

Diabetes mellitus
Druhá kapitola
Inzulín a jeho účinky

Venované doc. MUDr.
Anne Šofrankovej,
CSc.

Oliver Rác

Anna Chmelárová
(biochémia)

Daniela Kuzmová
(praktická
diabetológia)

Prednáška z patologickej
fyziológie

© ***Oliver Viktor Rác***, 2025

Inzulín



Hexamér inzulínu
v strede je atóm zinku

Inzulín je proteohormón, produkt B buniek Langerhansových ostrovčekov

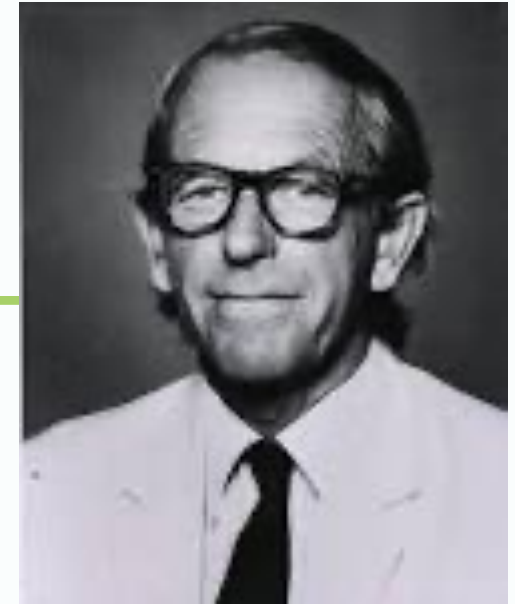
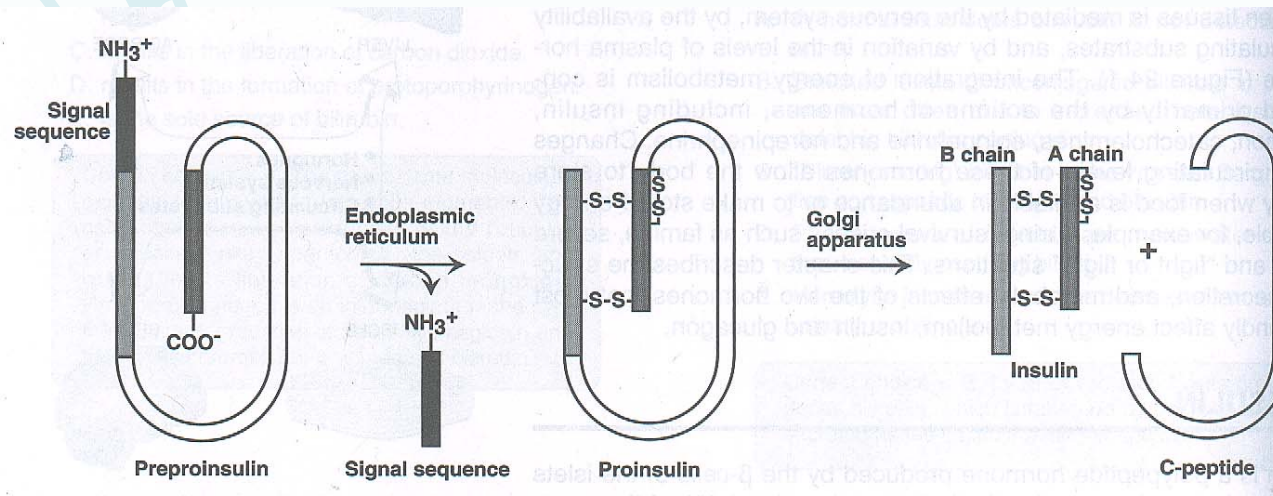
Ľudský inzulín obsahuje dva polypeptidové reťazce A a B (21 a 30 aminokyselín), ktoré sú prepojené dvoma disulfidovými mostíkmi. Tretí mostík tvorí slučku v reťazci A

Väčšina zvieracích inzulínov má podobnú štruktúru, rozdiel je v malom počte aminokyselín. (Preto bolo možné liečiť diabetes od roku 1921 zvieracími inzulínmi)

Gén pre ľudský inzulín je na 11. chromozóme a kóduje jeden polypeptidový reťazec (preproinzulín), ktorý sa v endoplazmatickom retikule mení na proinzulín a nadobúda správnu priestorovú štruktúru

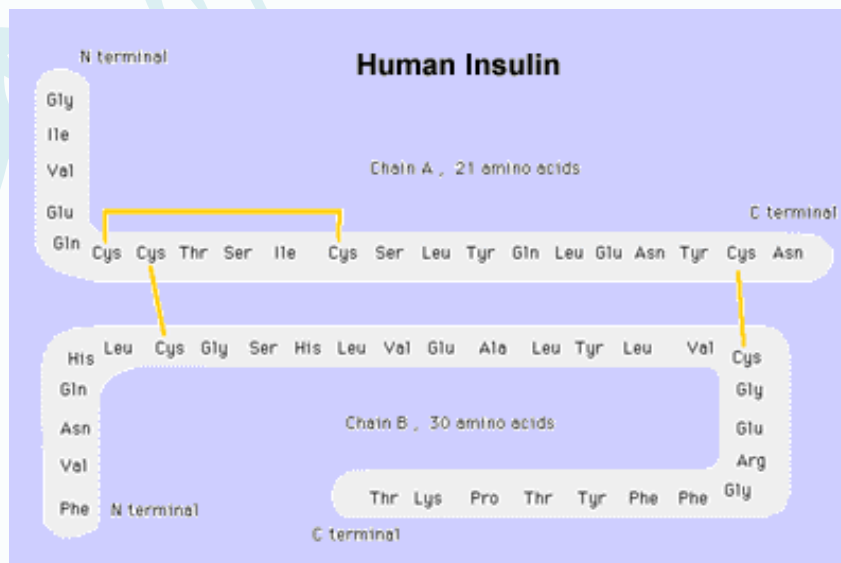
Počas sekrécie je z proinzulínu odstránená stredná časť (C-peptid) a hotový inzulín spolu s C-peptidom sa vylučuje do portálneho obehu

Štruktúra inzulínu



Sir Frederick Sanger,
Nobelova cena za
vyriešenie primárnej
štruktúry inzulínu
(1958)

Prednáška v Košiciach,
1967
Druhá Nobelova cena za
sekvenáciu nukleových
kyselín



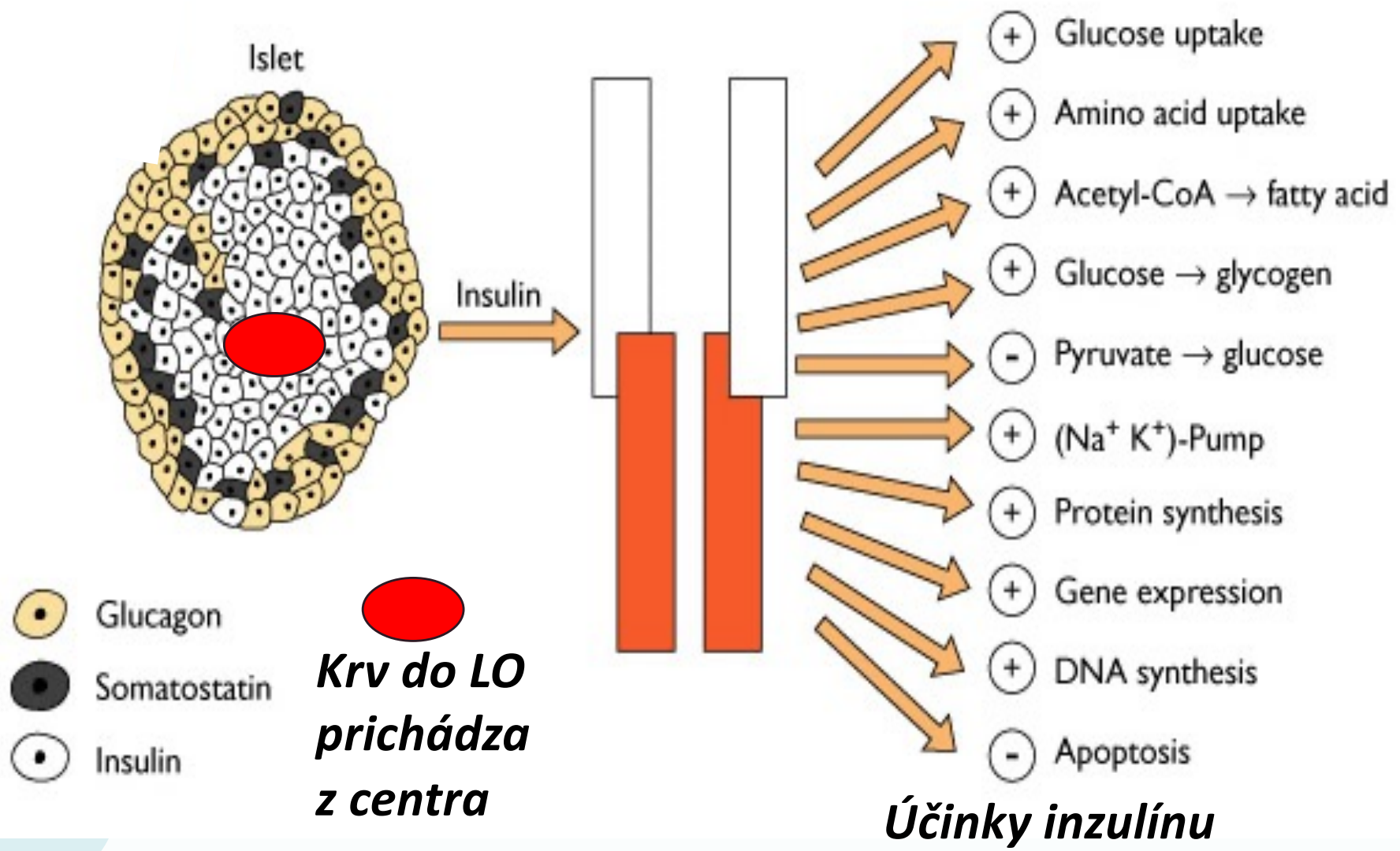
Ostatné hormóny Langerhansových ostrovčekov (LO)

Bunky a ich zastúpenie v LO	Produkt	Gén	Štruktúra Počet AK a hmotnosť, kDa
A, ≈15 %	GLUKAGÓN	2	29; 3500
B, ≈70 %	INZULÍN AMYLÍN*	11 12	30+21; 5800 37; 3900
D, ≈5 %	SOMATOSTATÍN**	3	14; 1500
PP, ≈10 %	PANKREATICKÝ POLYPEPTID	17	36; 4200

*Pomer medzi sekréciou inzulínu a amylínu je 100:1

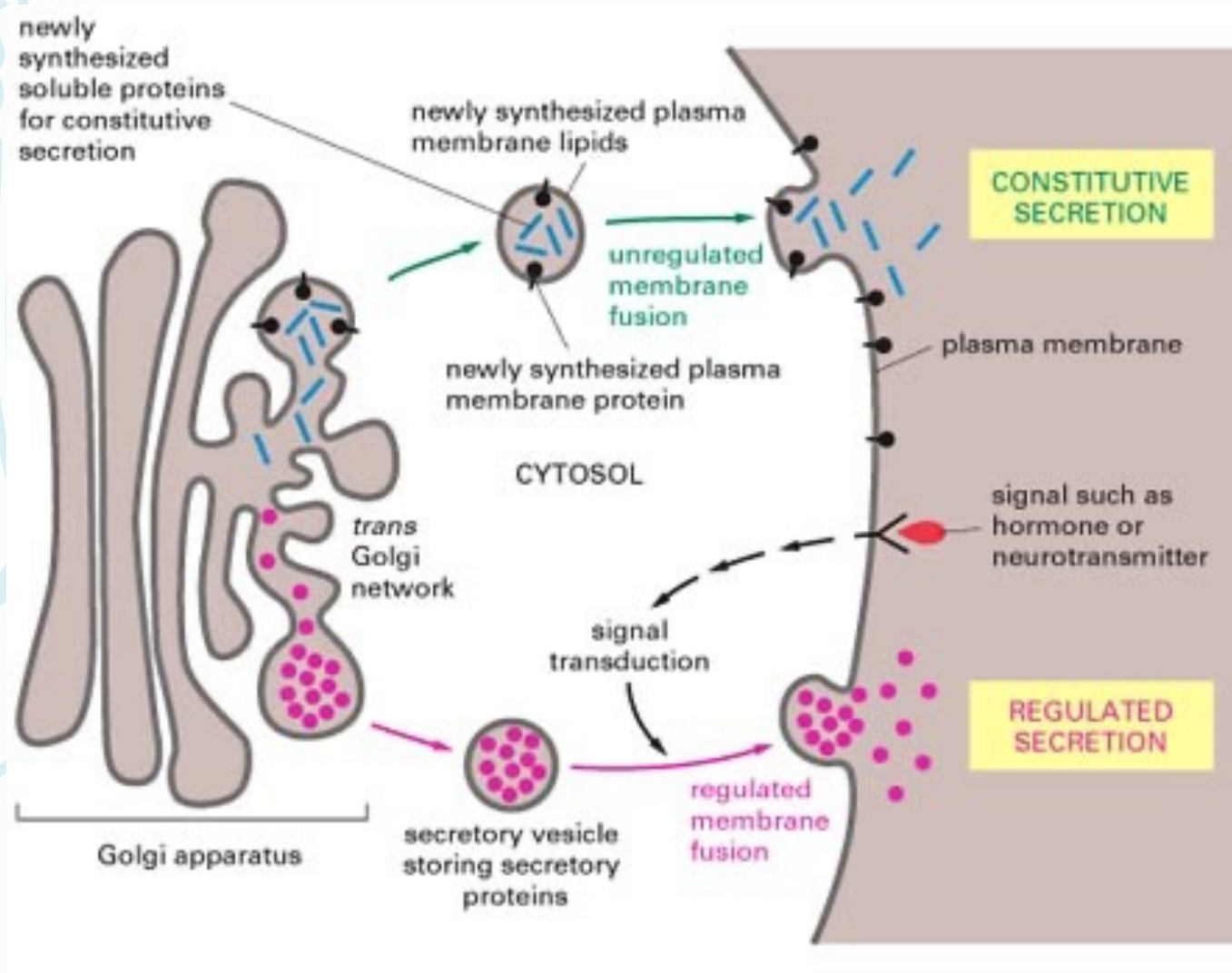
**Všeobecný regulátor sekrécie hormónov

Usporiadanie buniek v Langerhansových ostrovčekoch nie je náhodné Parakrinná regulácia



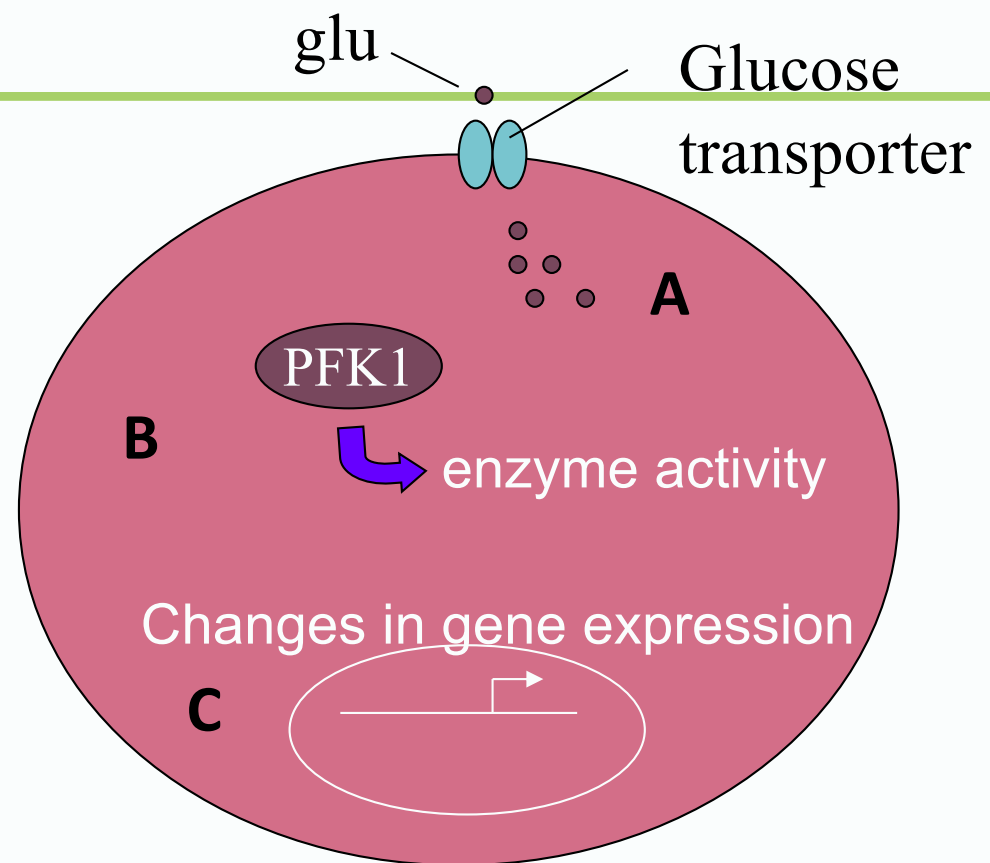
Dve formy sekrécie inzulínu

konštitutívna (stála) a glukózou regulovaná



Časová postupnosť účinkov inzulínu

- A. Okamžité zvýšenie transportu glukózy do svalových a tukových buniek (sekundy)
- B. Zmeny aktivity enzýmov (minúty)
- C. Aktivácia génov a zvýšená syntéza enzýmov (hodiny)



Účinok inzulínu na homeostázu glukózy

(neúplné odpovede a správna odpoveď)

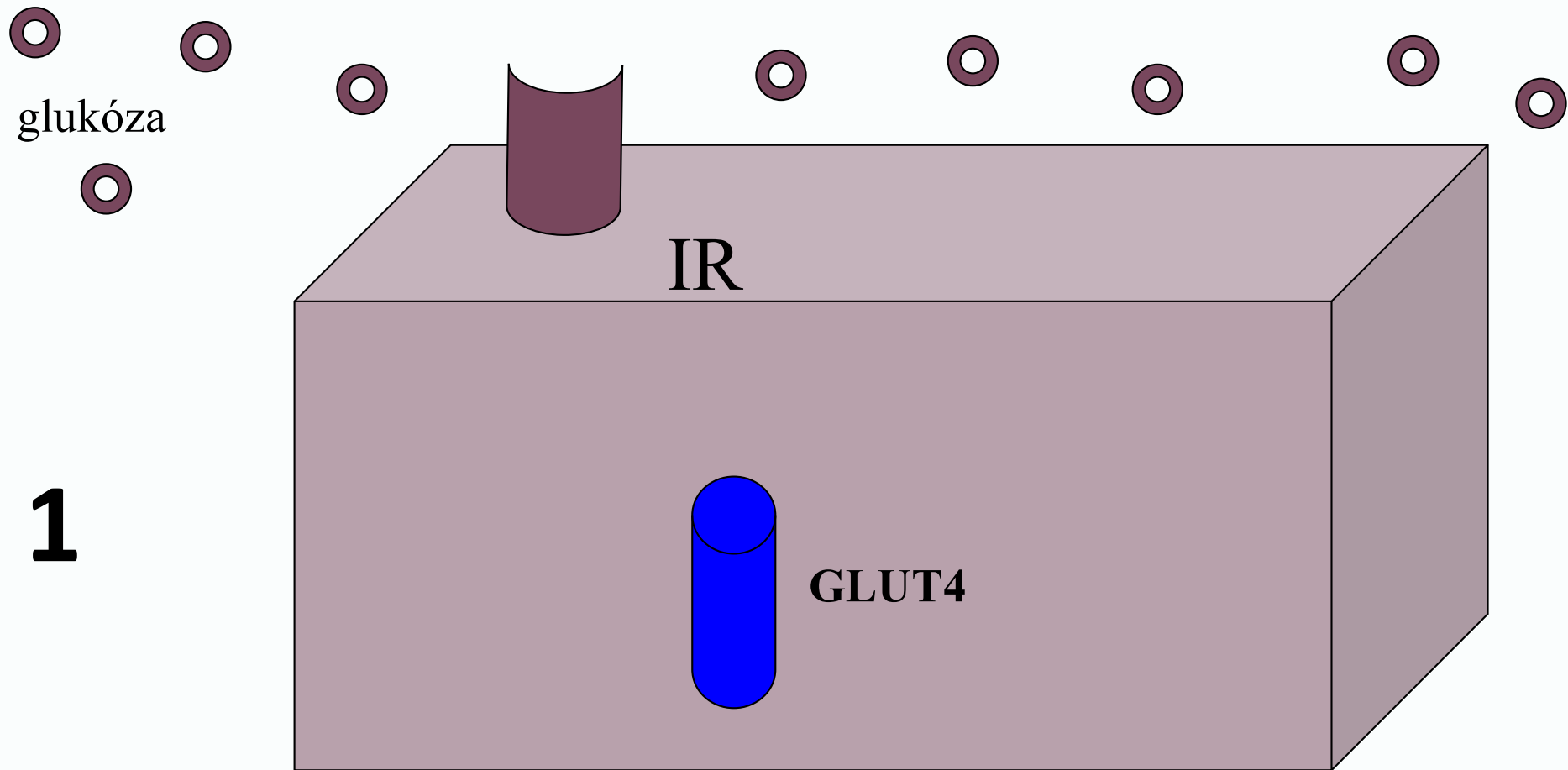
Inzulín znižuje glykémiu (áno, ale...)

Inzulín umožňuje metabolizmus glukózy v bunkách (áno, ale...)

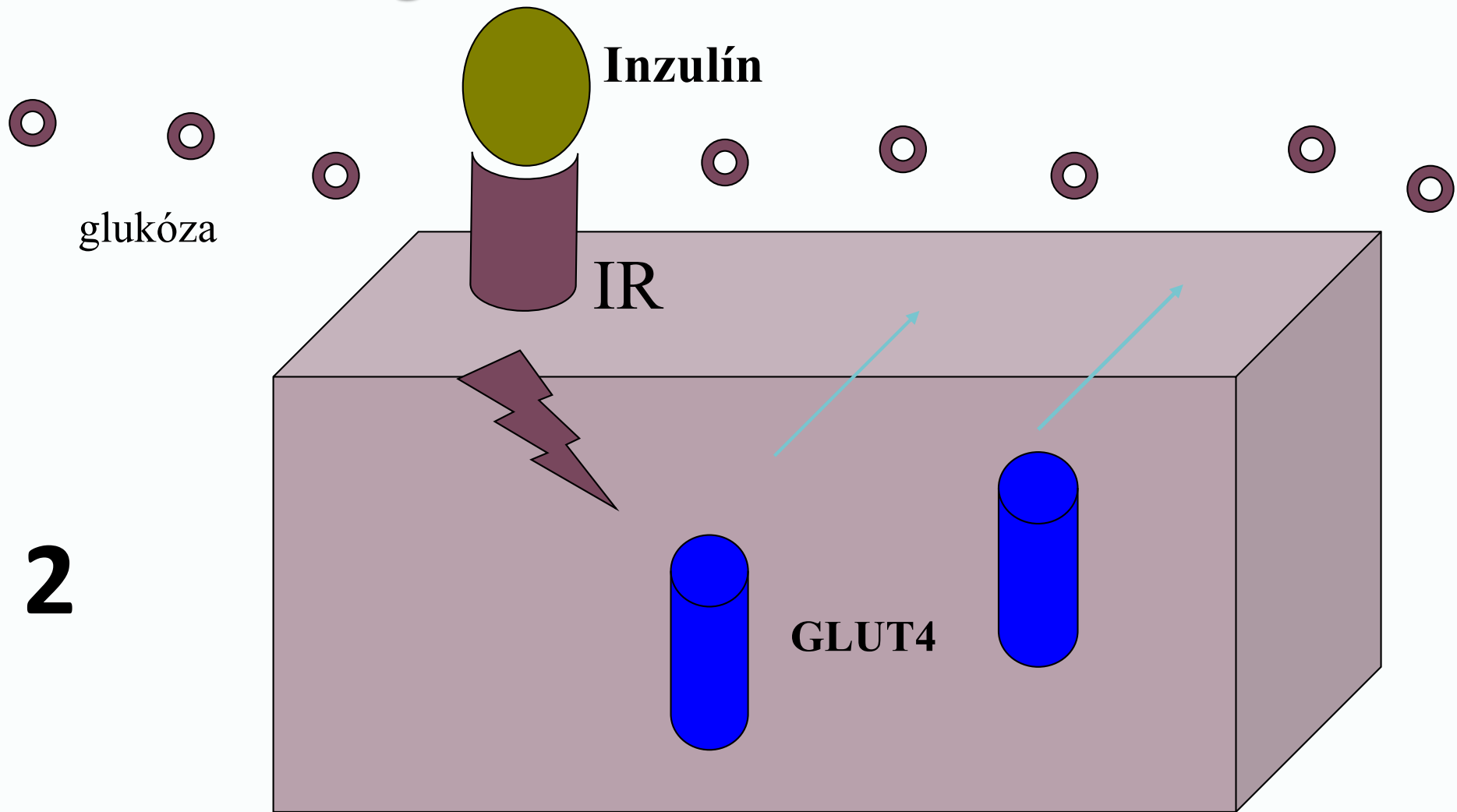
Inzulín účinkuje cez inzulínový receptor (transmembránová tyrozínkináza)

Kľúčovým momentom postreceptorových udalostí (komplikovaná kaskáda) je translokácia glukózového transportéra GLUT4 do membrány svalových a tukových buniek (1-3)

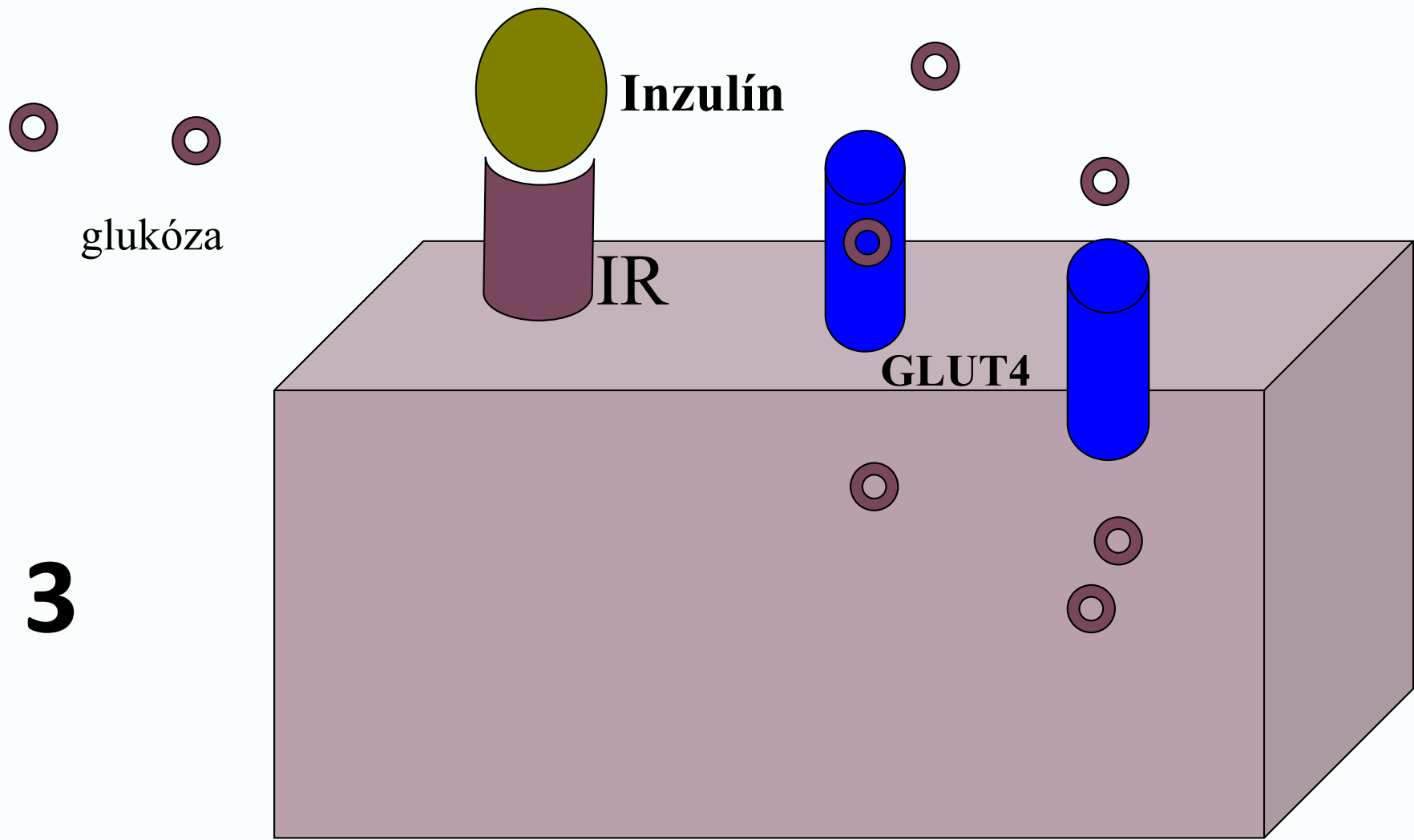
*Po najedení sa zvyšuje glykémia
Inzulínový receptor nie je aktivovaný
GLUT 4 transporter nie je v membráne*



Inzulín aktivuje receptor Signálová kaskáda v bunke



Presun GLUT4 do membrány, vstup glukózy do bunky, pokles glykémie



3

Účinok inzulínu na homeostázu glukózy

Opakovanie

Inzulín účinkuje cez inzulínový receptor
(transmembránová tyrozínkináza)

Kľúčovým momentom postreceptorových udalostí
(komplikovaná kaskáda) je translokácia glukózového
transportéra GLUT4 do membrány svalových a tukových
buniek

(V skutočnosti je to oveľa zložitejšie)

A JE PRAVDA AJ TO, ŽE

Inzulín umožňuje metabolizmus glukózy v bunkách a
znižuje glykémiu

Štruktúra inzulínového receptora

Štyri podjednotky, 2 α , 2 β

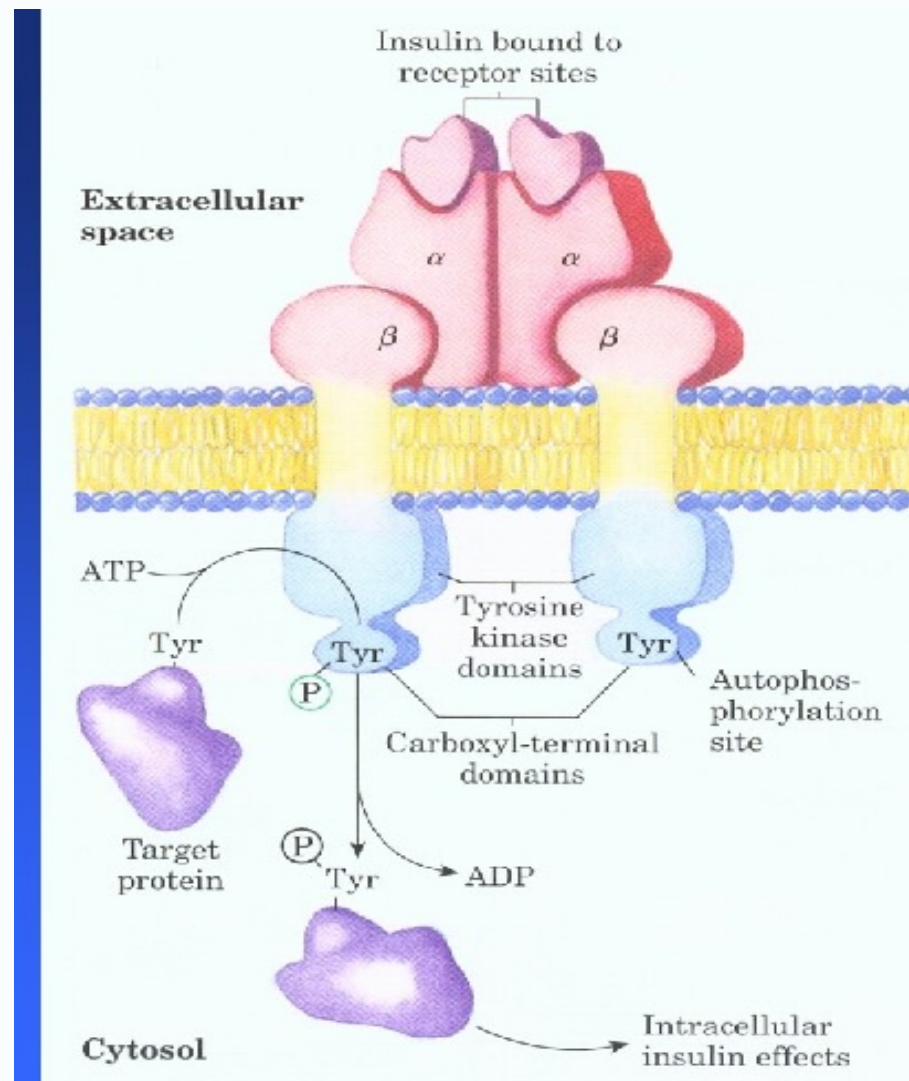
Väzobné miesto pre inzulín, α

Transmembránová časť, β

Intracelulárna časť β s
tyrozinkinázovou aktivitou

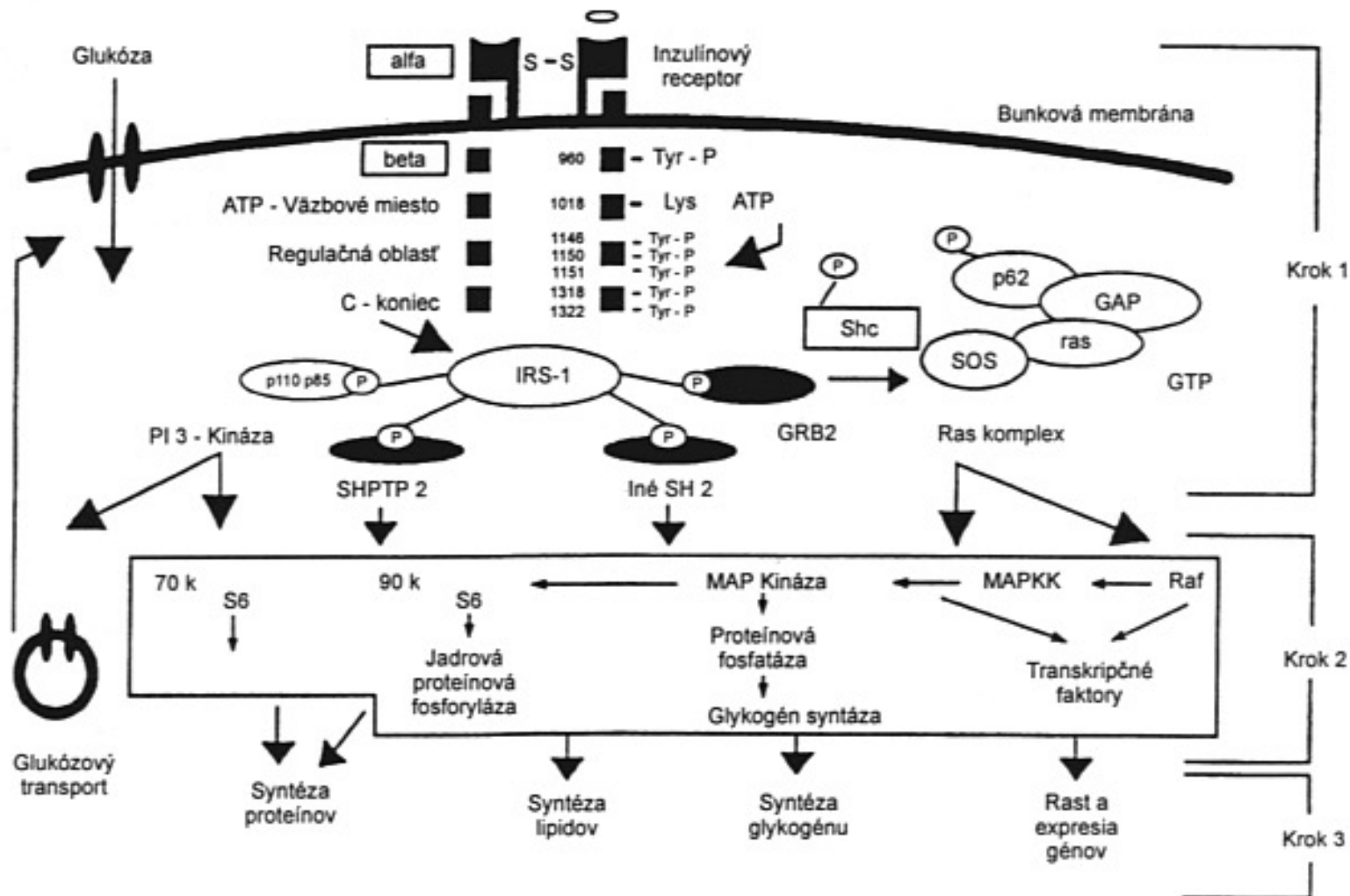
Autofosforylácia a fosforylácia
ďalších substrátov

IRS* a mnohé iné 
*"insulin related substrates"



Účinky inzulínu na metabolizmus bunky

("zjednodušená schéma" prof. Klimeša)



Iné hormóny príbuzné inzulínu a glukagónu

Inzulín je len jedným členom (z hľadiska praktickej medicíny najznámejším) rodiny hormónov regulujúcich metabolizmus a reprodukciu.

Inzulín je fylogeneticky najmladším, funkčne vysoko špecializovaným členom tejto rodiny.

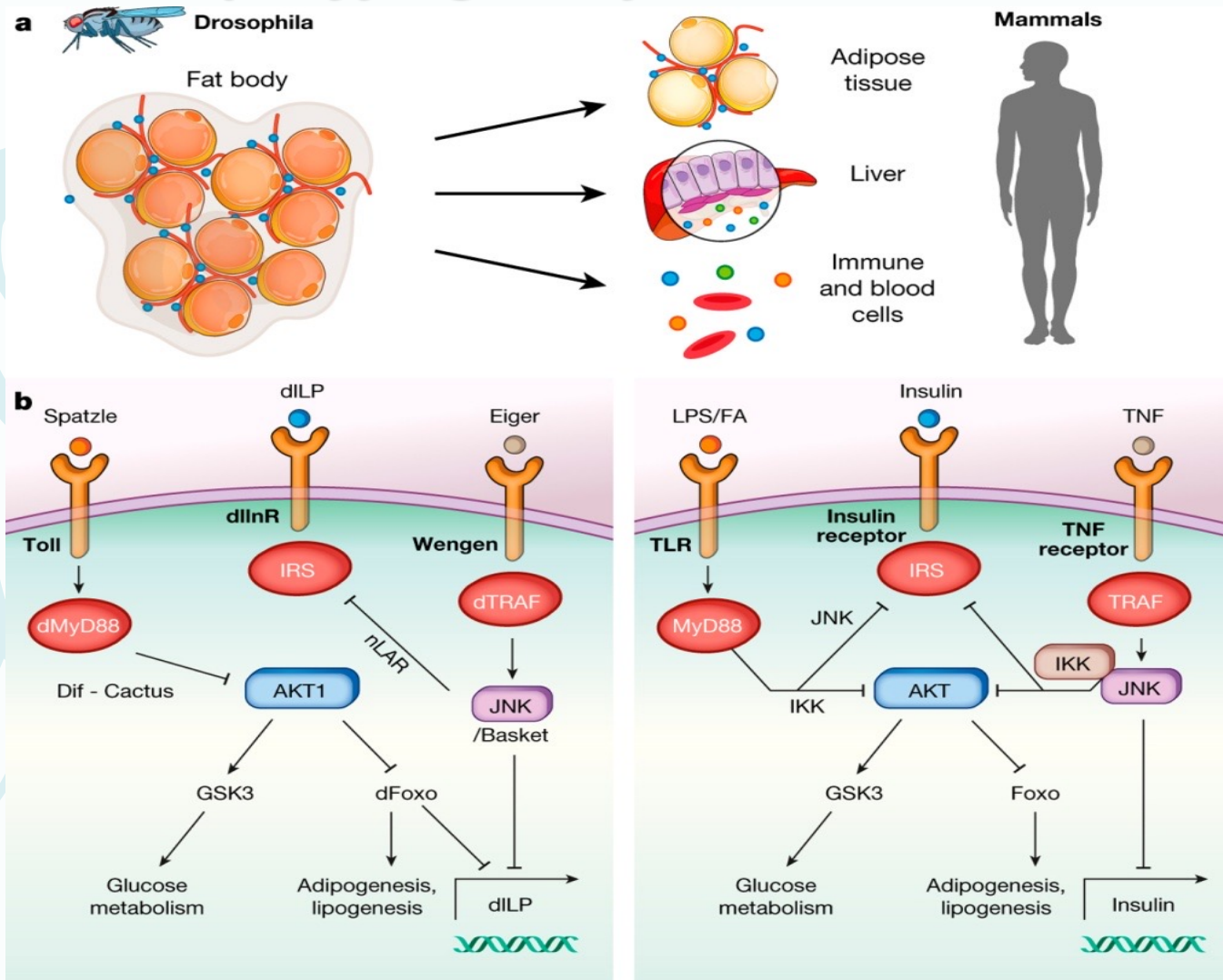
Do širšej rodiny patria napríklad:

Insulin like growth factors 1 a 2 (IGF 1, 2). Väčšie molekuly ako inzulín, nemajú hypoglykemizujúci účinok.

Relaxins (viac typov)

Polypeptid podobný glukagónu – **glucagon like polypeptid 1 (GLP)** sa tvorí v črevách a je dnes zaradený medzi **inkretinové hormóny** (kapitola 3).

Účinky inzulínu podobných rastových faktorov na nižšom stupni fylogenézy a inzulínu u človeka

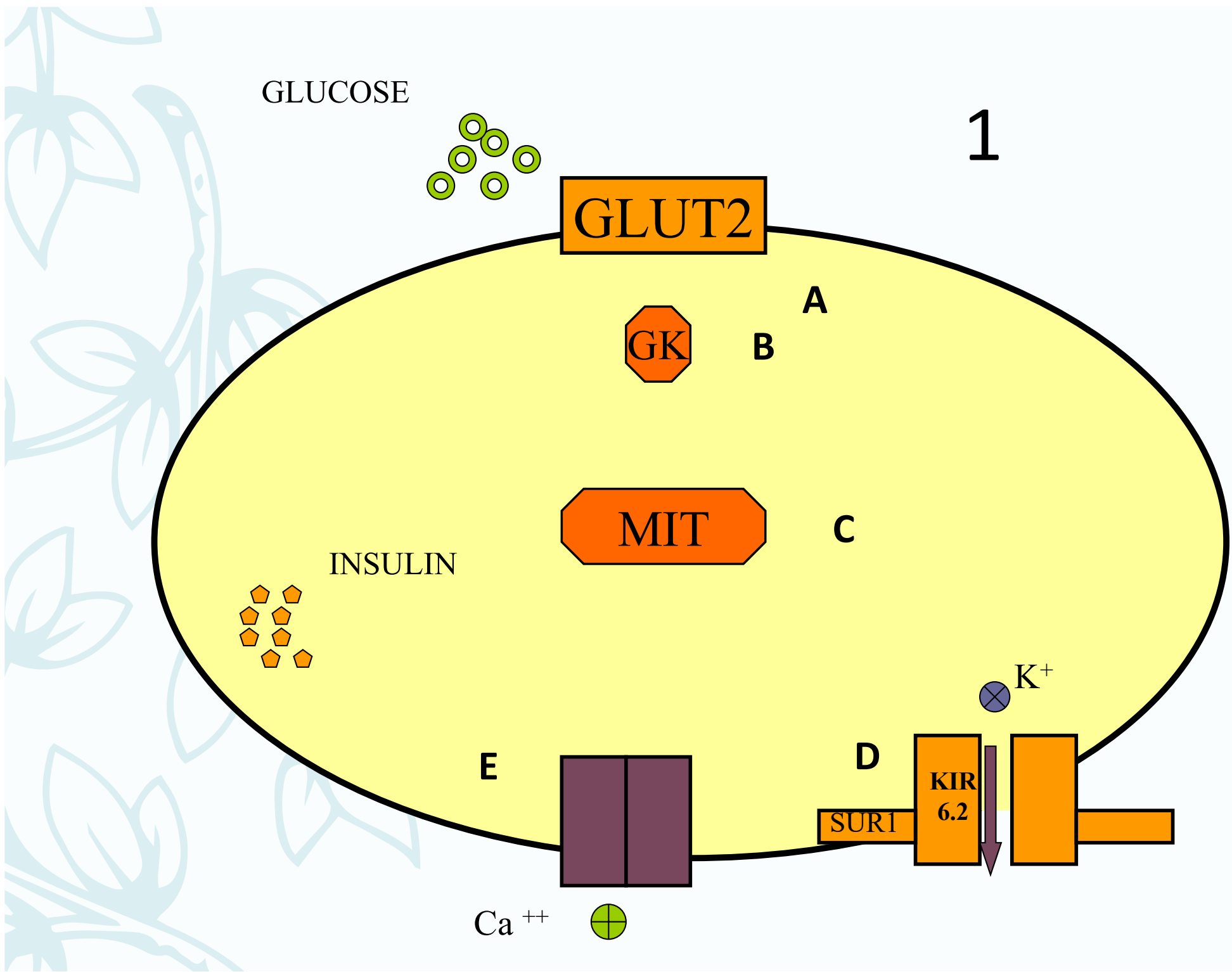


Glukóza a sekrécia inzulínu (1 – 6)

JEDNOTLIVÉ KOMPONENTY SYSTÉMU

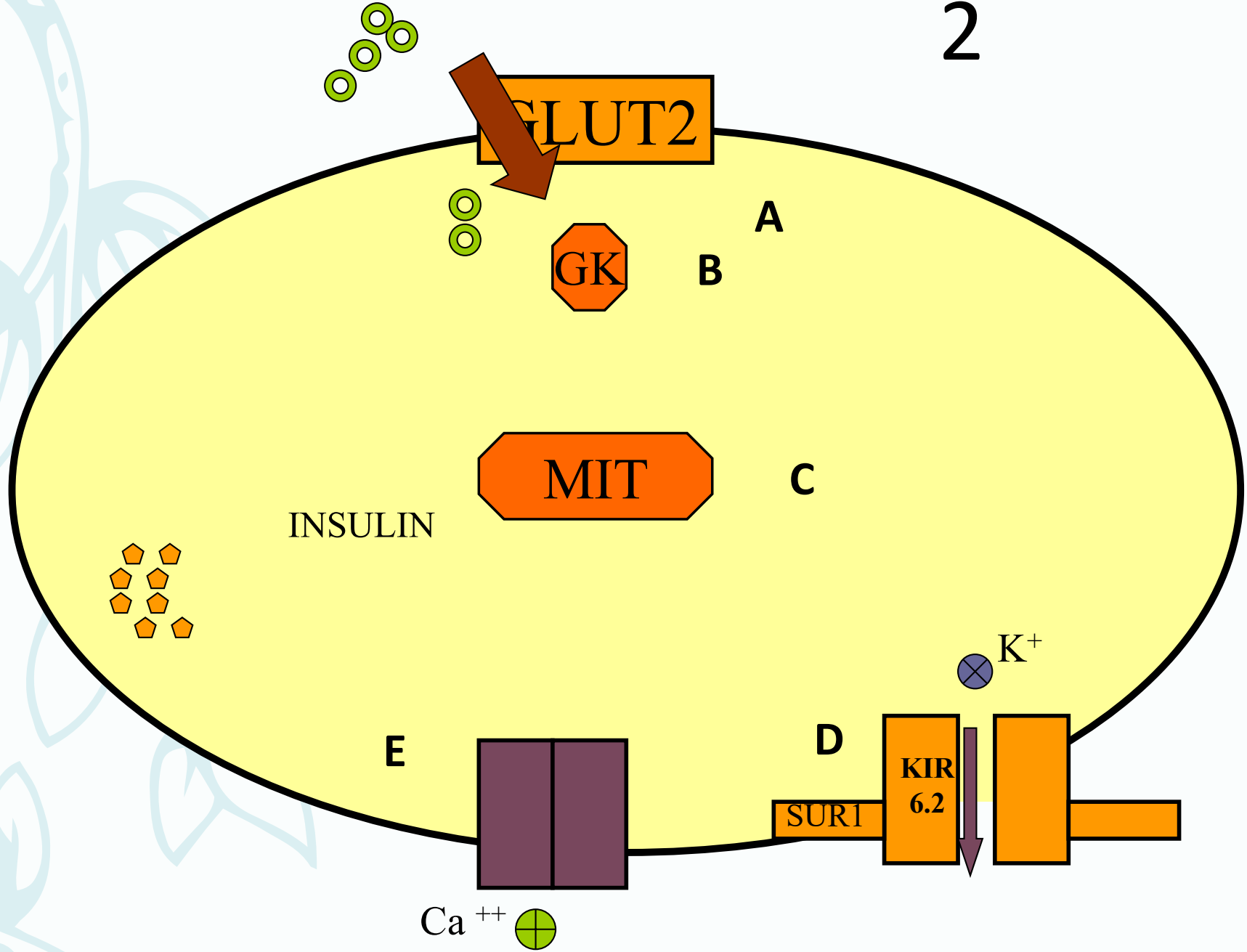
- GLUT2 – glukózový transportér B buniek* (A)
- Glukokináza (GK) glukózový senzor B buniek (B)
- Mitochondrie, miesto tvorby ATP (C)
- Kir6.2-SUR1 – Potassium inward rectifier channel (draslíkový kanál) s receptorom pre sulfanylureu (D)
- Vápnikový kanál (E)

*V rôznych tkanivách sa nachádzajú rôzne typy GLUT transportérov. Vo svaloch a tukovom tkanive je to GLUT4, ktorý je závislý na inzulíne. GLUT2 v Langerhansových ostrovčekov funguje bez inzulínu.



GLUCOSE

2



GLUT2

GK

MIT

INSULIN

A

B

C

E

D

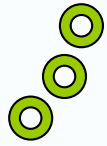
SURI

KIR 6.2

K⁺

Ca⁺⁺

GLUCOSE



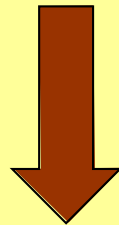
3

GLUT2

A

GK

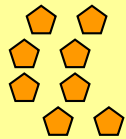
B



MIT

C

INSULIN

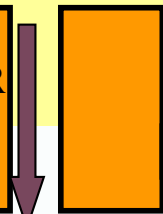


K⁺

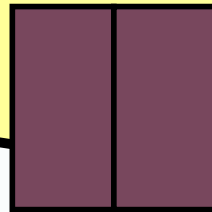
D

SURI

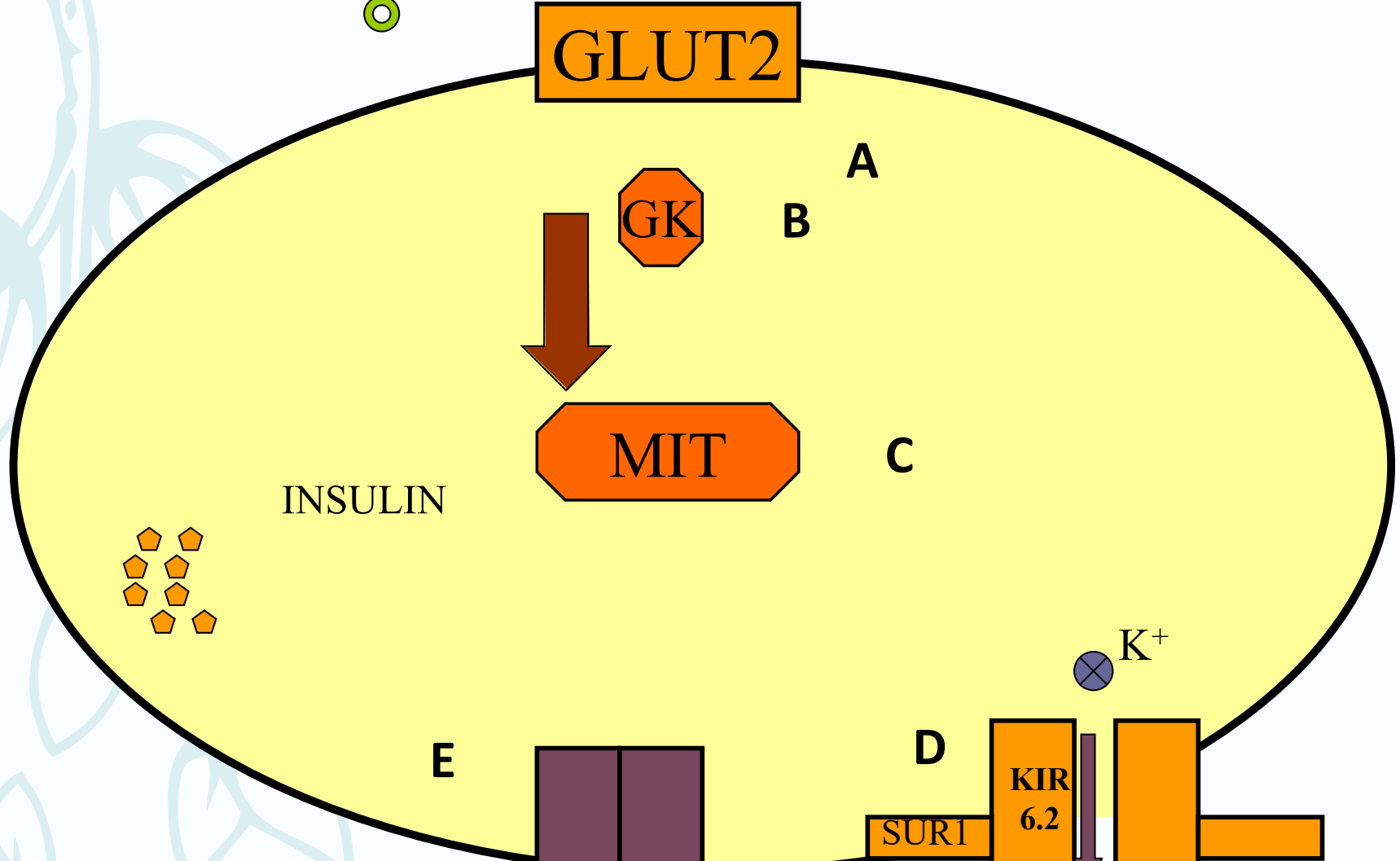
KIR 6.2



E



Ca⁺⁺



GLUCOSE

4

GLUT2

A

GK

B

MIT

C

INSULIN

ATP ↑

K⁺

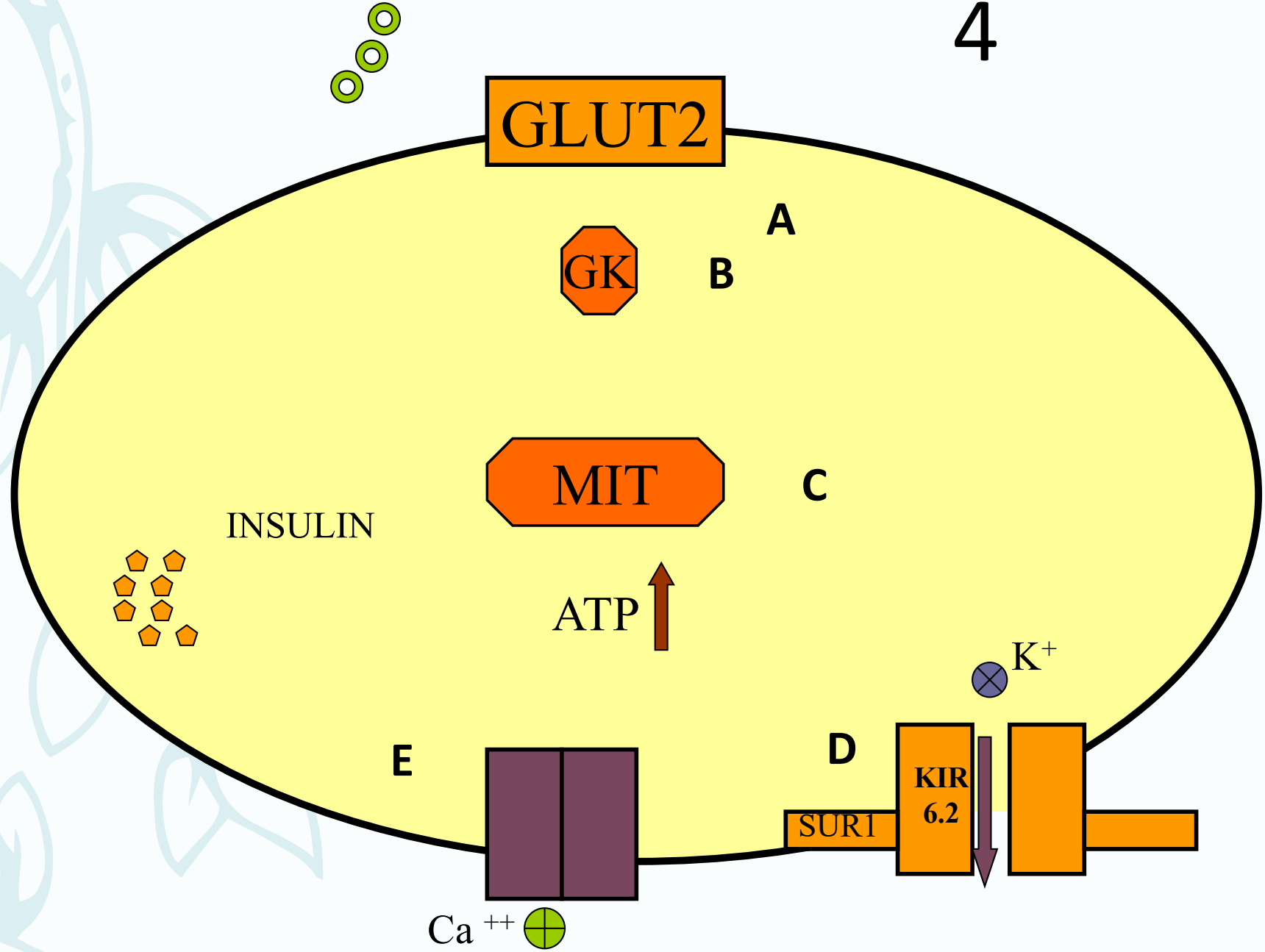
D

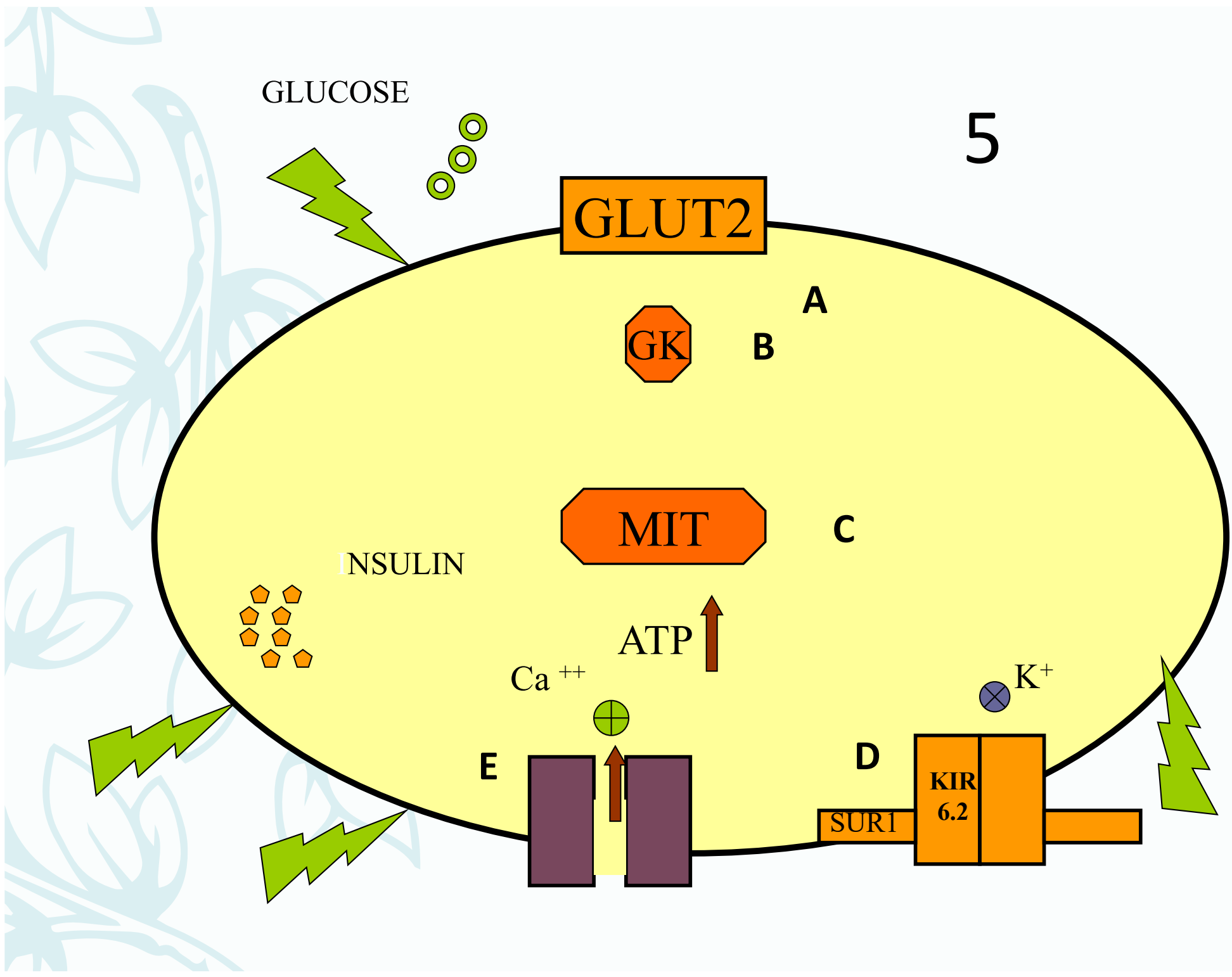
KIR 6.2

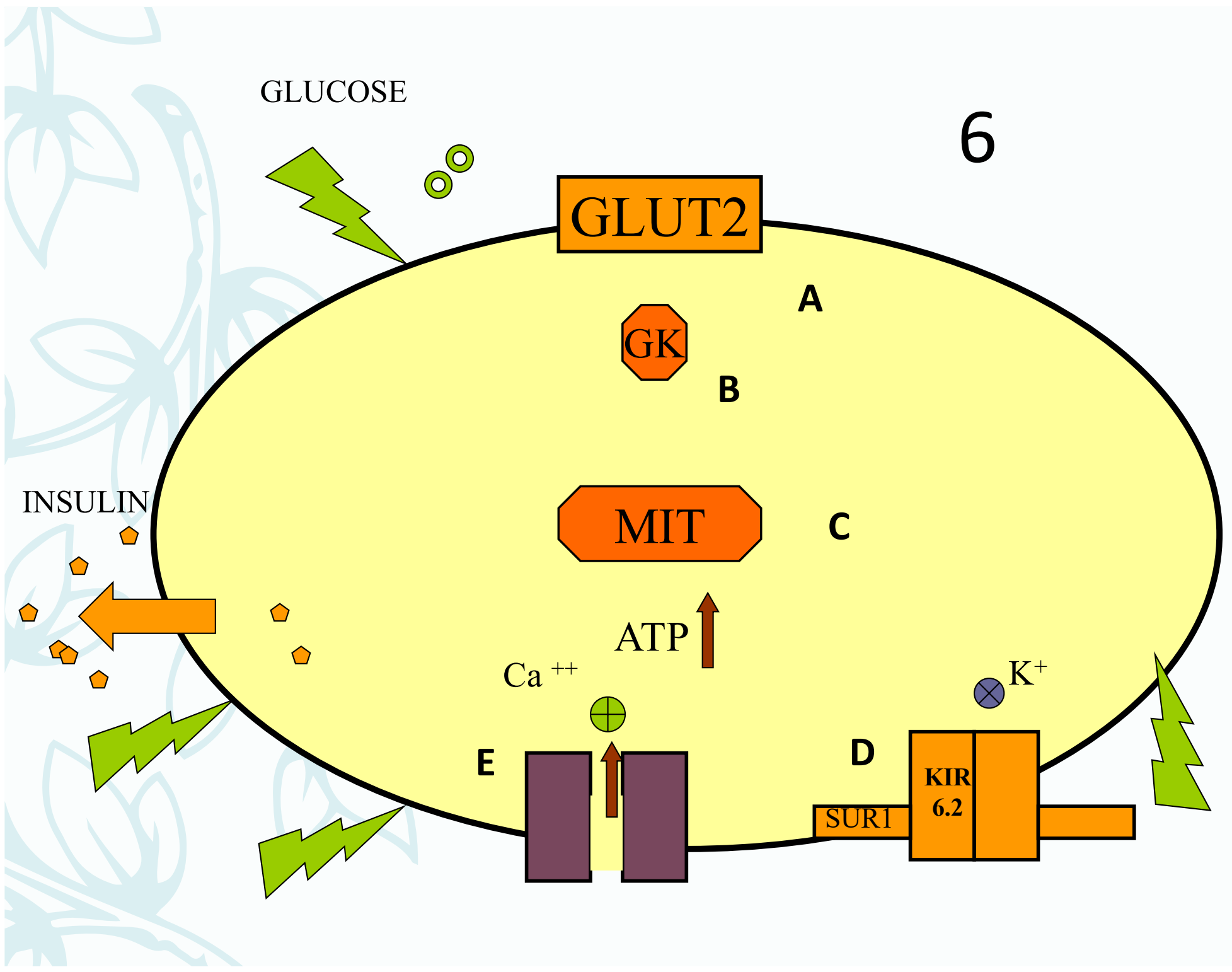
SURI

E

Ca⁺⁺ ⊕







Glukóza a sekrécia inzulínu

súhrn 1 - 6

1. Po najedení sa zvyšuje hladina extracelulárnej glukózy

Draslíkový kanál je otvorený, vápnikový kanál je zatvorený

2. Cez GLUT2 glukóza voľne vstupuje do B buniek L.O.

3. Glukokináza metabolizuje glukózu, ak jej koncentrácia v bunke je nad fyziologickou hodnotou

4. Mitochondrie tvoria ATP

5. ZATVÁRA SA DRASLÍKOVÝ A OTVÁRA SA VÁPNIKOVÝ KANÁL, DEPOLARIZÁCIA MEMBRÁNY

6. Vylučovanie inzulínu z B buniek L.O.

Glukóza a sekrécia inzulínu

Poznámky

Po najedení sa zvyšuje hladina extracelulárnej glukózy.

Cez GLUT2* glukóza voľne vstupuje do B buniek L.O.

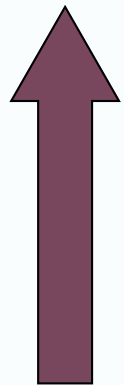
Glukokináza** metabolizuje glukózu, ak jej koncentrácia v bunke je nad fyziologickou hodnotou.

***Glukózových transportérov v rôznych tkanivách je veľa. Pre pochopenie patogenézy diabetes mellitus je dôležitý GLUT4, ktorý je inzulín dependentný a nachádza sa v bunkách svalov a tukového tkaniva. GLUT2 v membráne L.O. nie je inzulín dependentný.**

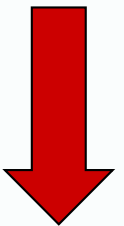
****Druhým enzýmom, ktorý je na začiatku glykolýzy v bunkách je hexokináza, ktorá pracuje aj pri veľmi nízkych koncentráciach intracelulárnej glukózy.**

K stimulátorom sekrécie inzulínu z L.O. okrem glukózy patria aj niektoré aminokyseliny a hormóny inkretinového typu.

Účinky inzulínu na metabolizmus



- Syntéza glykogénu
- Glykolýza a tvorba energie
- syntéza mastných kyselín a ich esterifikácia
- *Syntéza bielkovín**



- Glykogenolýza a glukoneogenéza
- Oxidácia mastných kyselín a lipolýza

*inzulín je rastový faktor a anabolický hormón

Inzulín a jeho antagonisti

Glukagón – odbúranie glykogénu, glukoneogenéza a blokáda glykolýzy v pečeni

Adrenalín, noradrenalín – odbúranie glykogénu, glukoneogenéza v svaloch, laktát \Rightarrow glukóza v pečeni

Rastový hormón (anabolický hormón), lipolýza, proteosyntéza

Glukokortikoidy – glukoneogenéza, blokáda proteosyntézy

Tyroidné hormóny a estrogén

*Za fyziologických okolností synergizmus
(counterregulation)*

INCEPTOR

Regulátor signalizačnej kaskády inzulínu

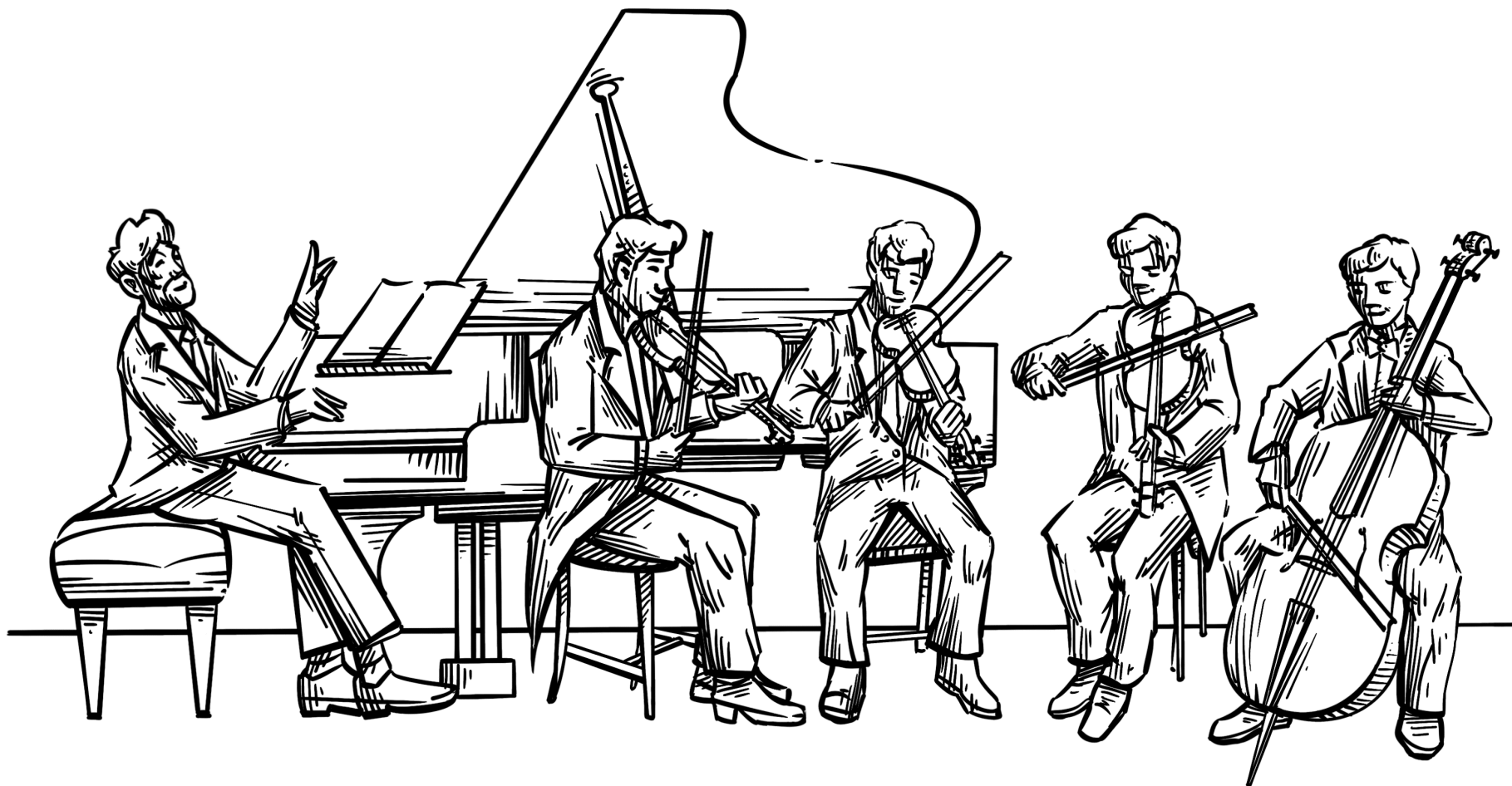
Nedávno bol objavený **inceptor**, inhibítor inzulínového receptora a receptora pre inzulínu podobného rastového faktora (IGF1). Bielkovina je kódovaná génom „lir“ (skratka insulin inhibitor receptor)

Vyradenie génu lir u myší má za následok hyperinzulinémiu a hypoglykémiu a úhyn zvierat pár hodín po narodení.

Výsledky pokusov svedčia o významnej fyziologickej funkcii **inceptora** v zmysle autokrinnej regulácie činnosti beta buniek ostrovčekov.

Podľa doterajších predstáv hyperglykémia indukuje tvorbu a vylučovanie inzulínu z beta buniek (a brzdí vylučovanie glukagónu). Objav inceptoru to zmení v tom zmysle, že je to zložitejšie – beta bunky kontrolujú vlastnú činnosť autokrinným spôsobom, aby to s vylučovaním inzulínu neprehnali.

Ansarullah et al. Inceptor counteracts insulin signalling in beta cells to control glycaemia. Nature 2021 590, 321-326



Rácz O, Frankel E, Brenišin M. Langerhansove ostrovčeky – metabolický mozog človeka. Interná medicína 2022 22, 353-357