임상 화학(Clinical Chemistry)

Lecture 6. Carbohydrate

Prof. Choi Jeong Su
E-mail : guesschjs@korea.ac.kr
H.P : 010-6314-3910

Lecture 6. Carbohydrate

■ Carbohydrate

- 화학적으로 Polyhydroxyaldehyde 혹은 Polyhydroxyketone으로 존재하고 가수분해에 의해 Aldehyde (R-CHO)나 Ketone (R-CO-R)을 생성하는 화합물
- 탄소와 물의 화합물이다. 실험식 $(CH_2O)n$
- 음식으로 섭취된 Carbohydrate(Starch)는 분해효소에 의해 단당류로 분해된 후 소장 점막에서 흡수되어 간으로 옮겨진다
- 식사 유래 6탄당의 **80% 포도당(Glucose)**, 15% 과당(Fructose), 5% Galactose

■ Functional groups

작용기	이름(group, -기)		유도체의 일반식과 이름	
$-OH$	hydroxyl	히드록시	$R-OH$	alcohol
$-O-$	ether	에테르	$R-O-R$	ether
$-CHO$	aldehyde	알데히드	$R-CHO$	aldehyde
$-CO-$	carbonyl	카르보닐	$R-CO-R$	ketone
$-COOH$	carboxyl	카르복실	$R-COOH$	carboxylic acid
$-COO-$	ester	에스테르	$R-COO-R$	ester
$-NH_2$	amino	아미노	$R-NH_2$	amine

■ Carbohydrate의 분류

1) 단당류 (Monosaccharide) : 더이상 가수분해 되지 않는 한 개의 당

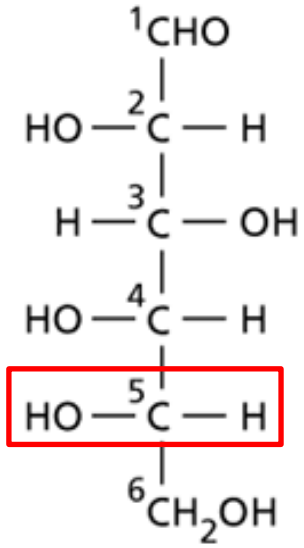
- Triose, Tetrose, Pentose, Hexose(Glucose , Galactose , Fructose).....

	탄소 수	종류
Triose	3	Glyceraldehyde, Dihydroxyacetone
Tetrose	4	Erythrose, Threose, Erythrulose
Pentose	5	Ribose, Arabiose, Xylose, Ribulose
Hexose	6	Glucose, Mannose, Galactose, Fructose

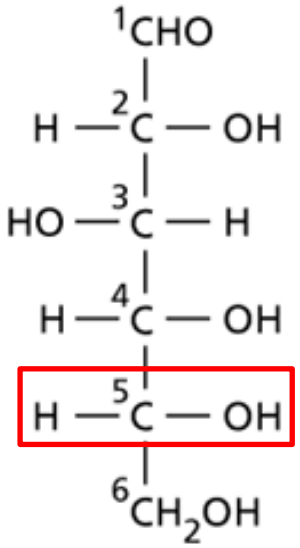
- Glucose가 혈당(Blood sugar)에 영향을 미치는 가장 주된 성분, Dextrose라 불림
- 알데히드(R-CHO) 유도체 → 알도오스(aldose)
  케톤(R-CO-R) 유도체 → 케토오스(ketose)

■ Carbohydrate의 분류

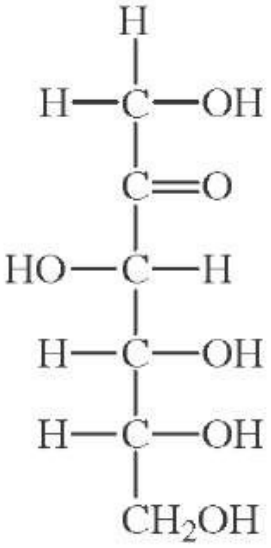
1) 단당류 (Monosaccharide) : 더이상 가수분해 되지 않는 한 개의 당



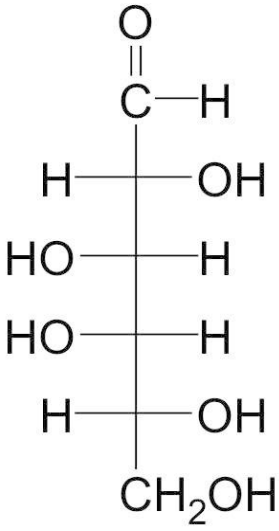
L-Glucose



D-Glucose



D-Fructose,
a ketohexose



D-Galactose

- D(dextro-, 오른쪽을 뜻함), L(levo-, 왼쪽을 뜻함)
- D-fructose만 ketose고 나머지는 aldose이다

■ Carbohydrate의 분류

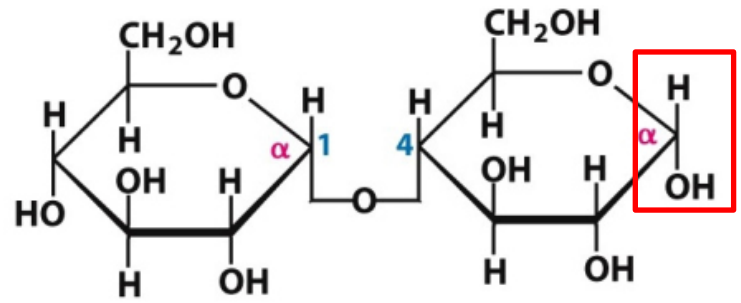
2) 이당류 (Disaccharide) : 가수분해에 의해서 두 개의 단당류로 분해되는 당
2개의 단당류가 glycosidic linkage에 의해 연결된 분자

- Oligosaccharide : 2~10개 단당류를 포함하고 있는 작은 탄수화물 사슬
이당류도 올리고당에 포함된다.
- 가장 일반적인 이당류
  ① Lactose (젖당) = Glucose + Galactose
  ② Sucrose (설탕) = Glucose + Fructose (비환원당)
  ③ Maltose (맥아당) = Glucose + Glucose

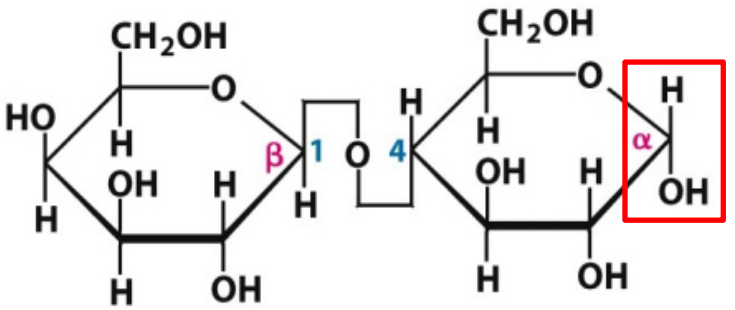
- 환원당: 2개의 단당류 사이의 결합 (한 분자의 알데히드 또는 케톤기와 다른 분자의 히드록시기 사이)이 일어나며 두 번째 분자에는 유리 케톤 또는 알데히드기가 남아있게 된다 (Maltose, Lactose)
- 비환원당(nonreducing sugar): 단당류 2분자 사이의 결합반응에 양쪽 분자의 알데히드기와 케톤기가 둘 다 포함되는 경우, 자유 알데히드 또는 케톤기가 없어 금속이온을 환원할 수 없다 (Sucrose).

■ Carbohydrate의 분류

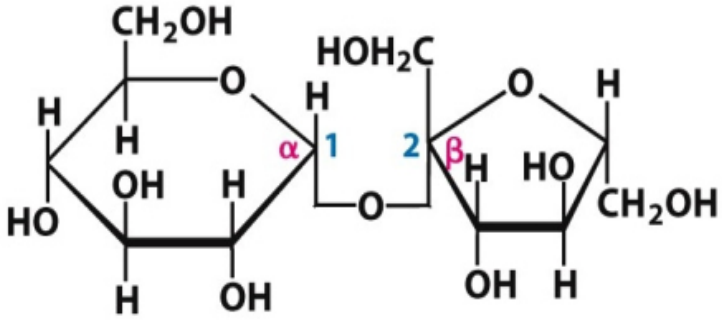
2) 이당류 (Disaccharide)



Maltose
(α-D-Glucopyranosyl-(1→ 4)-α-D-glucopyranose



Lactose
(β-D-Galactopyranosyl-(1→ 4)- α-D-glucopyranose



Sucrose
(α-D-Glucopyranosyl-(1→ 2)-β-D-fructofuranose

■ Carbohydrate의 분류

3) 다당류(polysaccharide) : 11개 이상의 단당류가 연속적으로 결합된 사슬 분자

- Starch, Glycogen, Cellulose, Dextrin, Inulin

① Starch (녹말) : 식물성 다당류로 Amylose와 Amylopectin으로 이루어져있다.
α-Amylase는 췌장과 타액에서 분비 되는 소화효소로 starch를 가수분해하여 maltose로 소화시킨다.
amylose는 100% 가수분해, amylopectin은 60% 정도 가수분해

② Glycogen : 동물성 다당류로서 간 및 근육에 저장되는 형태
간의 글리코겐은 Glucose로 분해 후 혈액 중으로 방출하여 혈당 조절이 가능하지만 근육의 글리코겐은 분해 된 Glucose를 혈액으로 방출하지 않고 근육에서 이용된다

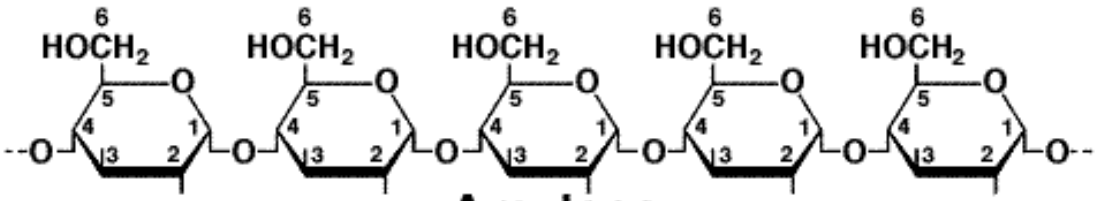
③ Cellulose : 모든 식물의 구조성분

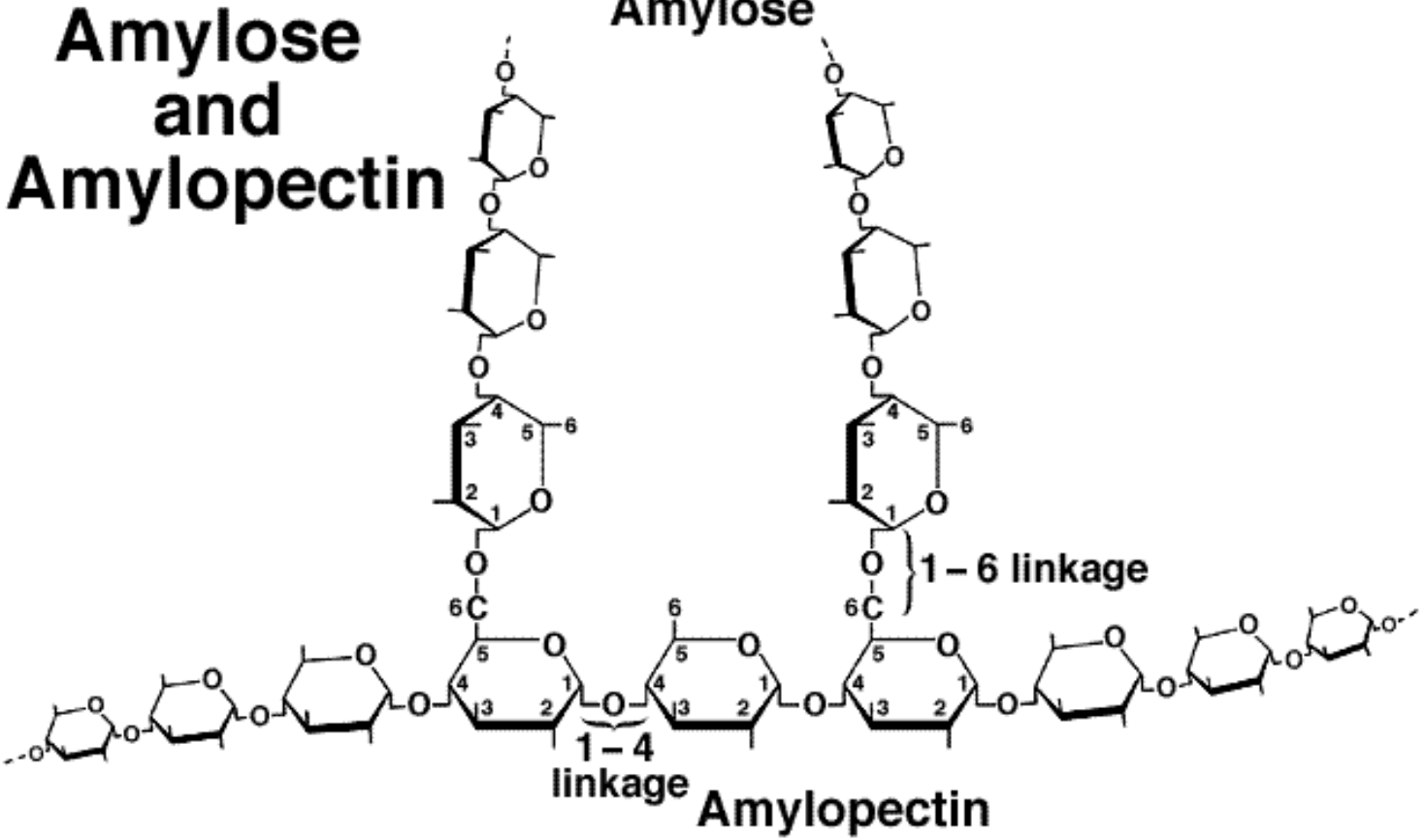
④ Inulin : Fructose로 이루어진 다당류

■ Carbohydrate의 분류

3) 다당류(polysaccharide) : Starch

Randy Moore, Dennis Clark, and Darrell Vodopich, Botany Visual Resource Library © 1998 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.





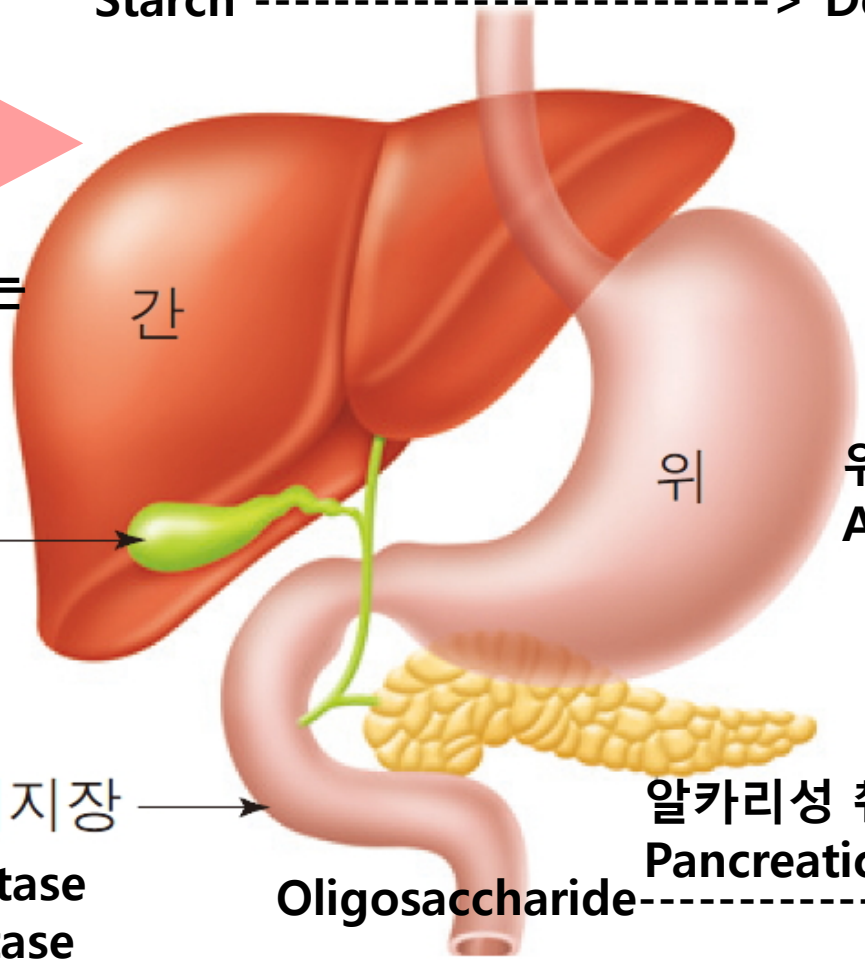
Lecture 6. Carbohydrate

■ Carbohydrate 소화 흡수

- 녹말과 글리코겐(섭취) → 부분적 소화 (타액 아밀라아제(salivary amylase) 작용) → 중간물질 형성 (덱스트린과 말토오스) → 아밀라아제 활성 억제(위의 산성 pH) → 소장 pH 증가 (췌장 분비: 알칼리성 췌액) → 췌장성 아밀라아제(pancreatic amylase)는 올리고당(oligosaccharide)에 이어서 말토오스로 분해
- 말토오스: 섭취된 락토오스, 수크로오스와 함께 → 소장점막의 이당류 가수분해효소(말타아제 maltase, 락타아제 lactase, 수크라아제 sucrase)에 의해 분해 → 글루코오스, 갈락토오스, 프룩토오스가 생성.
- 단당류 흡수: 십이지장과 회장의 점막세포에서 운반체-매개 운반(촉진확산) 흡수
- 단당류는 문맥을 통해 간으로 운반.

■ Carbohydrate 소화 흡수

Salivary Amylase
Starch ----------> Dextrin, Maltose



간문맥을 통해 단당류는
간으로 운반

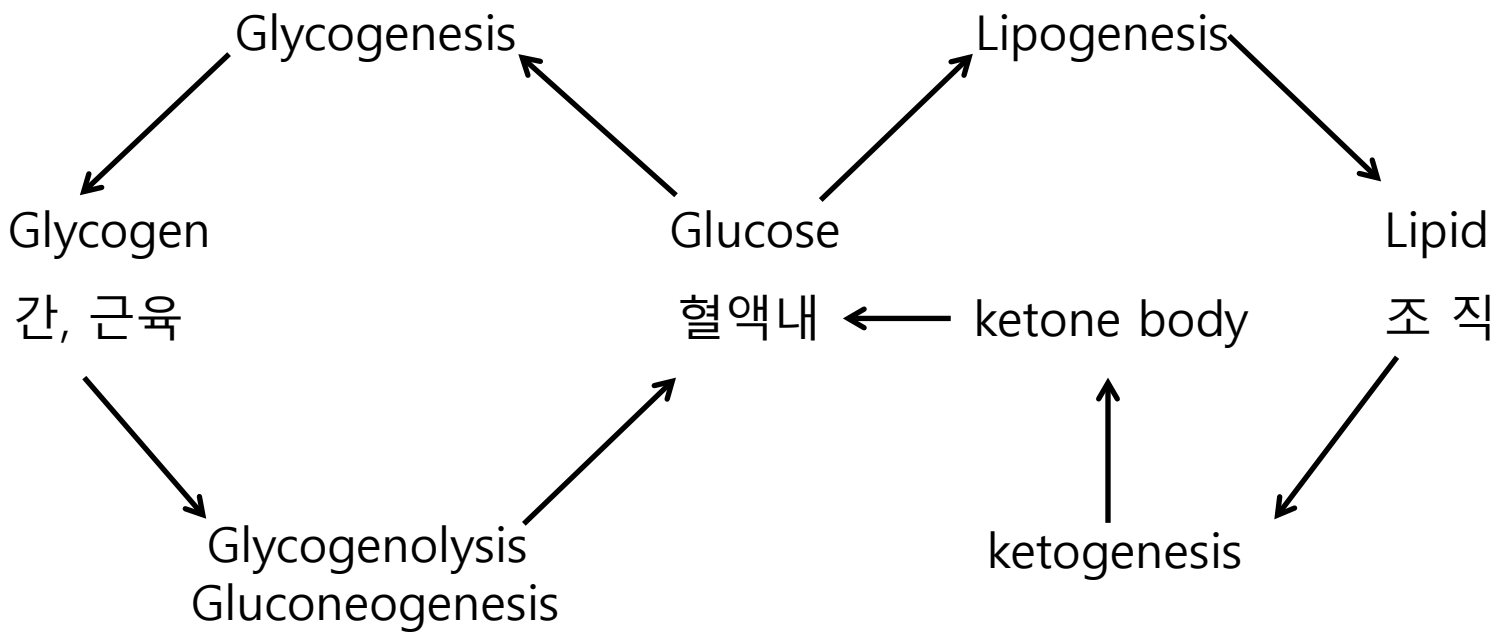
위산(HCl)의 낮은 pH로
Amylase 활성 억제

알카리성 췌장액
Pancreatic amylase
Oligosaccharide----------> Maltose

Maltase
Lactase
Sucrase
Disaccharide----------> Monosaccharide

Lecture 6. Carbohydrate

■ Glucose metabolism



* Glycogenesis : 포도당 (Glucose) 이 Glycogen 으로 합성되는 것.
* Glycogenolysis : Glycogen이 포도당 (Glucose) 으로 분해되는 것.
* Lipogenesis : 포도당 (Glucose) 이 Lipid 로 합성되는 것.
* Gluconeogenesis : 탄수화물이 아닌 amino acid로 부터 포도당신생을 뜻한다.
* Ketogenesis : 지방산 (fatty acid)이 ketone 으로 합성되는 것

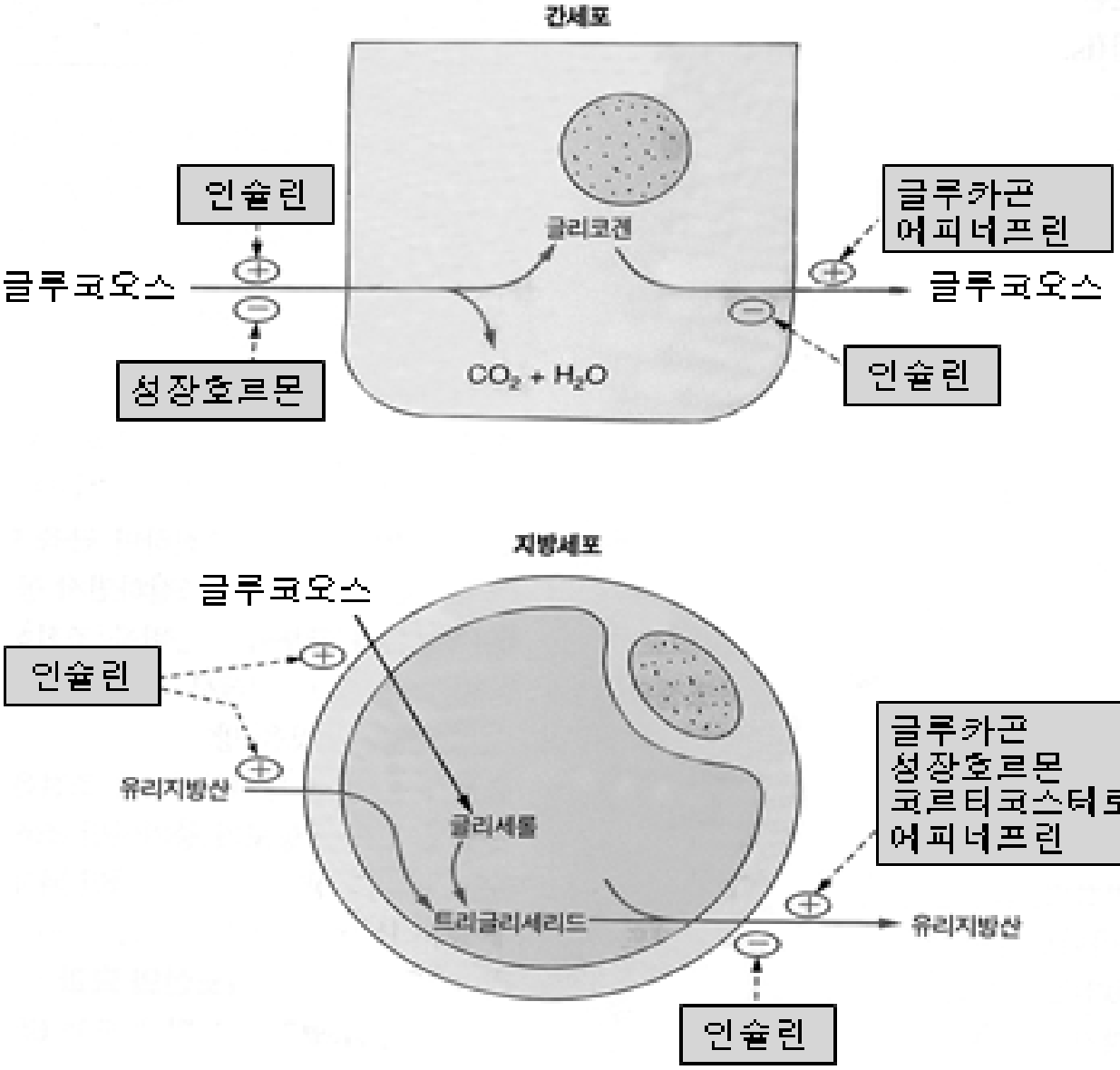
■ 혈중 Glucose의 조절

- 공복 시 혈당 (Fasting Blood Sugar Level) : 80 - 120 mg/dl
- 당의 신역치 (신장이 감당할수 있는 당의 한계) : 160 - 180 mg/dl
- 식후 혈당 상승 → 정상 (약 2~3시간 후) 식후 혈당 최고치는 45~60분
- 혈당조절은 내분비 호르몬에 의해 조절된다
- 고혈당의 경우
  * 췌장의 랑게르한스섬(Langerhans islet) β-세포 자극 → **인슐린(insulin)** 분비 → 혈당 감소시키는 유일한 호르몬
- 저혈당의 경우
  * 부신피질로부터 에피네프린(Epinephrine)의 분비가 촉진
  * 글루카곤 (Glucagon), 당류코르티코이드 (Glucocorticoid), 성장호르몬 (Growth hormone) 등도 혈당 상승에 기여

■ 혈중 Glucose의 조절

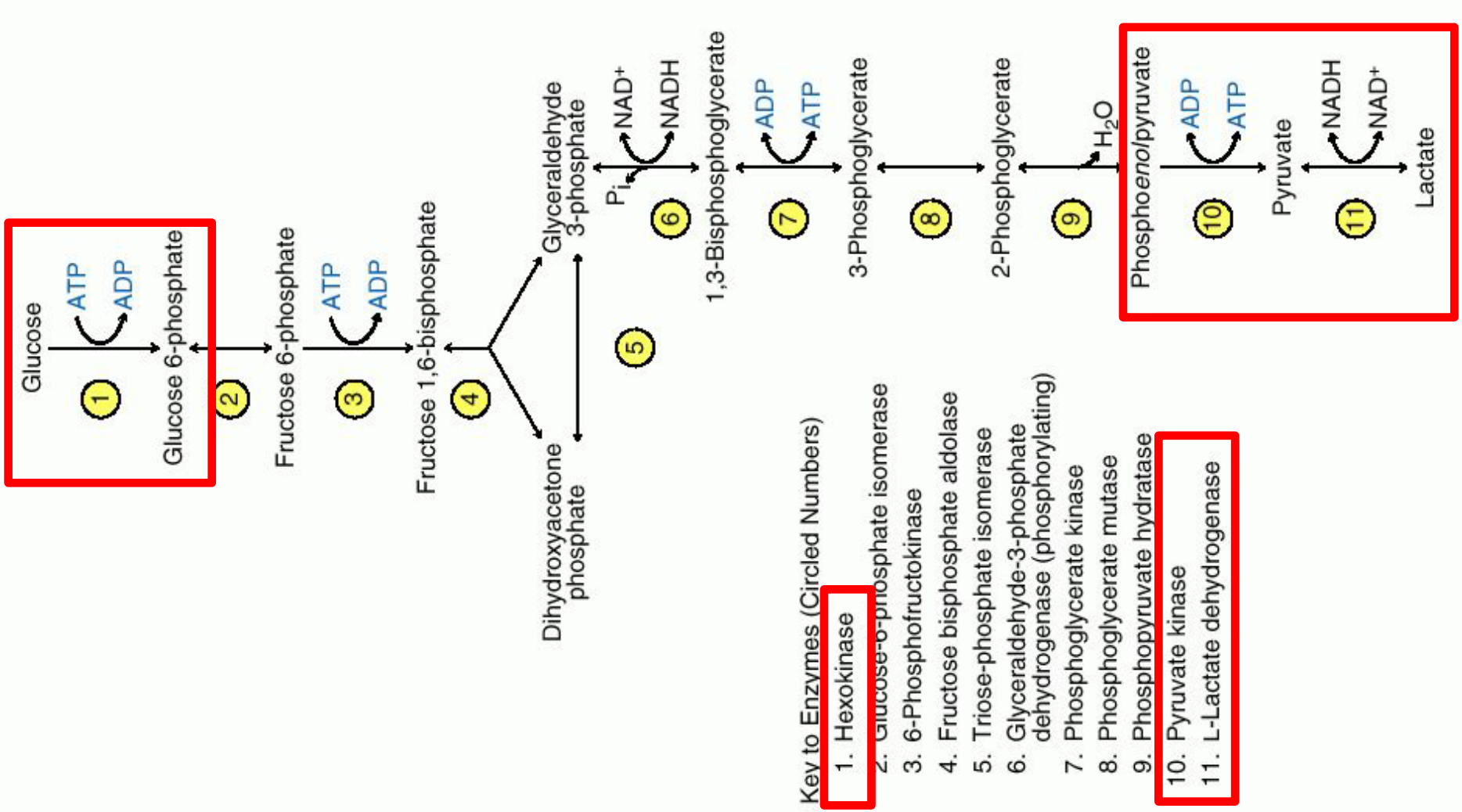
호르몬	혈당	탄수화물 대사	단백질 대사	지질대사
인슐린	**감소**	글리코겐 합성 증가	단백질 합성 증가	지방 합성 증가
		글리코겐 분해 감소		지방 분해 감소
		당신생 감소		케톤체 생성 감소
글루카곤	**증가**	글리코겐 합성 감소	직접적인 효과는 없음	지방 분해 증가
		글리코겐 분해 증가		케톤체 생성 증가
		당신생 증가		
성장호르몬	**증가**	글리코겐 분해증가	단백질 합성 증가	지방 합성 감소
		당신생 증가		지방 분해 증가
		글루코오스 이용 감소		케톤체 생성 증가
당류코르티코이드 (코르티졸)	**증가**	글리코겐 합성 증가	단백질 합성 감소	지방 합성 감소
		당신생 증가		지방 분해 증가
				케톤체 생성 증가
에피네프린	**증가**	글리코겐 합성 감소	직접적인 효과는 없음	지방 분해 증가
		글리코겐 분해 증가		케톤체 생성 증가
		당신생 증가		

■ 혈중 Glucose의 조절



■ 해당작용(glycolysis)

- 순환 혈중 포도당을 분해하여 체세포 대사 활성에 주된 에너지원이 되는 ATP를 생성
- 글루코스 한 분자로부터 2분자의 ATP 생성



■ Glucose의 임상적 의의

- 고혈당증 (hyperglycemia): 공복시의 혈 중 glucose 값이 160㎎/dL 이상
- 저혈당증 (hypoglycemia): 공복시의 glucose 값이 60㎎/dL 이하
- Glucose → 신사구체에서 여과 → 거의 전부가 재흡수(세뇨관)
- 혈중 Glucose 가 160 ~ 180㎎/dL 범위의 신역치 초과 → 요중 배설 (당뇨가 나타남).

고혈당 (160㎎/㎗ 이상)	저혈당 (60㎎/㎗ 이하)
당뇨병 (Diabetes) 간질환 (Hepatic Disease)	고 인슐린 혈증 (Hyperinsulinism) 간암 (Hepatoma) 간질환 (Hepatic Disease) Addison's Disease

■ 당뇨병 (Diabetes Mellitus)

1) 인슐린의존성 당뇨병(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, IDDM, Type Ⅰ)
- 인슐린이 절대적으로 부족 (췌장 랑게르한스섬 β-세포가 파괴 때문).
- 자가면역질환 (항체나 인슐린 생산 β-세포를 파괴)으로 매일 반복적으로 인슐린을 정맥주사 하거나 췌장에 주입시키는 요법이 필수적

2) 인슐린비의존성 당뇨병(Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM, Type2)
- 경증 당뇨병 형으로 성인에서 발병, β-세포에서의 인슐린 생산이 느리거나 부족
- 인슐린 저항성(주어진 혈장 인슐린 농도에 대해 말초조직의 반응 감소)의 특징
- NIDDM 환자의 약 90% 정도는 치료 가능, 심한경우 IDDM으로 진행

3) 임신성 당뇨병(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)
- 임신 중 췌장 호르몬인 태반성 락토겐(placental lactogen, hPL) 분비증가
  → 일부 인슐린의 후수용체(postreceptor) 부위 활성 억제
- 일부 GDM 환자는 몇 년 후 NIDDM으로 발전

4) 영양실조형 당뇨병(nutrient deficiency diabetes mellitus, NDDM)

■ 혈당치 기준범위

공복 혈당(fasting blood glucose)의 기준범위		
검체	mg/dL	mmol/L
혈청 및 혈장	70-105	3.9-5.8
전혈	65-95	3.6-5.3
신생아	30-60	1.7-3.3
뇌척수액(CSF)	40-70	2.2-3.9
수시뇨	<30	<1.7

- 혈청 글루코오스의 농도: 성별에 따른 차이는 보이지 않으며 식사의 영향 외에 연령, 일시적인 운동, 스트레스 등에 의해 증가.
- CSF의 글루코오스 농도: 혈청 농도의 약 60% 정도, 항상 혈청 농도와 같이 측정해서 비교 해야 임상적 가치가 높다.

■ 혈당 측정법

1) 당의 환원력을 이용하는 방법

- 당이 가지고 있는 환원력을 이용하여 구리(Alkaline Cupric Reaction)나 철(Alkaline Ferric Reaction)을 이용하는 과거에 사용했던 방법
- 혈중에 공존하는 비당환원성물질과도 반응하여 glucose에 다한 특이성이 없다
  *요산, 아스코르브산(ascorbic acid), 글루타티온(glutathione)
- 최근에는 전부 효소법을 이용한다.

① Folin - wu 법

- 제단백 : $Na_2WO_4 + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + H_2WO_4$
- Cu^{2+} + glucose $\xrightarrow{heat}$ Cu^{+} + Phosphomolybdate --> Blue molybdenum(600nm)

② Somogyi - Nelson 법 (진당 정량)

- 제단백 : $ZnSO_4 + Ba(OH)_2 \rightarrow Zn(OH)_2 + BaSO_4$
- Cu^{2+} + glucose $\xrightarrow{heat}$ Cu^{+} + Aresenomolybdate ---> Blue molybdenum(600nm)

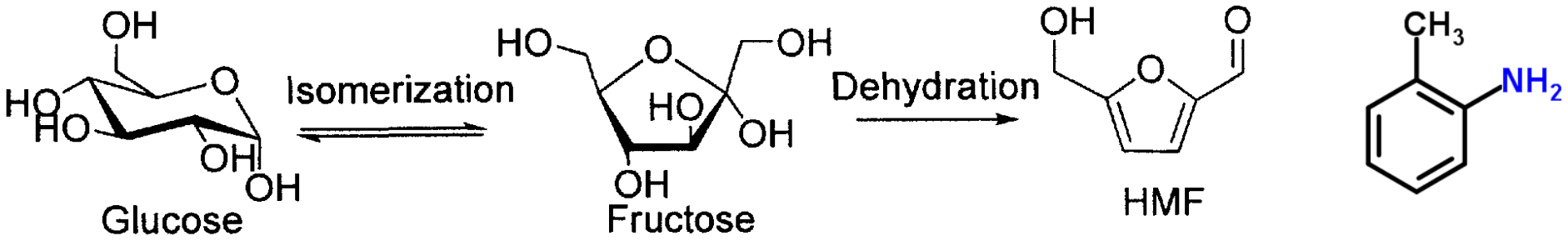
③ Fe 이용법 (Hagedorn-Jensen 법)

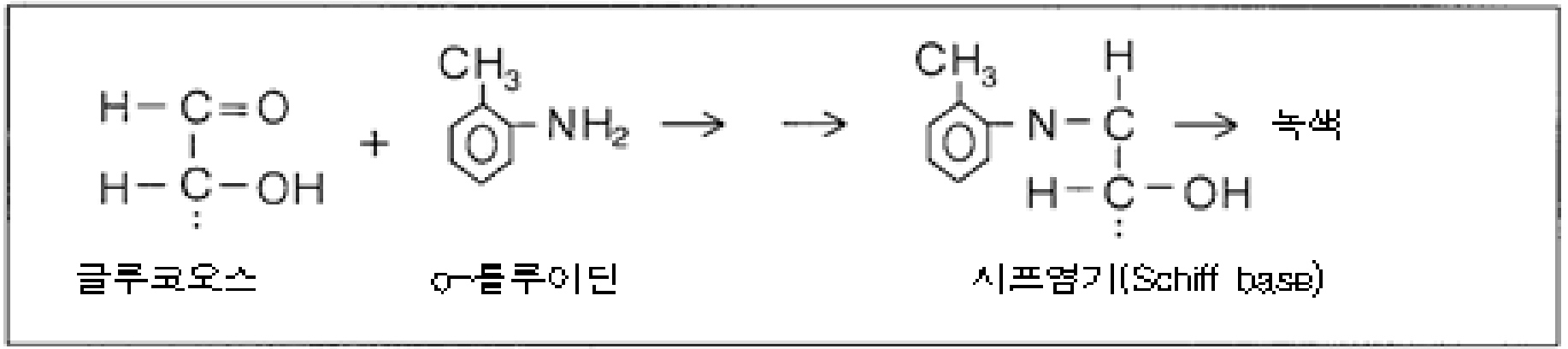
- Glucose + $Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$ // Excess $Fe^{+3} + 2I^{-} \rightarrow Fe^{+2} + I_2$ // I_2 + Starch → Blue

■ 혈당 측정법

2) 축합법

- glucose를 초산의 존재하에서 가열하면 5-hydroxymethyl-2-furfural를 형성하고 이를 아민기를 가진 방향족 O-toluidine과 축합시켜 Glycosulamine 형성시킨다
- Green (700nm)에서 측정





■ 혈당 측정법

3) 효소법 (Enzyme Method)

- 특이도와 감도가 우수하며 유해 시약을 사용하지 않으므로 현재 가장 많이 이용

① GOD-POD 법 : 생성된 H_2O_2를 POD 를 이용하여 색소원을 산화 비색하는 방법

- β-D-Glucose + O_2 + H_2O ----GOD----> D-Glucuronic acid + H_2O_2
- H_2O_2 + 4-AAP + Phenol ----POD----> Quinone (Red, 500nm) + H_2O

  * GOD : Glucose Oxidase

  * POD : Peroxidase

  * 4-AAP : 4-aminoantipyrine

- α형(34%)을 β형(66%)으로 전환 하기 위해 포도당 변성광효소(glucomutarotase)
- 산소전극(oxygen electrode)으로 소비된 O2을 측정, 생성된 H_2O_2를 전극으로 측정
- 생성된 H_2O_2를 catalase로 에탄올과 반응, 생성된 아세트알데히드 측정 방법

■ 혈당 측정법

3) 효소법 (Enzyme Method)

- 특이도와 감도가 우수하며 유해 시약을 사용하지 않으므로 현재 가장 많이 이용

② Hexokinase 법 : 포도당을 ATP 존재하에서 HK 에 의해 Glucose - 6 - Phosphate로 전환시켜 측정하는 방법, **가장 정확하다**

- HK, G-6-PD Method

Glucose + ATP ---**HK**---> Glucose-6 -Phosphate + ADP

G-6-Phosphate + NADP ---**G-6PD**---> 6-Phosphogluconic acid + **NADPH (340nm)**

- HK, PK, LDH Method

Glucose + ATP ---**HK**---> ADP + PEP (Phosphoenolpyruvate) ---**PK**---> Pyruvate

Pyruvate + NADH + H^+ ---**LDH**---> Lactate + NAD (340 nm에서 흡광도 감소)

③ Glucose dehydrogenase(GDH) Method

β-D-glucose + NAD^+ ---**GDH**---> D-glucuronolactone + NADH (340nm)

■ 포도당 부하시험 (Glucose Tolurance Test, GTT)

- 체내의 당질 제거능을 이용하여 포도당을 경구 또는 경피적으로 투여한 후 일정한 시간마다 혈당수치를 검사한다

① 경구 부하법 (Standard Oral GTT)

- 포도당을 경구로 투입하여 2시간 동안 혈당은 30분, 요당은 1시간 간격으로 측정
- 정상치 : FBS<100 mg/dL 모든 요당 음성
  60 minutes<160 mg/dL
  90 minutes<140 mg/dL
  120 minutes<120 mg/dL

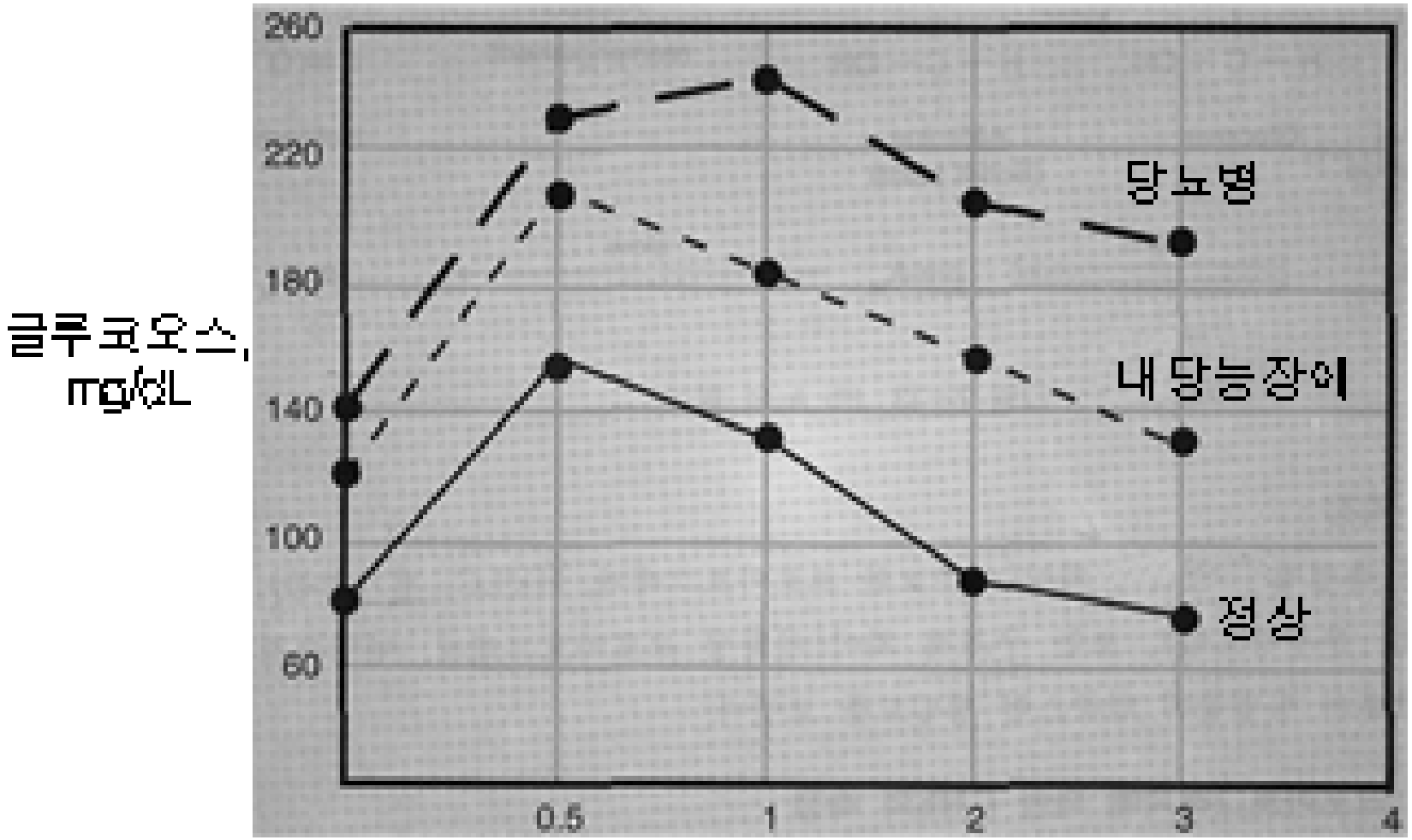
② 정맥내 부하법 (Intravenous GTT)

- 경증 당뇨병 또는 만성 췌장염의 진단과 예후판정에 활용
- 정상인은 30~40분후 정상치로 돌아온다 (10, 20, 30, 60, 90, 120분)

③ 식후 2시간치(Two Hour Postprandial Glucose, PP2)

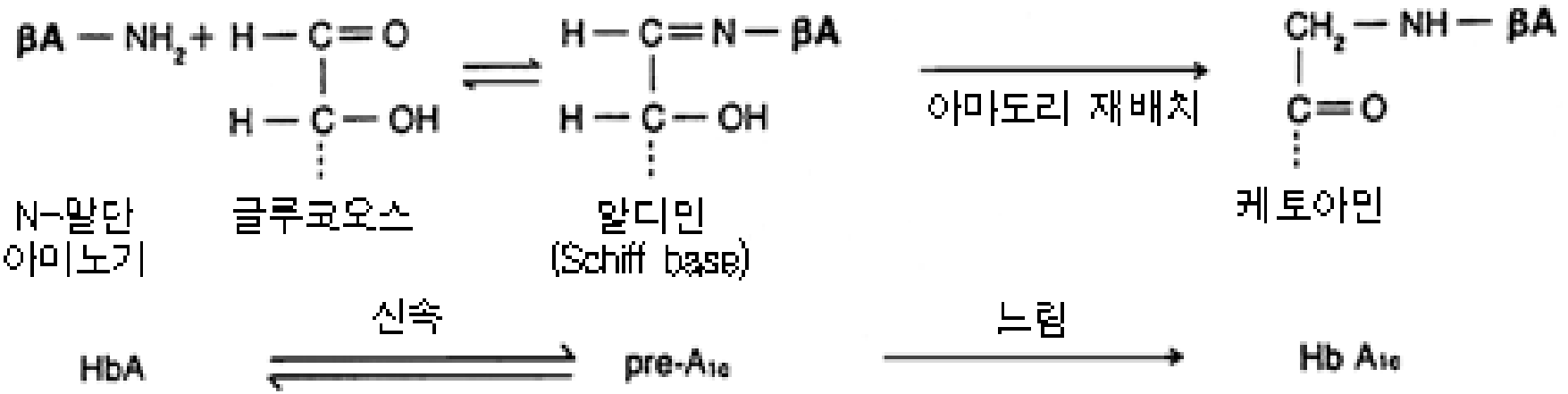
- 아침 식전에 채혈하여 Glucose 농도 측정 기록하고 식후 2시간 후 채혈하여 Glucose 농도 측정 기록하고 두 Glucose 농도를 비교

■ 포도당 부하시험 (Glucose Tolurance Test, GTT)

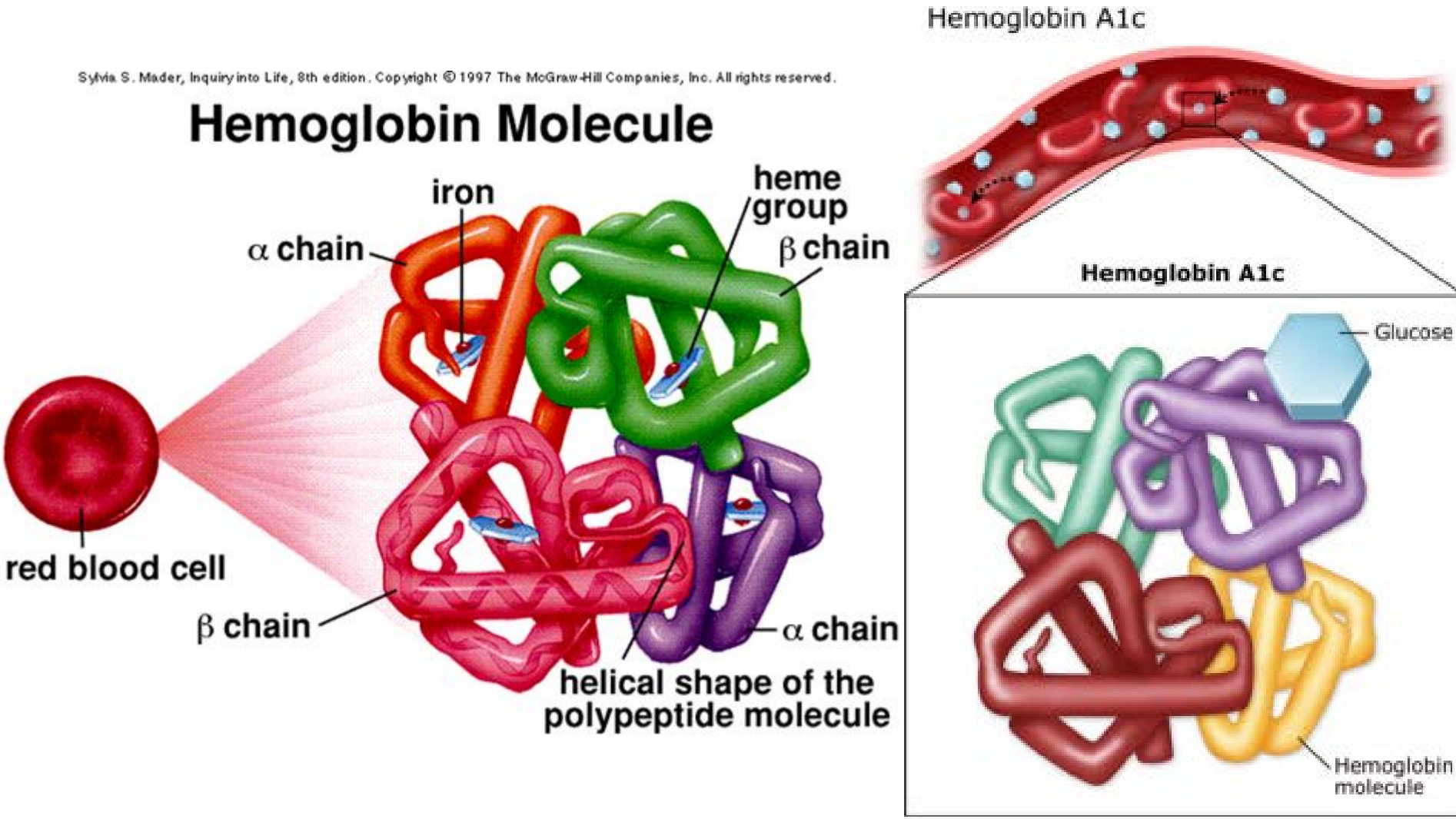


■ Hemoglobin A1C (Glycosylated Hb)

- 사람의 적혈구 Hemoglobin이 존재 [HbA(90%), HbA_1(7%), HbA_2(2%), HbF(0.5%)]
- HbA1은 다시 HbA1a, HbA1b, **HbA1c(80%)**으로 나뉜다
- HbA1c는 각 β사슬의 N-말단에 발린(valine)이 glucose와 축합하여 불안정한 Schiff 염기인 Aldimine(pre-A1c)를 형성하고 amadori(자리옮김) 반응에 의해 안정한 Ketoamine인 HbA1c가 된다.
- HbA1(HbA1c)의 양은 순환적혈구의 총 평균수명인 **약 6주(4~8주) 전의 혈장 glucose 평균치를 반영하며** 이는 과거의 장기적인 glucose 값을 평가하는 기준

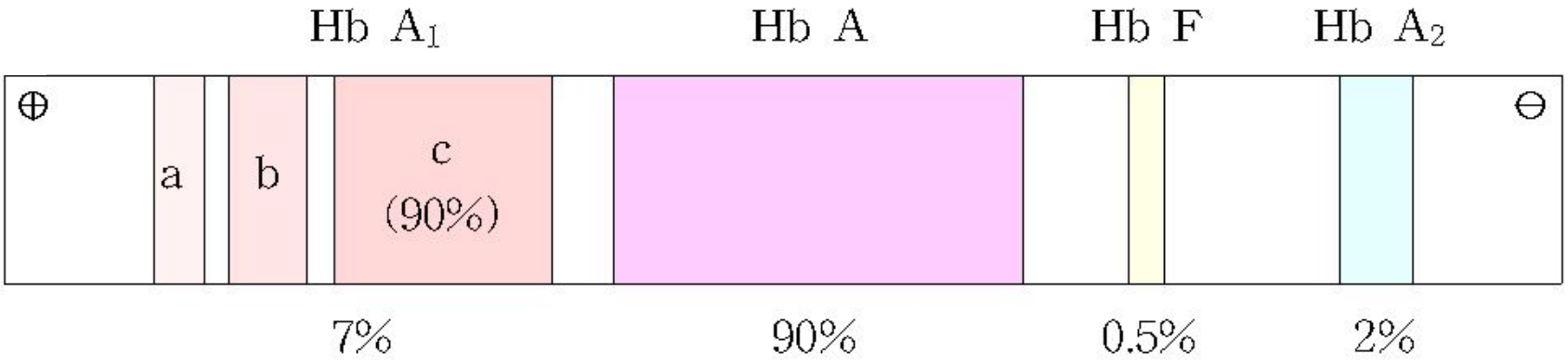


■ Hemoglobin A1C (Glycosylated Hb)



■ Hemoglobin A1C (Glycosylated Hb)

- 정상치 : Hb A_1c < 7.0%
- Hb A_1c 측정법
  * Ion-exchange chromatography
  * Ion exchange-HPLC
  * Electrophoresis



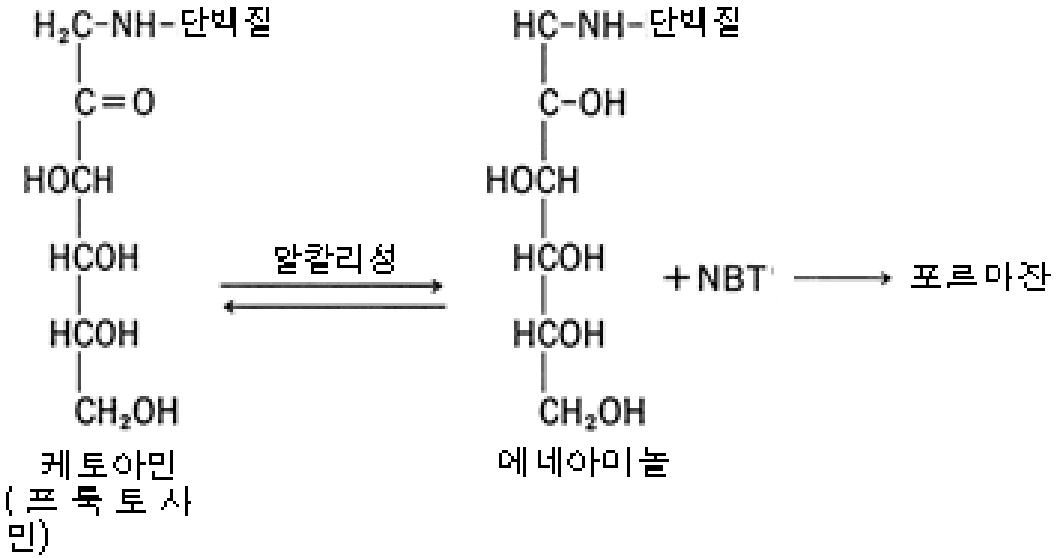
  * Affinity chromatography
  * Immunoassay

■ 당화단백 (Fructosamine)

- 혈중의 Glucose는 단백질을 비효소적으로 당화시켜 생긴 Schiff Base (Aldimine)을 재배열시켜 Glycosylated Protein이 된다

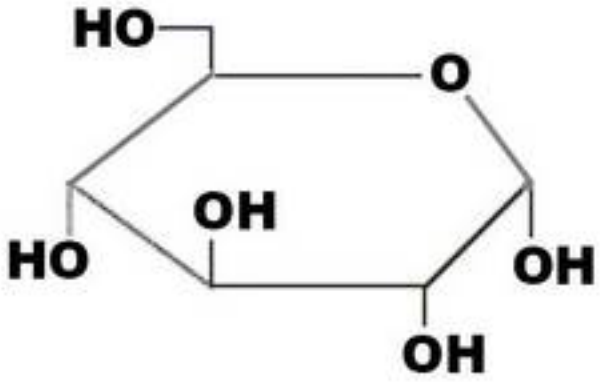
  * Glucose + Protein → Aldimine → Ketoamine (Glycosylated Protein=Fructosamine)

- Fructosamine은 혈장 단백의 ketoamine형 당화 단백의 총칭으로 주 성분은 알부민 당화물인 당화 알부민(Glycoalbumin)
- 알부민의 혈중 반감기는 약 17일 이기 때문에 **최근 2~3주전 혈당치를 반영한다**
- 정상치 : 총 알부민 중 당화 알부민 비율 11~16%

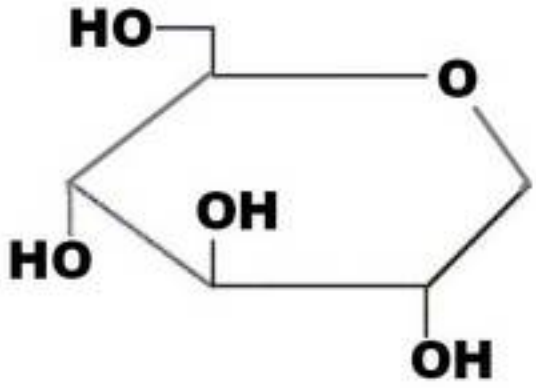


■ **1,5 안하이드로글루시톨 (1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)**

- 포도당과 유사한 구조의 1-deoxyglucose를 가진 폴리올(Polyol)
- 음식에서 유래하며 대사를 거치지 않고 사구체로 여과되어 배설되고 근위세뇨관에서 재흡수 된다.
- 포도당과 구조가 비슷하여 요당 증가 시 포도당에 의한 재흡수 경합저해로 소변으로 많이 배설되어 혈중 1,5-AG의 농도는 낮아진다.
- 요당 변동에 즉각적인 반응을 하므로 2~3 또는 1주일 이내의 혈당관리 지표



GLUCOSE



1,5-ANHYDROGLUCITOL