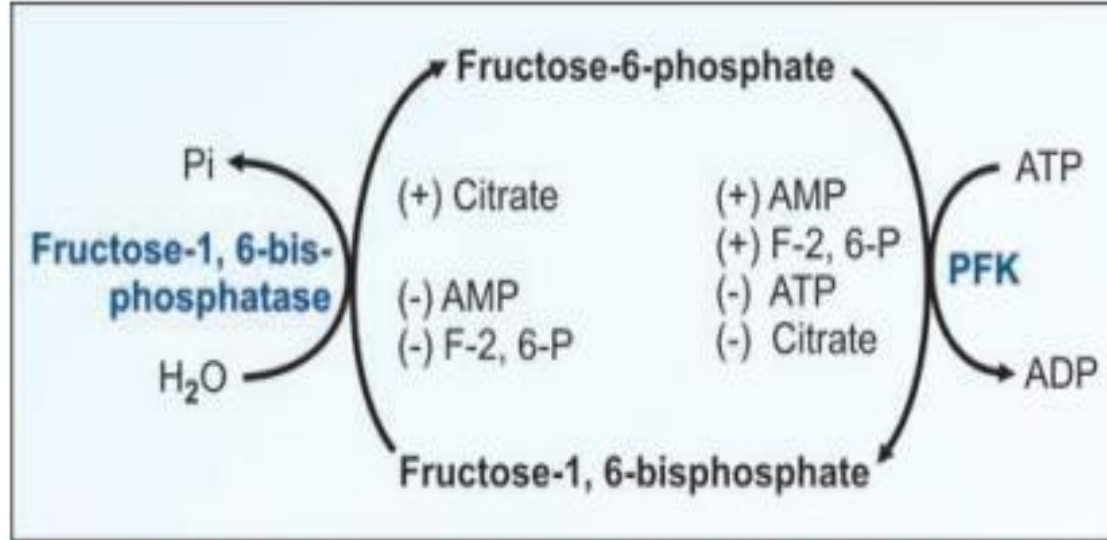


# Hormonal regulation

هضول ال3 مَرَكَبَات بزيدوا من ال gluconeogenesis عن طريق عمل  
induction (الحث على) لل synthesis لل 4 key enzymes

- Glucagon, epinephrine & glucocorticoids ↑ gluconeogenesis:
  - Induce synthesis of 4 key gluconeogenic enzymes
    - Pyruvate carboxylase, PEPC, G-6- phosphatase, F 1,6 bisphosphatase
  - Repression/ inhibition of 3 key glycolytic enzymes (pyruvate kinase, PFK-1, glucokinase)
  - Promote lipolysis → ↑ free FA → ↑ acetyl coA → activates pyruvate carboxylase → Which will lead to Gluconeogenesis
  - Release of glycerol → gives glucose in liver
  - **Glucocorticoids:** muscle protein ال (تعزیز) لتكسير ال promotion بعمل خاص بشكل glucocorticoids ال
    - promotes proteolysis of muscle protein → release of free AA → oxidation of AA → intermediates for gluconeogenesis
    - Induces transaminases
- Insulin → inhibits gluconeogenesis
  - Repressor of gluconeogenic enzymes
  - Inducer of glycolytic enzymes

(وهاض الجدول فيه تجميع بشكل مختصر لبعض المواضيع التي انشروا بها بالمحاضرة)



**Fig. 9.32.** Reciprocal regulation of PFK (glycolytic enzyme) and Fructose-1,6-bisphosphatase (gluconeogenic enzyme)

**Table 9.8.** Regulatory enzymes of gluconeogenesis (compare with Table 9.3)

<i>Enzyme</i>	<i>Activation</i>	<i>Inhibition</i>
<i>PC</i>	<i>Cortisol, Glucagon</i> <i>Adrenalin, Acetyl CoA</i>	<i>Insulin, ADP</i>
<i>PEPCK</i>	<i>do</i>	<i>Insulin</i>
<i>F-1,6-bis-1 phosphatase</i>	<i>do</i>	<i>F-1,6-BP,</i> <i>AMP</i> <i>F-2,6-BP</i>
<i>G-6-phosphatase</i>	<i>do</i>	<i>Insulin</i>



# Impaired gluconeogenesis

(ضعف الـ gluconeogenesis)

- Decreased gluconeogenesis → lactic acidosis & hypoglycemia (could cause brain damage)

- Blood glucose levels below 30-40mg/dL → severe hypoglycaemia

لما تقل الـ gluconeogenesis بصير عنا lactic acidosis و hypoglycemia (اللي ممكن تضر الـ brain لو كان الشخص في حالة starvation)

- Causes of impaired gluconeogenesis

- Insufficiency of glucocorticoids, glucagon → - بما إنه إلهم دور بتنشيط العملية, ف عدم وجودهم بشكل كافي رح يسبب ضعف الـ gluconeogenesis
  - Severe liver disease → - نظرا لإنه 85-90% من العملية بتصير بالـ liver, فأى مشكلة فيه رح تضعف الـ gluconeogenesis
  - Inherited deficiency of fructose 1,6 biphosphatase (hypoglycaemia, lactic acidosis, ketosis)
  - Glucose 6-phosphatase deficiency (von Gierk's disease) → severe hypoglycemia\*\*, lactic acidosis and hepatomegaly

\*\*نقطة مهمة وبتتكرر بالامتحانات\*\*

الـ pathways لإعطاء الـ glucose عن طريق الـ glycogen أو الـ gluconeogenesis معتمده بشكل كبير على الـ G-6-P, ف قلته رح تأدي لـ SEVERE fasting hypoglycemia وغيرها من المشاكل

اللهم إني أستودعك ما درست وقرأت وحفظت وفهمت.. فرُدّه لي عند حاجتي إليه