

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0053764 (43) 공개일자 2016년05월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) G01N 33/66 (2006.01) G06F 19/00 (2011.01) (52) CPC특허분류 G01N 33/66 (2013.01) G06F 19/3431 (2013.01) (21) 출원번호 10-2015-0117400 (22) 출원일자 2015년08월20일 심사청구일자 2015년08월20일 (30) 우선권주장 1020140150329 2014년10월31일 대한민국(KR)		(71) 출원인 울산대학교 산학협력단 울산광역시 남구 대학로 93 (72) 발명자 임채현 서울 광진구 아차산로 549, 1006동 1702호 (광장동, 현대파크빌아파트) (74) 대리인 특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 8 항

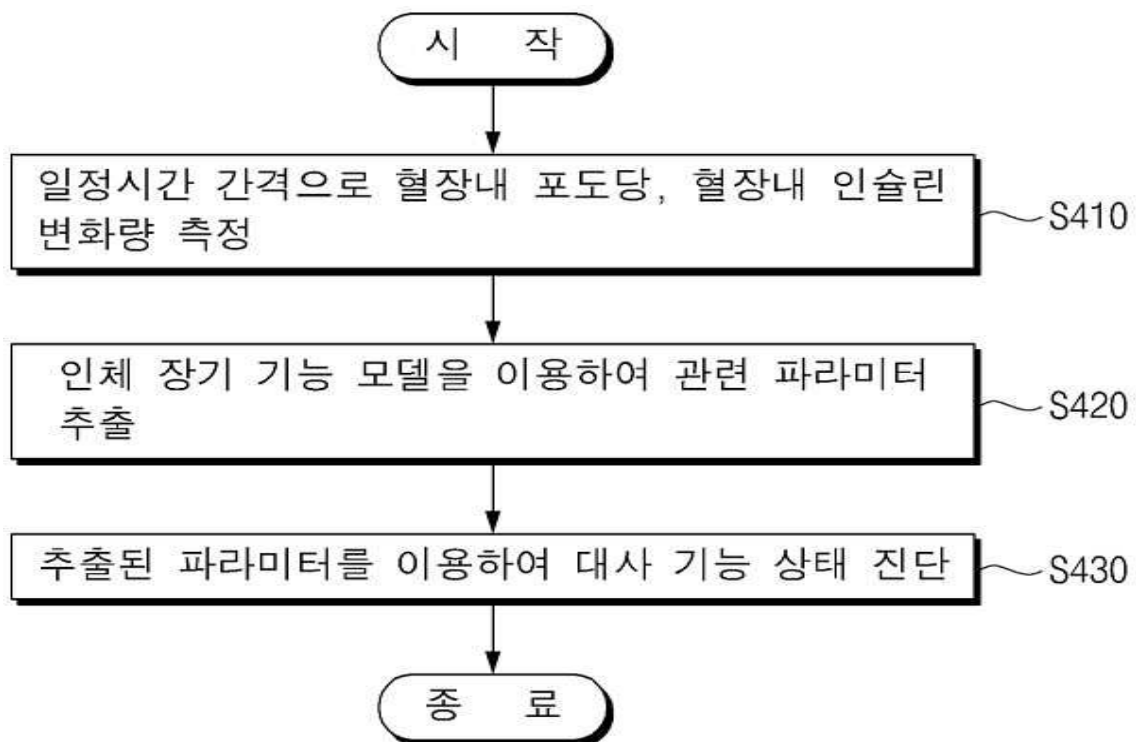
(54) 발명의 명칭 경구 당 부하 검사를 이용한 장기 대사 기능 추출 방법 및 그 장치

(57) 요약

본 발명은 경구 당 부하 검사를 이용한 장기 대사 기능 추출 방법 및 그 장치에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 장기 대사 기능 추출 방법에 있어서, 피험자가 일정량의 포도당 액을 섭취한 후 일정 시점 간격으로 혈장 내 포도당 및 혈장 내 인슐린의 시간에 따른 변화량을 측정하는 단계, 측

(뒷면에 계속)

대표도 - 도4



정된 상기 포도당 및 인슐린의 시간에 따른 변화량을 인체 장기 기능 모델에 적용하여 인체의 장기 대사와 관련된 파라미터를 추출하는 단계, 그리고 상기 추출된 파라미터를 이용하여 상기 피험자의 대사 기능 상태를 진단하는 단계를 포함한다.

본 발명에 따르면, 위장관 포도당 흡수기능, 간의 포도당 처리기능, 췌장의 혈중 당대비 인슐린 분비기능, 말단 조직의 포도당 대사기능을 추출함으로써, 기존에 파악할 수 없었던 피험자 또는 환자의 인체 내 대사 기능의 상태를 알 수 있어 정확한 대사기능 판단과 질병의 근거를 제시할 수 있다. 또한 이를 이용하여 각 개인의 대사기능을 파악하여 적절한 건강관리 시스템에 적용하고 기존의 당뇨병 기준이 아닌 생리적 기전적 근거에 입각한 새로운 진단 기준을 확립할 수 있다. 그리고, 병의원의 건강검진, 현재 국가적으로 관심사인 wellness platform, 기타 개인의 건강관리 프로그램등 다양한 부분에서 활용이 가능하다.

(52) CPC특허분류

G01N 2800/04 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711001032
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	바이오의료기술개발사업
연구과제명	맞춤의학을 위한 체질 생리 모델 개발
기 여 율	1/1
주관기관	울산대학교 산학협력단
연구기간	2012.09.01 ~ 2015.07.31

명세서

청구범위

청구항 1

경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 장기 대사 기능 추출 방법에 있어서,

피험자가 일정량의 포도당 액을 섭취한 후 일정 시점 간격으로 혈장 내 포도당 및 혈장 내 인슐린의 시간에 따른 변화량을 측정하는 단계,

측정된 상기 포도당 및 인슐린의 시간에 따른 변화량을 인체 장기 기능 모델에 적용하여 인체의 장기 대사와 관련된 파라미터를 추출하는 단계, 그리고

상기 추출된 파라미터를 이용하여 상기 피험자의 대사 기능 상태를 진단하는 단계를 포함하는 장기 대사 기능 추출 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 인체 장기 기능 모델은,

포도당 구획과 인슐린 구획으로 이루어지며,

상기 포도당 구획은,

간에서 생성되는 포도당 구획과 혈장 내의 혈당 구획으로 이루어지며,

상기 인슐린 구획은,

혈장 인슐린, 간 인슐린, 말초 인슐린, 간 수용체 및 말초 수용체 구획으로 이루어지는 장기 대사 기능 추출 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 추출된 파라미터는,

위장관 포도당 흡수율, 인슐린 감소율, 간 내 수용체 개수, 말초 조직내 수용체 개수, 인슐린 분비를 위한 포도당 민감도, 인슐린 분비에 대한 포도당 반응도, 최대 인슐린 분비율, 말초 조직 내 최대 인슐린 의존성 포도당 흡수율, 간에서의 최대 포도당 생성율, 간으로부터 생성되는 인슐린 의존성 포도당의 최대 비율 및 간으로 흡수되는 포도당 흡수율 중에서 적어도 하나를 포함하는 장기 대사 기능 추출 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 피험자의 대사 기능 상태를 진단하는 단계는,

상기 추출된 파라미터를 기준 값과 비교하여 상기 피험자의 대사 기능의 정상 여부를 판단하는 장기 대사 기능 추출 방법.

청구항 5

경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 장기 대사 기능 추출 장치에 있어서,

피험자가 일정량의 포도당 액을 섭취한 후 일정 시점 간격으로 혈장 내 포도당 및 혈장 내 인슐린의 시간에 따른 변화량을 측정하는 측정부,

포도당 구획과 인슐린 구획으로 이루어지는 인체 장기 기능 모델을 모델링하는 모델링부,

측정된 상기 포도당 및 인슐린의 시간에 따른 변화량을 상기 인체 장기 기능 모델에 적용하여 인체의 장기 대사와 관련된 파라미터를 추출하는 파라미터 추출부, 그리고

상기 추출된 파라미터를 이용하여 상기 피험자의 대사 기능 상태를 진단하는 진단부를 포함하는 장기 대사 기능 추출 장치.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 포도당 구획은,

간에서 생성되는 포도당 구획과 혈장 내의 혈당 구획으로 이루어지며,

상기 인슐린 구획은,

혈장 인슐린, 간 인슐린, 말초 인슐린, 간 수용체 및 말초 수용체 구획으로 이루어지는 장기 대사 기능 추출 장치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 추출된 파라미터는,

위장관 포도당 흡수율, 인슐린 감소율, 간 내 수용체 개수, 말초 조직내 수용체 개수, 인슐린 분비를 위한 포도당 민감도, 인슐린 분비에 대한 포도당반응도, 최대 인슐린 분비율, 말초 조직 내 최대 인슐린 의존성 포도당 흡수율, 간에서의 최대 포도당 생성율, 간으로부터 생성되는 인슐린 의존성 포도당의 최대 비율 및 간으로 흡수되는 포도당 흡수율 중에서 적어도 하나를 포함하는 장기 대사 기능 추출 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 진단부는,

상기 추출된 파라미터를 기준 값과 비교하여 상기 피험자의 대사 기능의 정상 여부를 판단하는 장기 대사 기능 추출 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 경구 당 부하 검사를 이용한 장기 대사 기능 추출 방법 및 그 장치에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 피험자 또는 환자의 인체 내 대사 기능의 상태를 정확하게 진단할 수 있는 경구 당 부하 검사를 이용한 장기 대사 기능 추출 방법 및 그 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 경구 당 부하 검사(OGTTs, Oral glucose tolerance tests)는 정해진 당을 복용 후 혈당을 측정하여 당처리 능력을 판단하기 위한 검사 방법으로서, 주로 당뇨병(diabetes mellitus, DM)을 진단하는데 사용된다.

[0003] 경구 당 부하 검사(OGTTs)에 의해 유도되는 인슐린내 혈당 데이터와 변화량은 장내의 흡수, 포도당과 인슐린의 간 조절, 췌장 인슐린 분비, 말초 조직의 포도당과 인슐린 조절에 대한 정보를 포함한다.

[0004] 따라서, 적정 동적 모델(appropriate dynamic model)은 경구 당 부하 검사(OGTTs)로부터 상기의 정보를 나타낼 수 있다.

[0005] 그러나, 기존 당뇨병의 진단은 12시간 금식 후 혈중 포도당 농도와 포도당 섭취 후 2시간 혈중 포도당 농도만을 이용하여 진단을 하며 이러한 진단기준은 생리적 기전의 근거가 없고 단순히 역학적 자료에 근거해서 만든 기준

이라는 점에서 정확한 기전적 진단이 어렵다는 문제점이 있었다.

[0006] 본 발명의 배경이 되는 기술은 국내등록특허 제10-0902282호(2009.06.10 공고)에 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 피험자 또는 환자의 인체 내 대사 기능의 상태를 정확하게 진단할 수 있는 경구 당 부하 검사를 이용한 장기 대사 기능 추출 방법 및 그 장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 실시 예에 따르면, 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 장기 대사 기능 추출 방법에 있어서, 피험자가 일정량의 포도당 액을 섭취한 후 일정 시점 간격으로 혈장 내 포도당 및 혈장 내 인슐린의 시간에 따른 변화량을 측정하는 단계, 측정된 상기 포도당 및 인슐린의 시간에 따른 변화량을 인체 장기 기능 모델에 적용하여 인체의 장기 대사와 관련된 파라미터를 추출하는 단계, 그리고 상기 추출된 파라미터를 이용하여 상기 피험자의 대사 기능 상태를 진단하는 단계를 포함한다.

[0009] 상기 인체 장기 기능 모델은, 포도당 구획과 인슐린 구획으로 이루어지며,

[0010] 상기 포도당 구획은, 간에서 생성되는 포도당 구획과 혈장 내의 혈당 구획으로 이루어지며, 상기 인슐린 구획은, 혈장 인슐린, 간 인슐린, 말초 인슐린, 간 수용체 및 말초 수용체 구획으로 이루어질 수 있다.

[0011] 상기 추출된 파라미터는, 위장관 포도당 흡수율, 인슐린 감소율, 간 내 수용체 개수, 말초 조직 내 수용체 개수, 인슐린 분비를 위한 포도당 민감도, 인슐린 분비에 대한 포도당 반응도, 최대 인슐린 분비율, 말초 조직 내 최대 인슐린 의존성 포도당 흡수율, 간에서의 최대 포도당 생성율, 인슐린 의존성 간 포도당 생성 감소율 및 간으로 흡수되는 포도당 흡수율 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0012] 상기 피험자의 대사 기능 상태를 진단하는 단계는, 상기 추출된 파라미터를 기준 값과 비교하여 상기 피험자의 대사 기능의 정상 여부를 판단할 수 있다.

[0013] 본 발명의 다른 실시 예에 따르면, 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 장기 대사 기능 추출 장치에 있어서, 피험자가 일정량의 포도당 액을 섭취한 후 일정 시점 간격으로 혈장 내 포도당 및 혈장 내 인슐린의 시간에 따른 변화량을 측정하는 측정부, 포도당 구획과 인슐린 구획으로 이루어지는 인체 장기 기능 모델을 모델링하는 모델링부, 측정된 상기 포도당 및 인슐린의 시간에 따른 변화량을 상기 인체 장기 기능 모델에 적용하여 인체의 장기 대사와 관련된 파라미터를 추출하는 파라미터 추출부, 그리고 상기 추출된 파라미터를 이용하여 상기 피험자의 대사 기능 상태를 진단하는 진단부를 포함한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명에 따르면, 위장관 포도당 흡수기능, 간의 포도당 처리기능, 체장의 혈중 당대비 인슐린 분비기능, 말단 조직의 포도당 대사기능을 추출함으로써, 기존에 파악할 수 없었던 피험자 또는 환자의 인체 내 대사 기능의 상태를 알 수 있어 정확한 대사기능 판단과 질병의 근거를 제시할 수 있다.

[0015] 또한 이를 이용하여 각 개인의 대사기능을 파악하여 적절한 건강관리 시스템에 적용하고 기존의 당뇨병 기준이 아닌 생리적 기전적 근거에 입각한 새로운 진단 기준을 확립할 수 있다.

[0016] 그리고, 병의원의 건강검진, 현재 국가적으로 관심사인 wellness platform, 기타 개인의 건강관리 프로그램 등 다양한 부분에서 활용이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 대사 기능 추출 장치의 구성도이다.

도 2a는 본 발명의 실시 예에 따른 생리 시스템 기반의 인체 장기 기능 모델을 설명하기 위한 도면이고, 도 2b는 도 2a에 나타난 인체 장기 기능 모델에서 수학적 6 내지 수학적 20이 적용되는 부분을 나타낸 것이다.

도 3은 OGTTs 시험 동안 포도당과 인슐린의 변화를 나타내는 도면이다.

도 4는 본 발명의 실시예에 따른 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 대사 기능 추출 방법의 순서도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 이하, 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세하게 설명한다. 사용되는 용어들은 실시예에서의 기능을 고려하여 선택된 용어들로서, 그 용어의 의미는 피험자, 운용자의 의도 또는 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 후술하는 실시예들에서 사용된 용어의 의미는, 본 명세서에 구체적으로 정의된 경우에는 그 정의에 따르며, 구체적인 정의가 없는 경우는 당업자들이 일반적으로 인식하는 의미로 해석되어야 할 것이다.
- [0019] 본 발명의 실시예에 따른 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 대사 기능 추출 장치는 기존의 당뇨병 진단을 위해 사용하였던 경구 당 부하 검사(OGTTs)의 포도당과 인슐린의 농도변화 자료를 생리적 모델을 이용하여 인체 내 위장관, 간, 췌장 및 기타조직(근육/지방)의 대사기능을 추출한다.
- [0020] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 대사 기능 추출 장치의 구성도이다.
- [0021] 도 1과 같이, 본 발명의 실시예에 따른 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 대사 기능 추출 장치(100)는 측정부(110), 모델링부(120), 파라미터 추출부(130) 및 진단부(140)를 포함한다.
- [0022] 먼저, 측정부(110)는 피험자가 일정량의 포도당 액을 섭취한 후 일정 시점 간격으로 포도당 및 인슐린의 시간에 따른 변화량을 측정한다.
- [0023] 모델링부(120)는 포도당 구획과 인슐린 구획으로 이루어지는 생리 시스템 기반의 인체 장기 기능 모델을 모델링한다.
- [0024] 파라미터 추출부(130)는 측정된 포도당 및 인슐린의 시간에 따른 변화량을 인체 장기 기능 모델에 적용하여 인체의 장기 대사와 관련된 파라미터를 추출한다.
- [0025] 진단부(140)는 추출된 파라미터를 이용하여 피험자의 대사 기능 상태를 진단한다.
- [0026] 이하에서는 도 2a 및 도 2b를 통하여 본 발명의 실시예에 따른 대사 기능 추출을 위한 생리 시스템 기반의 인체 장기 기능 모델에 대하여 설명한다.
- [0027] 도 2a는 본 발명의 실시예에 따른 생리 시스템 기반의 인체 장기 기능 모델을 설명하기 위한 도면이고, 도 2b는 도 2a에 나타난 인체 장기 기능 모델에서 수학식 6 내지 수학식 20이 적용되는 부분을 나타낸 것이다.
- [0028] 먼저, 피험자는 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 위하여 일정량의 포도당 액을 섭취한 후 매 시점마다(최소 30분, 60분, 90분, 120분, 180분: 최대 매 분 시점마다 24시간동안) 혈장 내 포도당, 혈장 내 인슐린 (추가로 인크레틴 : gastric inhibitory peptide, glucagon-like peptide-1 등 위장관 호르몬, 글루카곤(glucagon))의 변화량을 측정한다.
- [0029] 도 2a와 같이 본 발명의 실시예에 따른 생리 시스템 기반의 인체 장기 기능 모델은 포도당(Glucose)과 인슐린(Insulin)의 구획(Compartment)으로 구분되며, 다시 포도당(Glucose)은 2개의 구획(G[0], G[1])으로 구성되고, 인슐린은 5개의 구획(I[0], I[1], I[2], [3], I[4])으로 구성된다.
- [0030] 포도당 모델은 혈장 내의 혈당(plasma glucose) 구획(G[0])과 간에서 생성되는 포도당 구획(G[1])으로 구분된다.
- [0031] 먼저 구강을 통해 섭취된 후 위장관(gut)에 의해 흡수되는 포도당은 간으로 전달된다. 두 번째로, 위장관으로부터 일부가 흡수되고 간으로부터 일부가 생성되는 간 내 포도당(hepatic glucose)은 혈류를 통하여 혈장(plasma)으로 전달된다.
- [0032] 혈장 내 포도당(plasma glucose)은 인슐린이 불필요한 장기인 뇌, 말초 조직(peripheral tissue), 소변을 통하여 소변 또는 배설되거나, 인슐린이 필요한 말초 조직에서 흡수된다.
- [0033] 인슐린 모델은 혈장 인슐린, 간 인슐린, 말초 인슐린, 간 수용체 및 말초 수용체의 5개의 구획으로 나뉜다. 인슐린 모델은 마찬가지로 혈장 인슐린, 간 수용체 및 말초 수용체 구획에서의 인슐린 감소량을 이용한다. 인슐린은 혈장 포도당(plasma glucose)에 대응하여 췌장에서 생성되고, 인슐린 수용체(hepatic insulin receptors)가 결합되어 있는 간으로 전달되어 제거된다.
- [0034] 말초 공간(peripheral space)에서, 혈장 인슐린은 말초 조직(주로 근육과 지방) 상의 인슐린 수용체와 결합되어

있는 비분비성 세포 간극(interstitial space)으로 전달되어 선형적으로 감소한다.

[0035] 본 발명의 실시예에 따른 인체 장기 기능 모델의 모델링을 위하여 초기 값을 다음의 수학적 1 내지 수학적 5와 같이 설정할 수 있다.

[0036] **1. 초기값 설정**

수학적 1

[0037] $V[0] = 0.04505 \times mWeight \text{ (L)}$

수학적 2

[0038] $V[1] = 0.00495 \times mWeight \text{ (L)}$

수학적 3

[0039] $V[2] = 0.15 \times mWeight \text{ (L)}$

수학적 4

[0040] $BSA = 0.007184 \times mWeight^{0.425} \times mHeight^{0.725} \text{ (m}^2\text{)}$

수학적 5

[0041] $CO = 0.04 \times BSA \times HR \text{ (L/min)}$

[0042] 수학적 1에서 V[0]는 혈장 부피(Systemic plasma volume)로서, 체중에 대해 0.04505 L/kg 비율로 계산된다. 수학적 2에서 V[1]은 간 혈장 부피(liver plasma volume)이며, 체중에 대해 0.00495 L/kg 비율로 계산된다. 수학적 3에서 V[2]는 말초 인슐린 부피(peripheral insulin volume)이며, 체중에 대해 0.15 L/kg 비율로 계산된다. 수학적 4에 나타난 체표 면적(Body surface area, BSA)은 Du Bois formula를 이용하여 계산되며, 수학적 5와 같이 심박출량(Cardiac output, CO, L/min)은 심박수(Heart rate, HR)와 체표면적 (Body surface area, BSA)를 이용하여 계산된다.

[0043] 표 1은 수학적 1 내지 수학적 5에 나타난 각 성분의 단위를 나타낸 것이다.

표 1

Name	Description	Unit
V[0]	Systemic plasma volume	L
V[1]	Liver plasma volume	L
V[2]	Peripheral insulin volume	L
BSA	Body surface area	m ²
CO	Cardiac output	L/min
HR	Heart rate	bpm
mWeight	Body weight	kg
mHeight	Body height	cm

[0044]

[0045] 2. 위장의 포도당 흡수(Gut glucose absorption)

수학식 6

$$G[4] = 75000.0 \times e^{(-F0 \times \text{time})} \text{ (mg)}$$

[0046]

수학식 7

$$\frac{dGut}{dt} = F0 \times (G[4] - 75000.0 \times e^{(-F0 \times 600.0)}) \text{ (mg/min)}$$

[0047]

[0048] 수학식 6에서 G[4]는 위장(Gut)에 남아 있는 포도당(glucose)의 양을 의미하며, 수학식 7은 위장의 포도당 흡수 속도를 나타낸 것이다. 수학식 7에서 'F0'는 위장관 포도당 흡수율(gut glucose absorption rate)를 의미하며, 총 포도당 양은 75g으로 가정한다. 본 모델에서는 600분 이후에는 남아있는 포도당 양이 없다고 가정한다.

[0049] 3. 췌장의 인슐린 생성(Pancreas insulin production)

수학식 8

$$\frac{dIns}{dt} = \frac{F6}{\left(\frac{F4}{G[0]}\right)^{F5+1}} \text{ (mU/min)}$$

[0050]

[0051] 수학식 8은 췌장에서 인슐린을 분비하는 비율을 나타낸 것으로, 'Ins'는 인슐린 생성량(insulin production quantity)을 의미하며, F4~F6 파라미터들이 인슐린 생성을 제어한다. F4는 포도당의 인슐린 최대 분비 절반 활성화 농도로서, 인슐린 분비를 위한 포도당 민감도(glucose sensitivity for insulin secretion)를 의미한다. F5는 "Hill coefficient"로서 인슐린 분비에 대한 포도당 반응도이며, F6는 최대 인슐린 분비율을 나타낸다.

[0052] 4. 인슐린 구획(Insulin compartments)

수학식 9

$$\frac{dI[0]}{dt} = 0.3 \times \frac{CO}{V[1]} \times I[1] - 0.3 \times \frac{CO}{V[0]} \times I[0] + 0.04628 \times \frac{V[0]}{V[2]} \times I[2] - 0.04628 \times I[0] - 0.0371 \times I[0]$$

수학식 10

$$\frac{dI[1]}{dt} = 0.3 \times \frac{CO}{V[0]} \times I[0] - 0.3 \times \frac{CO}{V[1]} \times I[1] + 0.290608 \times \frac{V[2]}{250.0 \times V[1]} \times (F2 - I[3]) \times I[1] + 0.024588 \times I[3] + \frac{dins}{dt}$$

수학식 11

$$\frac{dI[2]}{dt} = 0.04628 \times I[0] - 0.04628 \times \frac{V[0]}{V[2]} \times I[2] - \frac{0.290608}{250} \times (F3 - I[4]) \times I[2] + 0.024588 \times I[4]$$

수학식 12

$$\frac{dI[3]}{dt} = 0.290608 \times \frac{V[2]}{250.0 \times V[1]} \times (F2 - I[3]) \times I[1] - 0.024588 \times I[3] - F1 \times I[3]$$

수학식 13

$$\frac{dI[4]}{dt} = \frac{0.290608}{250.0} \times (F3 - I[4]) \times I[2] - 0.024588 \times I[4] - F1 \times I[4]$$

수학식 9에서 I[0]는 혈장 인슐린(plasma insulin)이며, 수학식 10에서 I[1]은 간 인슐린(liver insulin)이고, 수학식 11에서 I[2]는 주변적 인슐린(peripheral insulin)을 나타낸다. 수학식 12에서 I[3]는 간 수용체 인슐린(liver receptor insulin)이며, 수학식 13에서 I[4]는 말초 수용체 인슐린(peripheral receptor insulin)을 의미한다. 'CO'는 앞서 설명한 대로 심박출량을 의미하며, 간 혈류량(Hepatic blood flow)는 기존 순환생리학 지식을 기준으로 심박출량(CO)의 30%로 계산한다.

상기 수학식 9 내지 수학식 13에서는 F1-F3 파라미터들이 사용되며, 'F1'은 인슐린 감소율(insulin degradation rate), 'F2'는 간 내 수용체 개수(receptor number on liver), 'F3'는 말초 조직내 수용체 개수(receptor number on peripheral tissue)를 의미한다.

5. 뇌 및 소변의 포도당 흡수(Brain, Urine glucose uptake)

수학식 14

$$\frac{d\text{Brain}}{dt} = 60.0 \text{ (mg/min)}$$

[0061]

수학식 15

$$\frac{d\text{Urine}}{dt} = \frac{1}{600} \times (G[0] - 200)^2 \text{ (if } G[0] > 200) \text{ (mg/min)}$$

[0062]

수학식 16

$$\frac{d\text{Urine}}{dt} = 0 \text{ (if } G[0] \leq 200) \text{ (mg/min)}$$

[0063]

[0064] 뇌의 포도당 흡수(Brain glucose uptake)는 시간에 따라 일정한 것으로 가정하며, 수학식 14와 같이 60mg/min으로 설정하였다. 즉, 뇌는 분당 60mg의 포도당을 소모하는 것으로 가정한다.

[0065] 수학식 15는 소변의 포도당 흡수율을 나타내는 것으로, 수학식 15와 같이 소변의 포도당 흡수(Urine glucose uptake)는 혈중 포도당(G[0])이 200mg/dl보다 클 경우에만 고려하며, 수학식 16과 같이 혈중 포도당(G[0])이 200mg/dl보다 작을 경우에는 고려하지 않는다.

[0066] 6. 포도당 구획(Glucose compartments)

수학식 17

$$\frac{dG[0]}{dt} = 0.3 \times CO \times 10.0 \times (G[1] - G[0]) - \left(\frac{dG[2]}{dt} + \frac{d\text{Brain}}{dt} + \frac{d\text{Urine}}{dt} \right)$$

[0067]

수학식 18

$$\frac{dG[1]}{dt} = 0.3 \times CO \times 10.0 \times (G[0] - G[1]) + \frac{d\text{Gut}}{dt} + \frac{dG[3]}{dt}$$

[0068]

수학식 19

$$\frac{dG[2]}{dt} = m\text{Weight} \times \left(1 + F7 \times \frac{I[4]}{F3} \right) \times (1 - e^{(-0.007 \times G[0])})$$

[0069]

수학식 20

$$\frac{dG[3]}{dt} = m\text{Weight} \times F8 - m\text{Weight} \times (F10 + F9 \times \frac{I[3]}{F2}) \times G[1]$$

[0070]

- [0071] 포도당 구획(Glucose compartment)은 기본적으로 2개의 구획(G[0]과 G[1])로 구성되며, 수학적 17의 G[0]은 혈장 내 포도당(plasma glucose), 수학적 18의 G[1]은 간 내 포도당(liver glucose)이다. 본 모델에서는, 추가적으로 G[2], G[3]를 고려하였다. G[2]는 말초 포도당 소모량(peripheral glucose consumption)이며, G[3]는 간의 포도당 생성량(liver glucose production)이다.
- [0072] 수학적 19와 같이, G[2]는 F3와 F7에 의해 결정되며, 'F3'는 말초 조직 인슐린 수용체의 개수이고, 'F7'는 말초 조직 내 최대 인슐린 의존성 포도당 흡수율(maximal insulin dependent glucose uptake rate in peripheral tissue)이다.
- [0073] 수학적 20과 같이, G[3]는 F2, F8, F9, F10에 의해 결정되며, 'F2'는 간 내 수용체 개수, 'F8'는 간에서의 최대 포도당 생성율, 'F9'는 간으로부터 생성되는 인슐린 의존성 포도당의 최대 비율(maximal insulin dependent inhibition rate of glucose production from liver), 'F10'은 간으로 흡수되는 포도당 흡수율(glucose uptake rate into liver)을 의미한다.
- [0074] 표 2는 상기 수학적식들에 나타낸 F0 내지 F10의 정의와 단위를 나타낸 것이다.

표 2

Name	Description	Unit
F0	Gut glucose absorption rate	min ⁻¹
F1	Insulin receptor bounded insulin degradation rate	min ⁻¹
F2	Liver insulin receptor number	mU/kg
F3	Peripheral tissue insulin receptor number	mU/kg
F4	Insulin secretion glucose sensitivity	mg/dl
F5	Insulin secretion slope factor	unitless
F6	Insulin maximum production rate	mU/min/kg
F7	Peripheral insulin dependent glucose uptake rate	mg/min/kg
F8	Liver glucose maximum production rate	mg/min/kg
F9	Liver insulin dependent glucose production inhibition rate	dl/min/kg
F10	Liver glucose uptake rate	dl/min/kg

- [0075]
- [0076] 그리고 표 3은 상기 수학적식들에 나타낸 G0 내지 G4, Gut, I0 내지 I4, Ins의 정의와 단위를 나타낸 것이다.

표 3

Name	Description	Unit
G[0]	Plasma glucose	mg/dl
G[1]	Liver glucose	mg/dl
G[2]	Peripheral glucose consumption	mg
G[3]	Liver glucose production	mg
G[4]	Remained glucose in gut	mg
Gut	Absorbed gut glucose	mg
I[0]	Plasma insulin	mU/kg
I[1]	Liver insulin	mU/kg
I[2]	Peripheral insulin	mU/kg
I[3]	Liver receptor insulin	mU/kg
I[4]	Peripheral receptor insulin	mU/kg
Ins	Insulin production quantity	mU/kg

[0077]

[0078] 도 3은 OGTTs 시험 동안 포도당과 인슐린의 변화를 나타내는 도면이다.

[0079] 도 3을 통해 각 그룹에서 동일한 양(75g)의 포도당을 섭취하더라도 다른 특성을 가지며, 남성(●)이 여성(○)에 비하여 포도당과 인슐린의 변화량이 더 크다는 것을 알 수 있다. 특히, 180분 지점에서의 인슐린 값이 남성이 여성보다 상당히 적었다.

[0080] 당뇨병 환자(▼)의 경우 포도당과 인슐린의 값의 변화는 상이하다. 기초 혈장 포도당(Basal plasma glucose)은 당뇨병 항목에서 훨씬 높았으며, 구강 포도당 섭취(oral glucose load)는 혈장 포도당 수치를 증가시켜 과혈당증(hyperglycaemia)을 유발한다. 그러나, 인슐린의 증가는 적었고, 정상인 경우에 비하여 늦게 피크 값에 도달하였다.

[0081] 도 3에서 실선은 본 발명의 모델에 의해 보정된 선을 나타낸다. 남성의 경우, 포도당과 인슐린에 대한 R^2 값은 각각 0.99와 0.97이며, 여성의 경우 각각 0.97과 0.94 였으며, 당뇨병 환자의 경우 각각 0.96와 0.86 였다.

[0082] 표 4는 보정된 파라미터(fitted parameters)를 나타내며, F7/F3는 인슐린 수용체(I[4])에 대한 말초 포도당의 전송률을 나타낸다. F9/F2는 인슐린 수용체(I[3])에 대한 간 포도당의 전송률을 나타낸다.

표 4

	Normal male	Normal female	Diabetic Subject
F0 ($\times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$)	$7.56 \pm 0.44^{1*}$	$4.05 \pm 0.21^{1*,3*}$	$7.73 \pm 1.19^{3*}$
F1 ($\times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$)	1.36 ± 0.11	1.21 ± 0.19	1.34 ± 0.06
F2 (mU/kg)	259.5 ± 3.8	$267.0 \pm 4.1^{3*}$	$248.1 \pm 5.3^{3*}$
F3 (mU/kg)	269.3 ± 3.0	264.9 ± 4.2	265.1 ± 6.4
F4 (mg/dL)	$134.4 \pm 5.2^{1*,2*}$	$116.9 \pm 2.6^{1*,3*}$	$173.8 \pm 7.1^{2*,3*}$
F5	10.25 ± 0.68	$11.42 \pm 0.74^{3*}$	$8.13 \pm 1.64^{3*}$
F6 (mU/min/kg)	$2.42 \pm 0.20^{1*,2*}$	$1.71 \pm 0.16^{1*,3*}$	$1.17 \pm 0.11^{2*,3*}$
F7 (mg/min/kg)	448.6 ± 56.4	380.6 ± 46.7	321.1 ± 51.4
F8 (mg/min/kg)	$3.87 \pm 0.14^{2*}$	$4.21 \pm 0.20^{3*}$	$3.28 \pm 0.14^{2*,3*}$
F9 ($\times 10^{-1} \text{ dL/min/kg}$)	$0.98 \pm 0.24^{2*}$	$1.50 \pm 0.33^{3*}$	$0.10 \pm 0.00^{2*,3*}$
F10 ($\times 10^{-2} \text{ dL/min/kg}$)	$1.71 \pm 0.09^{2*}$	$1.75 \pm 0.10^{3*}$	$1.00 \pm 0.00^{2*,3*}$
F7/F3 (mg/min/mU)	1.70 ± 0.22	1.45 ± 0.18	1.22 ± 0.21
F9/F2 ($\times 10^{-4} \text{ dL/min/mU}$)	$3.71 \pm 0.86^{2*}$	$5.52 \pm 1.16^{3*}$	$0.40 \pm 0.00^{2*,3*}$
Basal EGP (mg/min/kg)	$1.82 \pm 0.08^{1*}$	$2.24 \pm 0.19^{1*}$	1.95 ± 0.10
r^2 for glucose	0.97 ± 0.004	0.96 ± 0.008	0.95 ± 0.013
r^2 for insulin	0.95 ± 0.008	0.93 ± 0.020	0.83 ± 0.029

[0083]

[0084] F0, F4, F6를 포함하는 다수의 보정된 파라미터 및 기초 내생적 포도당 생산량(basal endogenous glucose production (EGP))에서 명백한 성별 차이가 나타났다.

[0085] 그러나, 당뇨병 환자 그룹에서 성별 차이점은 나타나지 않았다. 따라서, 모든 데이터는 당뇨병 환자 그룹에서 성별은 구분하지 않는다.

[0086] 정상적인 남성과 당뇨병 환자 사이에서 파라미터(F4, F6, F8, F9, F10, F9/F2)가 차이점이 컸으며, 정상적인 여성과 당뇨병 환자 사이에서 파라미터(F0, F2, F4, F6, F8, F9, F10, F9/F2)가 차이점이 컸다. 그리고, 정상적인 경우와 당뇨병 환자 사이에서는 췌장과 간에서 차이점이 두드러졌다.

[0087] 본 발명의 실시 예에 따른 모델은 정상인과 당뇨병 환자의 많은 중요한 생리적인 측면을 설명할 수 있다. 특히, 본 발명의 실시예에 따른 모델은 위장에서 포도당의 흡수율, 내생적 포도당 생산량(EGP), 췌장에서의 포도당 민감도, 최대 인슐린 생산 능력에 따른 남녀 간의 차이점을 나타낸다.

[0088] 도 4는 본 발명의 실시예에 따른 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 이용한 대사 기능 추출 방법의 순서도이다.

[0089] 먼저, 피험자는 경구 당 부하 검사(OGTTs)를 위하여 일정량의 포도당 액을 섭취한 후 매 시점마다(예를 들면, 30분 간격) 혈장 내 포도당(G[0]), 혈장 내 인슐린의 변화량(I[0])을 측정한다(S410).

[0090] 다음으로 파라미터 추출부(120)는 측정된 혈장 내 포도당(G[0]) 및 혈장 내 인슐린(I[0])의 시간에 따른 변화량을 인체 장기 기능 모델에 적용하여 인체의 장기 대사와 관련된 파라미터를 추출한다(S420).

[0091] 즉, 혈장 내 포도당(G[0]) 및 혈장 내 인슐린(I[0])의 시간에 따른 변화량을 수학적 6 내지 수학적 20에 적용하여, 장기 대사와 관련된 미지의 파라미터를 추출한다.

[0092] 여기서, 미지의 파라미터는 위장의 포도당 흡수율(F[0]), 인슐린 감소율(F[1]), 간 내 수용체 개수(F[2]), 말초 조직내 수용체 개수(F[3]), 포도당의 인슐린 최대 분비 절반 활성화 농도(F[4]), 인슐린 분비를 위한 포도당 민감도(F[5]), 인슐린 분비에 대한 포도당 반응도 및 최대 인슐린 분비율(F[6]), 말초 조직 내 최대 인슐린 의존성 포도당 흡수율(F[7]), 간에서의 최대 포도당 생성율(F[8]), 간으로부터 생성되는 인슐린 의존성 포도당의 최

대 비율(F[9]), 간으로 흡수되는 포도당 흡수율(F[10]) 중에서 적어도 하나를 추출한다.

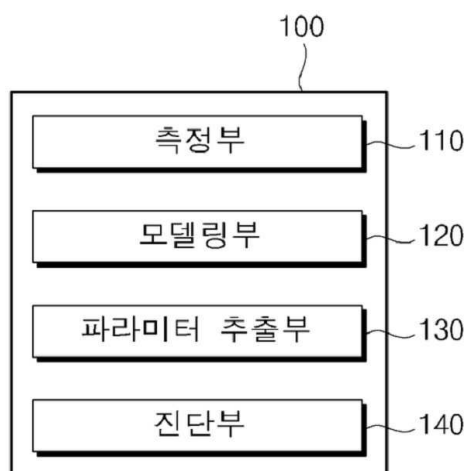
- [0093] 다음으로, 진단부(130)는 추출된 파라미터를 이용하여 피험자의 대사 기능 상태를 진단한다(S430).
- [0094] 진단부(130)는 추출된 파라미터를 기준 값과 비교하여 피험자의 대사 기능의 정상 여부를 판단하는데, 여기서 기준 값은 표 4에 나타난 보정된 파라미터를 이용할 수 있다.
- [0095] 즉, 당뇨병에 걸리지 않은 정상 혈당을 가진 남성과 여성이라고 할지라도, 추출된 파라미터와 표 4에 나타난 보정된 파라미터를 비교하여, 보정 파라미터의 범위를 벗어나는 경우에는 해당되는 항목에 대하여 상태 진단이 가능하다.
- [0096] 예를 들면, 간에서의 최대 포도당 생성율(F[8])이 표 4에 나타난 범위를 벗어나는 경우에는, 당뇨병 환자가 아니더라도 미리 간에서의 포도당 생성율에 대한 치료가 진행될 수 있도록 한다.
- [0097] 이와 같이 본 발명의 실시 예에 따르면, 생리시스템 기반 인체 장기 기능 모델을 이용하여 각 장기에서 대사 기능의 상태를 추출할 수 있다.
- [0098] 즉, 본 발명의 실시예에 따르면, 위장관 포도당 흡수기능, 간의 포도당 처리기능, 췌장의 혈중 당대비 인슐린 분비기능, 말단 조직의 포도당 대사기능을 추출함으로써, 기존에 파악할 수 없었던 피험자 또는 환자의 인체 내 대사 기능의 상태를 알 수 있어 정확한 대사기능 판단과 질병의 근거를 제시할 수 있다.
- [0099] 또한 이를 이용하여 각 개인의 대사기능을 파악하여 적절한 건강관리 시스템에 적용하고 기존의 당뇨병 기준이 아닌 생리적 기전적 근거에 입각한 새로운 진단 기준을 확립할 수 있다.
- [0100] 그리고, 병의원의 건강검진, 현재 국가적으로 관심사인 wellness platform, 기타 개인의 건강관리 프로그램등 다양한 부분에서 활용이 가능하다.
- [0101] 이상에서 본 발명은 도면을 참조하면서 기술되는 바람직한 실시 예를 중심으로 설명되었지만 이에 한정되는 것은 아니다. 따라서 본 발명은 기재된 실시 예로부터 도출 가능한 자명한 변형 예를 포괄하도록 의도된 특허청구 범위의 기재에 의해 해석되어야 한다.

부호의 설명

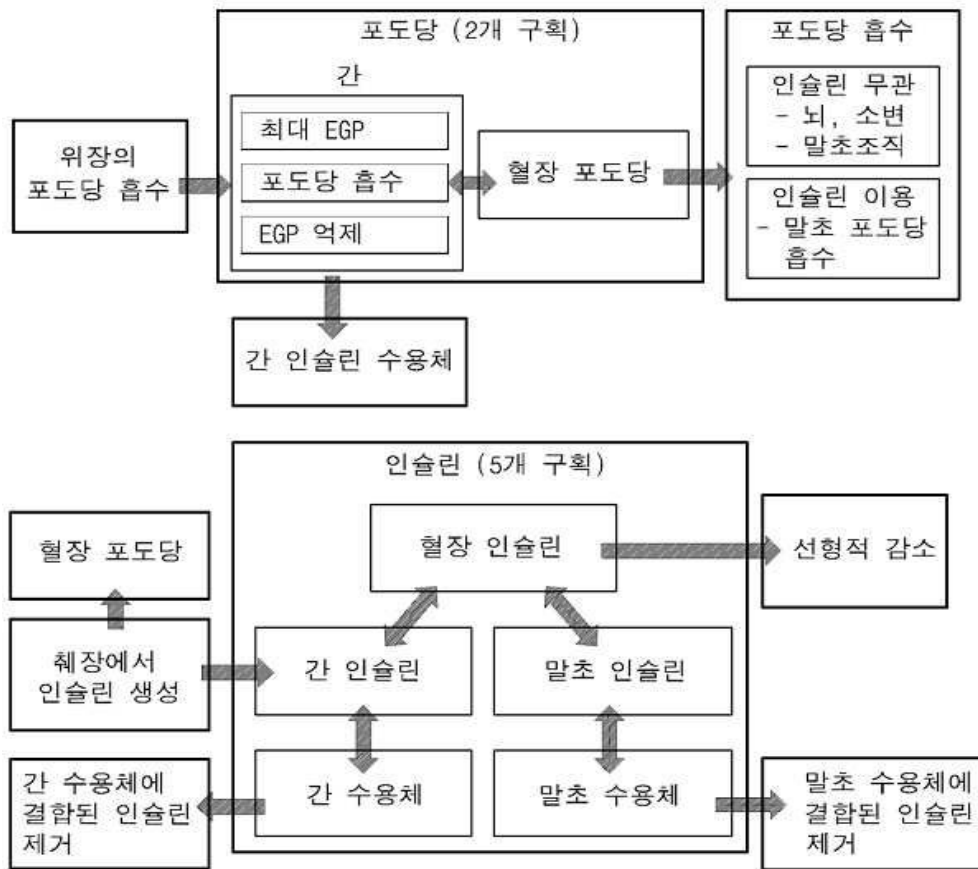
- [0102] 100 : 대사 기능 추출 장치, 110 : 측정부,
120 : 모델링부, 130 : 파라미터 추출부,
140 : 진단부

도면

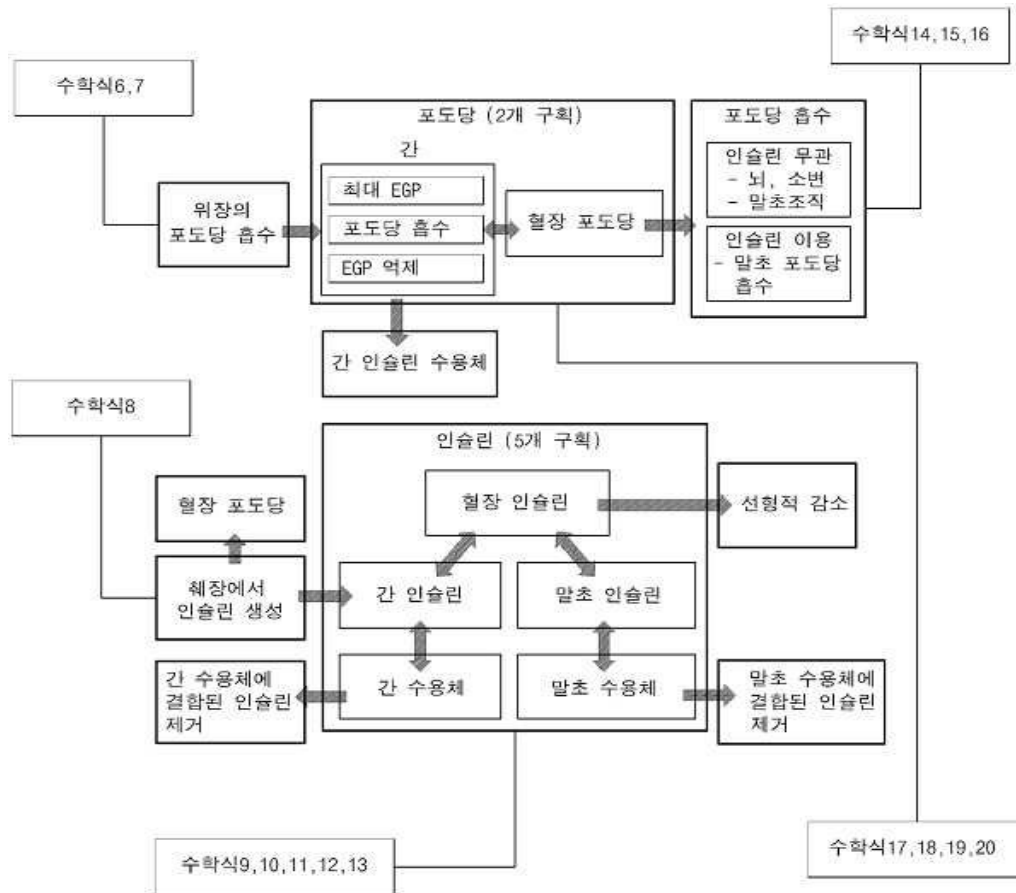
도면1



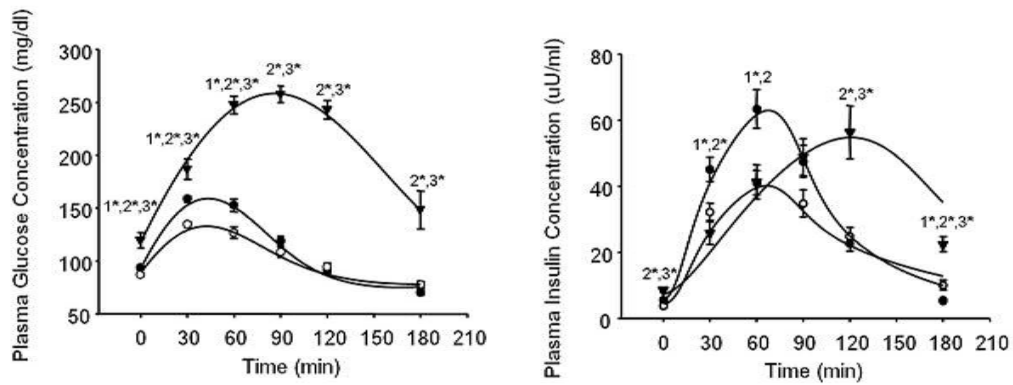
도면2a



도면2b



도면3



도면4

