



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0112817
(43) 공개일자 2008년12월26일

(51) Int. Cl.

G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-0061739

(22) 출원일자 2007년06월22일

심사청구일자 2007년06월22일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울 성북구 안암동5가1 고려대학교 내

(72) 발명자

김찬화

서울시 용산구 이촌1동 코오롱아파트 103동 402호

전효식

서울시 양천구 목4동 780-2번지 다나네스트빌 402호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이문섭, 윤여강

전체 청구항 수 : 총 4 항

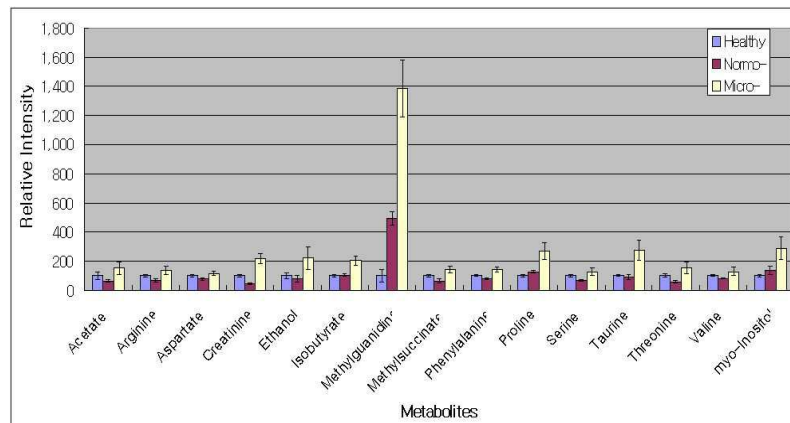
(54) 당뇨병성 신증 진단용 바이오 마커 조성물

(57) 요약

본 발명은 혈액을 이용한 제2형 당뇨병성 신증 환자의 조기진단 및 진행정도 판단용 마커로 사용 될 수 있는 대사산물 개발에 관한 것으로서, 당뇨병 환자의 혈액에서 보다 당뇨병성 신증 환자의 혈액에서 그 양이 증가되는 바이오 마커 대사산물과 이를 이용한 당뇨병에서 당뇨병성 신증의 조기진단 및 진행정도를 미리 예견하는 키트에 관한 것이다. 또한 그 양이 감소되어진 대사산물은 당뇨병성 신증 치료제의 제제로써도 그 가치가 인정되는 바이다.

본 발명에 따르면, 사람의 혈액으로부터 당뇨병성 신증 환자의 발병여부 및 당뇨병에서 당뇨병성 신증의 조기진단 및 진행정도를 확인하여 그 증상의 경도를 파악할 수도 있다. 또한 본 발명의 바이오마커 대사산물을 기초로 제조된 진단 키트에 이용될 수 있을 뿐만 아니라, 당뇨병성 신증에 있어 당뇨병에서 당뇨병성 신증의 조기진단 및 진행정도를 판단하고, 치료용 목적으로는 신약 개발에 사용되어 질수 있다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

김미령

경기 고양시 일산동구 장항2동 호수마을아파트
504-1003

황금숙

서울시 서초구 서초4동 서초래미안아파트 105동
1102호

유현석

서울시 강서구 등촌동 642번지 코오롱 APT 101-404

특허청구의 범위

청구항 1

정상 또는 당뇨병 환자의 혈액에서 보다 당뇨병성 신증 환자의 혈액에서 증가하는, 아세테이트(Acetate), 아르기닌(Arginine), 아스파테이트(Aspartate), 크레아티닌(Creatinine), 에탄올(Ethanol), 이소부티레이트(Isobutyrate), 메틸구아니딘(Methylguanidine), 메틸숙시네이트(Methylsuccinate), 페닐알라닌(Phenylalanine), 프롤린(Proline), 세린(Serine), 타우린(Taurine), 트레오닌(Threonine), 발린(Valine), 및 미오-이노시톨(myo-Inositol)로 구성된 군에서 선택된 대사산물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 신증 진단용 바이오 마커 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 대사산물은 메틸구아니딘(Methylguanidine)인 것을 특징으로 하는 당뇨병성 신증 진단용 바이오 마커 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항의 대사산물에 특이적으로 결합하는 항체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 신증 진단제.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항의 대사산물에 특이적으로 결합하는 항체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 신증의 진단 키트.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <4> 본 발명은 당뇨병 환자가 당뇨병에서 당뇨병성 합병증의 일종인 당뇨병성 신증의 조기진단 및 중증으로의 진행 때 바이오마커로 사용 될 수 있는 대사산물 개발에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 합병증이 없는 당뇨병 환자의 혈액에서보다 당뇨병성 신증 환자의 혈액에서 더 많이 검출되는 바이오 마커 대사산물과 이를 이용한 당뇨병성 신증의 조기진단 및 진행정도를 미리 예측 및 판단하는 진단키트에 관한 것이다.
- <5> 당뇨병은 혈중 포도당 농도가 비정상적으로 상승된 상태로 장기간 지속되는 것을 특징으로 하는 일련의 대사이상을 지칭하는 것으로, 혈중 포도당 농도를 조절하는 가장 중요한 호르몬인 인슐린의 절대적 또는 상대적 생산 결핍의 결과이거나 인슐린이 작용하는 표적장기에서의 인슐린의 작용저하(인슐린 저항성)의 결과에 의한 것이다. 인슐린이라는 호르몬은 췌장의 베타세포에서 생성되어 탄수화물이 소화 흡수되어 만들어지는 포도당의 대사에 중추적인 역할을 수행하며, 고혈당이 되지 않도록 포도당 농도를 일정범위 내로 유지시켜 준다. 이러한 중요한 역할을 하는 인슐린을 분비하는 췌장의 베타세포가 파괴되어 인슐린이 부족하거나, 인슐린이 분비된다고 해도 효과적으로 기능을 수행할 수 없다면, 혈당은 지속적인 상승 상태를 보이고 체내의 포도당 대사를 포함한 신진대사 기능이 원활하게 이루어 질 수 없게 된다. 이러한 일련의 병적인 변화를 일컬어 당뇨병이라고 한다.
- <6> 현재 당뇨병의 분류체계에는 여러 가지가 있고, 당뇨병에는 다양한 유형이 있지만, 주로 당뇨병의 발병 이전에 증점을 두고 제 1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병으로 분류된다. 제 1형 당뇨병이란 과거의 인슐린 의존형 당뇨병에 해당하는 것으로 췌장의 베타세포가 파괴되면서 발생한 인슐린의 절대적인 결핍으로 말미암아 당뇨병이 생기는 것이고, 제2형 당뇨병이란 과거의 인슐린 비의존형 당뇨병에 해당하는 것으로 인슐린 저항성, 다시 말해서 인슐린이 분비되나 그 작용에 저항이 많아서 당뇨병이 생긴 것을 말한다.
- <7> 대다수의 당뇨병 환자들은 혈당이 적절히 조절되지 않더라도 특별한 증상을 느끼지 못하는 경우가 많이 있으며, 당장 심각한 증상이 나타나지 않으므로 당뇨병에 의한 합병증의 심각성을 잘 인지하지 못할 때가 많다. 당뇨병에 의한 합병증은 크게 미세혈관 합병증, 대혈관 합병증 및 기타 합병증으로 나누어 볼 수가 있으며 이중 신증(신장)은 미세혈관 합병증으로 대표적인 당뇨병성 합병증으로 들 수 있다.

- <8> 당뇨병이 지속되면 전신의 혈관들이 손상을 입으며 이 과정에서 신장의 혈관들도 침범을 받게된다. 손상된 혈관은 신장의 주기능인 혈액여과에 나쁜 영향을 미쳐서, 체내에 과다한 수분 및 독성 물질을 축적시키게 된다. 뿐만 아니라 소변을 통해 단백질 등 영양분의 소실을 일으키기도 한다. 이러한 신장기능의 장애를 “당뇨병성 신증” 이라고 하고 결국 고혈당에 의해 신장기능의 장애가 발생게 되며, 고혈압도 신증의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.
- <9> 당뇨병성 신증의 병인은 아직 정확하게 밝혀지지는 않았으나, 신장 내의 혈액역학적인 변화(intrarenal hemodynamic alterations), 사구체 단백질 포도당화(glycosylation of glomerular proteins), sorbitol의 축적 등 복합적 요인들이 당뇨병성 신증의 병인과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 구심성 세동맥 저항(afferent arteriolar resistance)으로 인한 신장내의 혈액역학적인 변화 그로 인한 혈압과 과여과는 당뇨병성 신증의 시작 및 진행에 중요한 역할을 하게 된다. 선택적인 구심성 혈관확장은 고혈당, 인슐린 부족, 지나친 단백질섭취, 체액 팽창, 내인성 혈관확장인자(예: angiotensin II, endothelin)의 상승작용, 사구체 비후, 그리고 그 외에 다른 밝혀지지 않은 요인들로 인해 야기될 수 있다. 또한 고혈당으로 인한 단백질의 포도당화가 일어날 수 있는데, 교원질(collagen), 사구체기저막(glomerular basement membrane) 등과 같은 단백질의 경우 AGEs(advanced glycosylated end-products)로 알려진 비가역적인 부가물을 형성한다. AGEs는 조직에 축적되어 단백질간의 교차 결합 및 당뇨병성 합병증의 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다. 그리고 포도당은 aldose 환원효소에 의해서 sorbitol로 전환되는데 고혈당이 지속되면 지나친 sorbitol의 축적이 야기될 수 있다. Sorbitol은 polyol dehydrogenase에 의해 과당(fructose)으로 산화되는데, 이 sorbitol과 과당의 세포내 축적으로 인해서 myoinositol의 고갈을 일으킨다. Aldose 환원효소에 의한 sorbitol의 축적 외에도 protein kinase C의 활성의 증가 등도 나타나는데, 이러한 polyol pathway 내의 생화학적 이상으로 인하여 당뇨병성 신증이 야기될 수 있다.
- <10> 당뇨병성 신증에서는 신기능이상 뿐만 아니라 세포 외 기질(ECM: extracellular matrix)의 축적도 중요한 역할을 한다. 경화증전의(presclerotic) cytokine인 transforming growth factor(TGF)- β 은 당(glucose), AGE, 혈관작용성 호르몬(예: angiotensin II, endothelin) 등에 의해서 자극되는 것으로 나타났는데, 이 TGF- β 가 당뇨병성 신증의 발달에 주축적인 역할을 한다. TGF- β 는 신증을 일으키는 대사성 인자와 혈액역학 인자 사이의 상호작용을 매개함으로써 당뇨병성 신증에서 ECM의 축적을 야기시키는 것으로 나타났다. TGF- β 외에도 다른 cytokine(예: vascular endothelial growth factor)들이 신증을 일으키는 역할에 대한 연구가 진행중이다. 제1형 당뇨병 환자의 경우 약 40%가 말기신질환(ESRD : end-stage renal disease)으로 진행되는 심각한 신증증세를 나타낸다. 당뇨병성 신증으로 진단된 당시에 신장이 비대하거나, 사구체여과율(GFR)이 상승되어 있는 경우가 있으며, 과여과(hyperfiltration)가 나타나는 경우 예후가 나쁘나 인슐린으로 치료하면 GFR과 신장의 크기는 정상화된다.
- <11> 당뇨병성 신증 발병 후 5~10년 내에 미세알부민뇨(microalbuminuria)가 나타난다. 미세알부민뇨는 뇨 중에 1일 30~300 mg의 알부민이 배출되는 상태로써 제1형 당뇨병 환자의 신증의 민감한 지표가 된다. 뇨 중의 알부민양은 시간이 지남에 따라 증가하게 되고, 몇 년 후에는 뇨 중에 1일 300 mg 이상의 알부민이 배출되는 명백한 알부민뇨(overt albuminuria)가 나타나게 된다. 미세알부민뇨 시기 동안에 혈압이 상승되고, 때로는 고혈압으로 진행되게 된다. 명백한 알부민뇨가 나타나는 동안 GFR은 대략 1 ml/min/month의 속도로 점점 감소하며, 일단 명백한 알부민뇨가 나타나면 당뇨병성 신증은 비가역적이 되며, 약 50%의 환자가 7년 내에 투석을 필요로 하게 되는 말기신부전증이 나타나게 된다. 제2형 당뇨병 환자의 경우 신증은 서서히 발현되고, 임상 경과는 제1형 당뇨병 환자와 비슷하게 진행된다. 제1형 당뇨병에서는 약 50%의 환자에서, 제2형 당뇨병에서는 약 30%의 환자에서 당뇨병성 신증에 의한 신기능의 소실을 가져올 수 있다. 그러나 전체 당뇨병 환자로 볼 때 제2형이 제1형 당뇨병 환자보다 훨씬 많기 때문에 신증의 발생빈도는 제2형 당뇨병에서 더 높다고 볼 수 있다.
- <12> 당뇨에 의한 신장 합병증의 진행정도를 판단하는 바이오마커들은 한정적이다. 정기적이고 반복적으로 임상적인 증상, 환자의 병력을 통하여 당뇨병성 신증의 진단이 이루어진다. 오랜 기간의 당뇨병력을 가진 환자가 신증범위의 단백뇨(nephrotic-range proteinuria), 망막병증(retinopathy)이 있으면서 신질환의 명확한 다른 원인이 없으면 당뇨병성 신증으로 진단된다. 또한 소변내의 미세 알부민을 검사하여 미세 알부민뇨를 보이는 환자를 조기에 진단한 뒤 집중적인 혈당 치료 및 고혈압에 대한 철저한 치료 등 적절한 처치를 통해 당뇨병성 신증의 진행에 의한 말기신부전으로의 진행을 완화시키는 것이 중요하다. 현재 당뇨병성 신증의 진행정도를 판단하는 바이오마커로서는 대표적인 것이 단백질 및 크레아틴이 있다. 그러나 단백질은 당뇨병성 신증 이외의 고혈압 및 심혈관 질환 발생을 의미하는 지표이기도하는 등 다른 질병 표지자와의 연관성이 높아 직접적인 당뇨병성 신증의 진행정도를 판정하기가 어려운 상태이다. 따라서, 임상적으로 특이성과 민감도가 높은 신규진단 마커를 개발

할 경우, 당뇨병성 신증의 조기진단 및 진행정도를 미리 예측 할 수 있는 형태의 키트 개발을 도모할 수 있다.

<13> 이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, ^1H -핵자기공명분광법을 이용하여 당뇨병 개체의 혈액에서 보다 당뇨병성 신증조기 혈액에서 증가하는 바이오 마커 대사산물들을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<14> 본 발명의 주된 목적은 당뇨병에서 당뇨병성 신증의 조기진단 및 진행정도를 효과적으로 진단할 수 있는 새로운 바이오 마커 대사산물을 제공하는 데 있다.

<15> 본 발명의 다른 목적은 상기 바이오 마커 대사산물을 이용한 진단키트를 제공하는데 있다.

발명의 구성 및 작용

<16> 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 정상 또는 당뇨병 환자의 혈액에서 보다 당뇨병성 신증 환자의 혈액에서 증가하는, 아세테이트(Acetate), 아르기닌(Arginine), 아스파테이트(Aspartate), 크레아티닌(Creatinine), 에탄올(Ethanol), 이소부티레이트(Isobutyrate), 메틸구아니딘(Methylguanidine), 메틸숙시네이트(Methylsuccinate), 페닐알라닌(Phenylalanine), 프롤린(Proline), 세린(Serine), 타우린(Taurine), 트레오닌(Threonine), 발린(Valine), 및 미오-이노시톨(myoinositol)로 구성된 군에서 선택된 대사산물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 신증 진단용 바이오 마커 조성물을 제공한다.

<17> 본 발명에 있어서, 바람직하게는 상기 대사산물은 메틸구아니딘(Methylguanidine)인 것을 특징으로 하는 당뇨병성 신증 진단용 바이오 마커 조성물을 제공한다. 상기 메틸구아니딘(Methylguanidine)은 당뇨병성 신증 환자의 혈액에서 정상 환자에 비해 14배 정도, 당뇨병 환자에 비해 3배 정도가 증가되었다.

<18> 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 본 발명의 바이오마커인 대사산물에 특이적으로 결합하는 항체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 신증 진단제를 제공한다.

<19> 본 발명의 항체는 폴리클로날 항체일 수도 있으나, 모노클로날 항체인 것이 바람직하다. 폴리클로날 항체는 당업자에 알려진 종래방법에 따라 면역원인 바이오 마커인 대사산물을 소혈청 알부민(BSA)와 같은 캐리어 단백질과 결합한후 외부 숙주에 주사함으로써 제조될 수 있다. 외부 숙주는 마우스, 래트, 양, 토끼와 같은 포유동물을 포함한다. 면역원은 근내, 복강내 또는 피하 주사방법으로 주사되며, 일반적으로 항원성을 증가시키기 위한 보조제(adjuvant)와 함께 투여된다. 외부숙주로부터 정기적으로 혈액을 채취하여 향상된 역가 및 항원에 대한 특이성을 보이는 혈청을 수거하거나 이로부터 항체를 분리정제한다.

<20> 모노클로날 항체는 당업자에 알려진 융합에 의한 불멸화된 세포주 생성기술(Koeher and Milstein (1975) Nature, 256:495))에 의해 제조될 수 있다. 그 제조방법을 간단히 설명하면 다음과 같다. 먼저 대사물질질을 BSA와 같은 캐리어 단백질과 결합한후 Balb/C 쥐에 면역화 시킨다. 그 후에 쥐에서 분리된 항원-생산 임파구를 인간 또는 마우스의 미엘로마와 융합하여 불멸화된 하이브리도마를 생성하며, 엘라이저(ELISA)방법을 사용하여 원하는 모노클로날 항체를 생성하는 하이브리도마 세포만을 선택하여 증식한 후 배양물로부터 모노클로날 항체를 분리 정제한다.

<21> 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 개체의 혈액에서 본 발명의 바이오 마커 대사물질의 존재를 검출하는 단계를 포함하는, 개체의 당뇨병성 신증 진행 정도에 대한 진단 방법을 제공한다.

<22> 본 발명의 진단 방법에서, 상기 검출 단계는 개체의 혈액으로부터 NMR이나 HPLC 등을 통하여 바이오마커 대사산물의 존재를 직접 검출하거나, 혈액을 본 발명의 항체와 접촉시켜 항원항체반응을 통해 바이오 마커 대사산물의 존재를 간접적으로 확인하는 것을 포함한다. 항원항체반응으로서 현재 널리 알려진 immunoassay 법은 효소면역측정법(ELISA, Coated tube), 항체결합 magnetic particle을 tube에 결합시킨 다음 antigen-tracer와 난분해성 오염물질들을 서로 경쟁적으로 반응시켜 효소반응을 유발시켜 정량 하는 magnetic particle법, 항체결합 latex particle을 이용한 latex particle법 등이 있다.

<23> 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 본 발명의 바이오 마커인 대사산물에 특이적으로 결합하는 항체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 신증의 진단 키트를 제공한다.

<24> 본 발명의 진단키트는 당업자에 알려진 종래의 제조방법에 의해 제조되며, 전형적으로 동결건조형태의 항체와 버퍼, 안정화제, 불활성 단백질 등을 포함한다. 상기 항체는 방사종(radionuclides), 형광원(fluorescens), 효

소(enzymes)등에 의해 표지화될 수 있다.

<25> 본 발명의 단일클론항체는 immunoassay 키트(ELISA, antibody coated tube test, lateral-flow test, potable biosensor)에 다양하게 이용될 수 있을 뿐만 아니라, 보다 높은 특이도와 민감도를 나타내는 항체의 개발을 통한 다양한 당뇨병성 합병증 검출 스펙트럼을 갖는 단백질칩 개발에도 이용될 수 있다.

<26> 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

<27> 실시예 1: 시료준비 (Sample preparation)

<28> 고려대학교 구로 병원에서 제공한 건강인, 제2형 당뇨병 및 당뇨병성 신증 환자의 혈청 미세알부민뇨 수치를 기준으로 나누어서 실험을 하였다. 정상 환자(healthy control)의 수는 13명이며, 제2형 당뇨병 환자(normoalbuminuric patients)와 미세단백뇨를 가지고 있는 제2형 당뇨병성 신증 환자(microalbuminuric patients)의 수는 각각 10명이다.

<29> 병원에서 얻은 혈청은 4℃, 4,000 × g에서 10분 동안 원심분리한 후, 상층액 400 μl를 취하여 초여과를 행한다. 초여과는 Nanosep 3K omega membrane(Pall Corp., MI, USA)를 사용하였으며, 4℃, 20,000 × g에서 1 시간 동안 실시한다. 얻어진 혈청 용액에서 275 μl를 취하여 5 mM DSS와 100 mM 이미다졸을 포함하는 D₂O 용액 31 μl를 첨가하며, 이후 핵자기공명 분석을 위하여 10% D₂O를 포함하는 증류수를 200 μl 첨가한다. 이후 pH를 6.8로 조정하여 ¹H-핵자기공명 분석을 한다.

<30> 실시예 2: ¹H-핵자기공명 분석

<31> 각 준비된 혈청 시료들은 Bruker Avance 500 MHz 핵자기공명 장치(Bruker Biospin, Karlsruhe, Germany)를 이용하여 noesyprsat으로 분석을 행한다.

<32> 실시예 3: PLS-DA 분석

<33> ¹H-핵자기공명분광법을 통해 얻어진 자료는 ChenomX NMR suite 4.6으로 각 혈청 내의 대사산물을 정량하며, SIMCA-P+ 프로그램(Umetrics, Sweden)으로 PLS-DA (Partial Least Squares Discriminant Analysis) 분석을 실행한다. 도 1a와 1b는 정상 환자, 제2형 당뇨병 환자, 미세단백뇨를 가지고 있는 제2형 당뇨병성 신증 환자의 혈액에 있는 대사산물들에 대한 PLS-DA 모델이다.

<34> 상기와 같이 ¹H-핵자기공명분광법을 수행한 결과, 다음과 같이 제2형 당뇨병 환자에서 보다 미세단백뇨를 가지고 있는 제2형 당뇨병성 신증 환자에서의 혈청에서 양이 증가하는 대사산물들이 동정되었다. 도 2a 내지 도 2c는 정상 환자, 제2형 당뇨병 환자, 미세단백뇨를 가지고 있는 제2형 당뇨병성 신증 환자의 혈액의 500 MHz ¹H-핵자기공명 스펙트럼이다. 상기 스펙트럼에 기초하여, 각종 아미노산 및 유기산 등 총 46개의 저분자량 화합물들이 동정되었다. 이들 중에서, 당뇨병 환자와 당뇨병성 신증 환자사이에 상당한 차이를 보이는 15개의 대사산물이 당뇨병성 신증의 바이오 마커로 선택되었다. 도 3은 제2형 당뇨병 환자의 혈액에서 보다 미세단백뇨를 가지고 있는 제2형 당뇨병성 신증 환자의 혈액에서 증가한 대사산물의 상대적인 강도를 나타낸 결과이다. 가장 흥미 있는 대사산물은 질병의 진행에 따라 급격한 증가를 나타내는 메틸구아니딘(methylguanidine)이었다. 상기 메틸구아니딘은 정상환자에 비하여 제2형 당뇨병 환자군에서 약 5배의 증가와 제2형 당뇨병성 신증 환자군에서 약 14배의 증가를 보여주었다.

<35> 제2형 당뇨병 환자군과 미세단백뇨를 가진 제2형 당뇨병성 신증 환자군을 대상으로 ¹H-핵자기공명분광법을 수행한 결과 15개의 농도가 증가한 대사산물을 찾을 수 있었다(도 3). 각 대사산물의 증가량은 아래 표 1과 같다. 표 1에서 Vol. 증가는 정상환자와 비교하여 증가된 비율을 나타낸 것이다.

<36> [표 1]

대사산물	N에 대한 증가율	H에 대한 증가율
Acetate	233%	151%
Arginine	203%	139%
Aspartate	152%	117%

Creatinine	482%	218%
Ethanol	281%	220%
Isobutyrate	194%	204%
Methylguanidine	281%	1386%
Methylsuccinate	222%	141%
Phenylalanine	180%	141%
Proline	207%	266%
Serine	188%	126%
Taurine	302%	273%
Threonine	254%	153%
Valine	160%	129%
myo-Inositol	210%	289%

발명의 효과

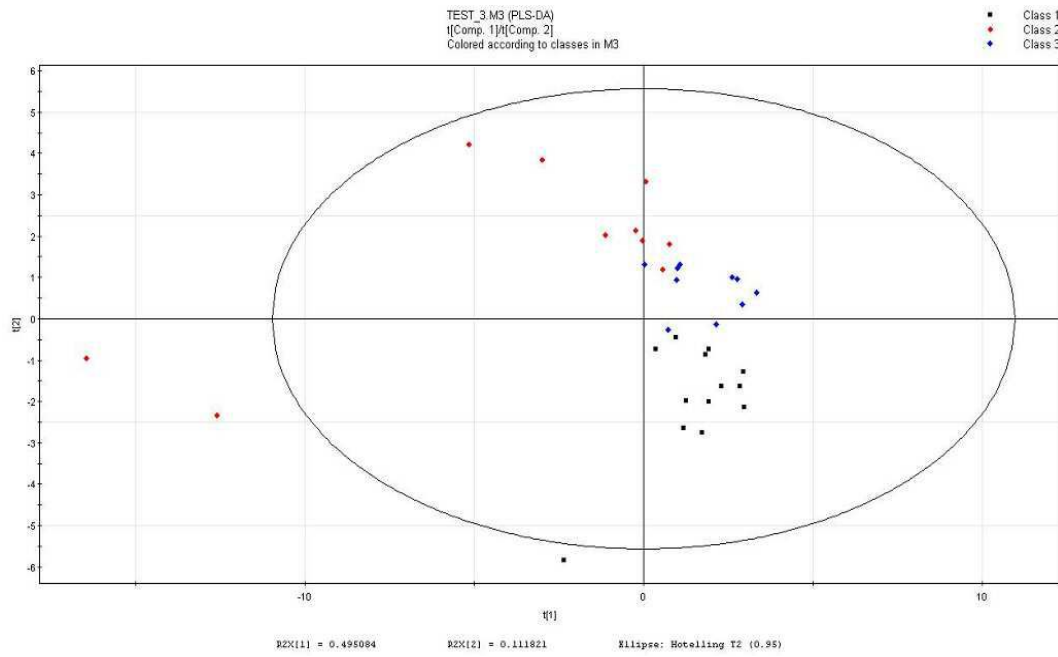
<38> 이상 설명한 바와 같이, 본 발명의 결과로 얻어진 당뇨병에서 당뇨병성 신증의 조기진단 및 진행에 의해 농도가 증가한 대사산물 15개는 당뇨병성 신증의 조기진단 및 질병의 정도를 판단할 수 있는 바이오마커로 사용될 수 있다. 본 발명의 바이오 마커 대사산물은 당뇨병성 신증환자의 혈액에서 측정할 수 있으며, 당뇨병에서 당뇨병성 신증으로의 진행을 미리 예견하고 파악할 수 있다. 또한, 본 발명의 바이오마커 대사산물을 기초로 제조된 진단키트에 이용될 수 있을 뿐만 아니라, 보다 높은 특이도와 민감도를 나타내는 바이오 칩 개발에 이용될 수도 있다.

도면의 간단한 설명

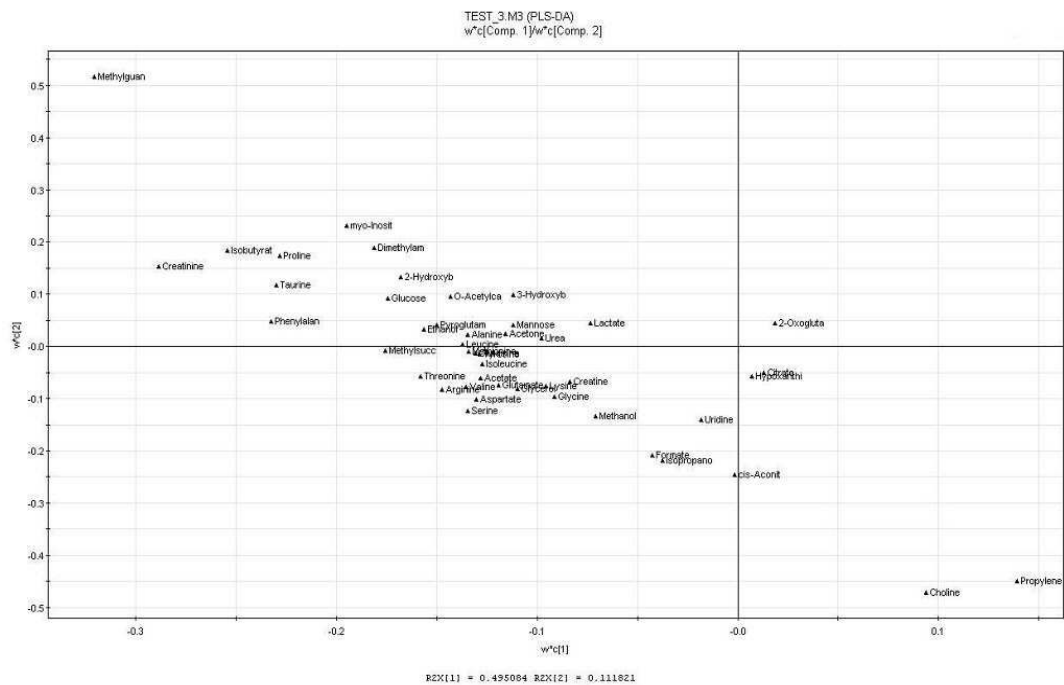
- <1> 도 1a와 1b는 정상 환자, 제2형 당뇨병 환자, 미세단백뇨를 가지고 있는 제2형 당뇨병성 신증 환자의 혈액에 있는 대사산물들에 대한 PLS-DA 모델이고,
- <2> 도 2a 내지 도 2c는 정상 환자, 제2형 당뇨병 환자, 미세단백뇨를 가지고 있는 제2형 당뇨병성 신증 환자의 혈액의 500 MHz ^1H -핵자기공명 스펙트럼이고,
- <3> 도 3은 제2형 당뇨병 환자의 혈액에서 보다 미세단백뇨를 가지고 있는 제2형 당뇨병성 신증 환자의 혈액에서 증가한 대사산물의 상대적인 강도를 나타낸 결과이다.

도면

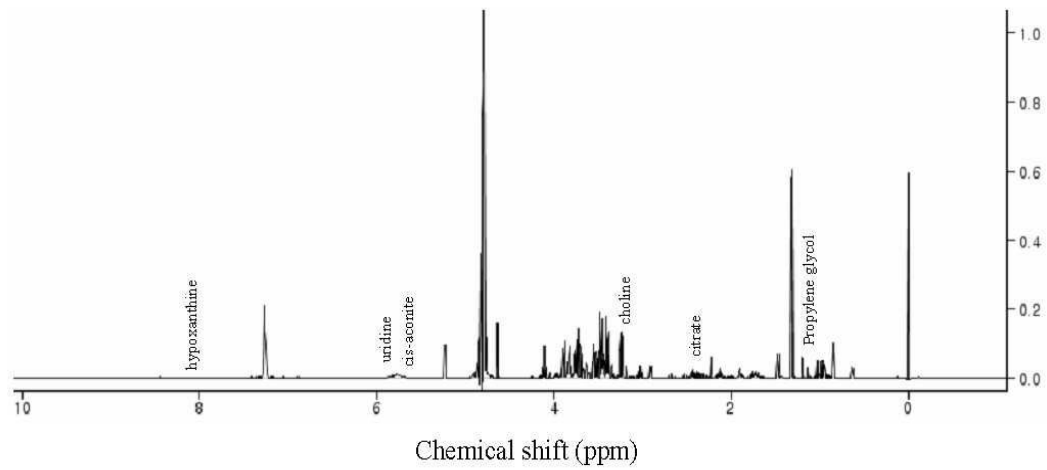
도면1a



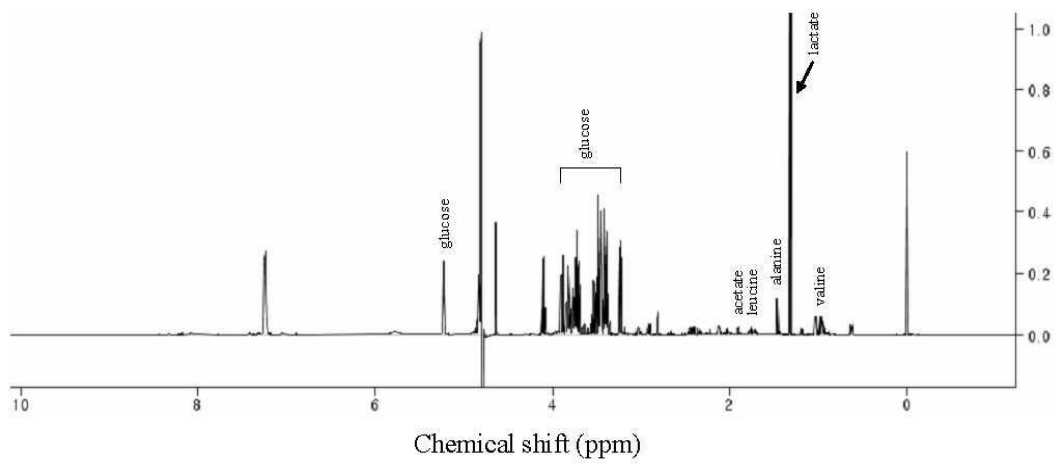
도면1b



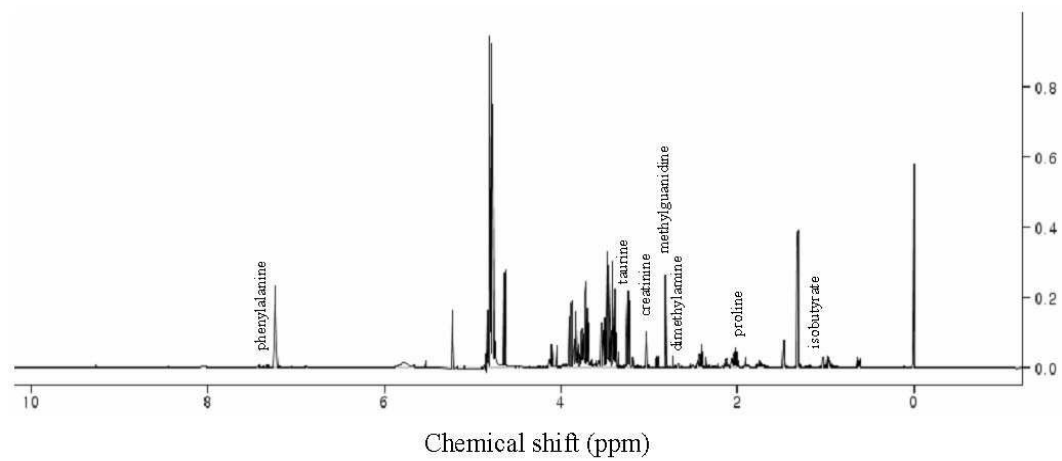
도면2a



도면2b



도면2c



도면3

