



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년03월26일

(11) 등록번호 10-2231928

(24) 등록일자 2021년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) G16H 50/00 (2018.01)(52) CPC특허분류
G01N 33/6812 (2013.01)
G16H 50/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2019-0115286

(22) 출원일자 2019년09월19일

심사청구일자 2019년09월19일

(56) 선행기술조사문헌

JP2011528117 A*

Ping Luo et al., 'Metabolomics Study of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery (RYGB) to Treat Type 2 Diabetes Patients Based on Ultraperformance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry', J. Proteome Res., *

JP2016509222 A

JP2019500619 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

박성수

서울특별시 서초구 서초중앙로 220, 105동 202호 (반포동, 반포 래미안아이파크)

권영근

서울특별시 성북구 개운사1길 54 응지관 309호

장미

서울특별시 성북구 안암로 69-1 대성빌딩 506호

(74) 대리인

특허법인 다해

전체 청구항 수 : 총 3 항

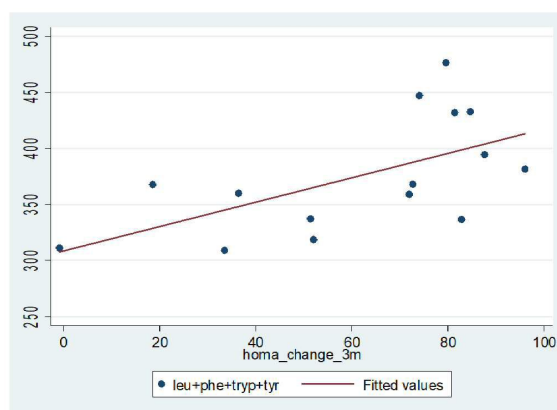
심사관 : 차명훈

(54) 발명의 명칭 비만대사수술 이후 당뇨병 예후 예측용 바이오마커 조성물

(57) 요약

본 발명은 환자의 혈중 특정 아미노산의 농도를 이용한 비만대사수술 이후에 당뇨병 예후를 예측할 수 있는 바이오마커를 제공하여, 수술 전에 예후를 미리 예측함으로써 수술 후 환자 관리에 있어 개별 환자 맞춤형 식이 및 운동 처방을 가능하게 한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 2800/52 (2013.01)

G01N 2800/60 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

하기 단계를 포함하는 비만대사수술 전에 수술 후 당뇨병 예후 예측을 위한 정보제공방법:

(가) 환자의 혈액 샘플을 수득하는 단계;

(나) 상기 샘플의 아미노산 함량을 측정하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계;

(다) 상기 프로파일로부터 혈중 1) 루이신(leucine), 페닐알라닌(phenylalanine), 트립토판(tryptophan: tryp), 및 티로신(tyrosine: tyr)의 농도; 2) 루이신, 페닐알라닌, 및 트립토판의 농도; 3) 거대중성아미노산(LNAA)의 총 농도; 4) 분지사슬아미노산(BCAA)의 총 농도; 5) 페닐알라닌과 총 LNAA의 비(ratio); 8) 루이신 및 페닐알라닌의 농도; 10) 5-하이드록시트립토판(5-hydroxytryptophan: 5-HTP) 농도; 11) 5-하이드록시트립토판과 트립토판의 비; 13) 페닐알라닌 농도; 14) 3-히드록시안트라닐산(3-Hydroxyanthranilic acid: 3-HAA) 농도; 15) 잔투렌산(xanthurenic acid: XA) 농도; 17) 안트라닐산(anthranilic acid: AA)과 키뉴레닌의 비; 18) 3-하이드록시키뉴레닌(3-hydroxykynurenine: 3-HA)과 키뉴레닌의 비; 및 19) L-DOPA과 티로신의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 산출하는 단계; 및

(라) 상기 (다) 단계에서 산출된 아미노산의 농도 또는 비(ratio)를 이용하여 HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance), QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), IGI (Insulinogenic index), 및 DI (Disposition index)로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 지표 변화를 예측하는 단계.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 (가) 단계의 샘플은 혈청 샘플인 것을 특징으로 하는, 정보제공방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 1) 혈중 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신의 농도(A)를 산출하는 경우 (라) 단계에서 HOMA-IR, QUICKI, IGI, 및 DI 변화 예측은 각각 수학적 식 1 내지 4를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 2) 혈중 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신의 농도를 산출하는 경우 (라) 단계에서 HOMA-IR, QUICKI, IGI, 및 DI 변화 예측은 각각 수학적 식 5 내지 8를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 3) 혈중 총 LNAA의 농도를 산출하는 경우 (라) 단계에서 QUICKI, IGI, 및 DI 변화 예측은 각각 하기 수학적 식 9 내지 11을 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 4) 혈중 총 BCAA의 농도를 산출하는 경우 (라) 단계에서 QUICKI 및 DI 변화 예측은 각각 하기 수학적 식 12 내지 13을 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 5) 혈중 페닐알라닌과 총 LNAA의 비를 산출하는 경우 (라) 단계에서 QUICKI 및 DI 변화 예측은 각각 하기 수학적 식 14 내지 15를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 8) 루이신 및 페닐알라닌의 농도(B)를 산출하는 경우 (라) 단계에서 IGI 및 DI 변화 예측은 각각 하기 수학적 식 19 내지 20을 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 10) 5-하이드록시트립토판 농도를 산출하는 경우 (라) 단계에서 IGI 및 DI 변화 예측은 각각 하기 수학적 식 23 내지 24를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 11) 5-하이드록시트립토판과 트립토판의 비를 산출하는 경우 (라) 단계에서 IGI 및 DI 변화 예측은 각각 하기 수학적 식 25 내지 26를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 13) 페닐알라닌 농도를 산출하는 경우 (라) 단계에서 IGI 변화 예측은 하기 수학적 식 28를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 14) 3-히드록시안트라닐산 농도를 산출하는 경우 (라) 단계에서 IGI 변화 예측은 하기 수학적 식 29를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 15) 잔투렌산 농도를 산출하는 경우 (라) 단계에서 IGI 변화 예측은 하기 수학적 식 30를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 17) 안트라닐산과 키뉴레닌의 비를 산출하는 경우 (라) 단계에서 DI 변화 예측은 하기 수학적 식 32를 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 18) 3-하이드록시키뉴레닌과 키뉴레닌의 비를 산출하는 경우 (라) 단계에서 DI 변화 예측은 하기 수학적 식 33을 이용하며,

상기 정보제공방법의 (다) 단계에서 19) L-DOPA와 티로신의 비를 산출하는 경우 (라) 단계에서 DI 변화 예측은 하기 수학적 식 34를 이용하는 것을 특징으로 하는, 비만대사수술 전에 수술 후 당뇨병 예후 예측을 위한 정보제공 방법.

[수학적 식 1]

$$\text{HOMA-IR 변화(\%)} = -61.71 + (0.32 * A)$$

[수학적 식 2]

$$\text{QUICKI 변화(\%)} = -24.83 + (0.11 * A)$$

[수학적 식 3]

$$\text{Insulinogenic index 변화(\%)} = -350.3 + (1.01 * A)$$

[수학적 식 4]

Disposition index 변화(%) = -236.5 + (0.78 * A)

[수학식 5]

HOMA-IR 변화(%) = -57.33+ (0.39 * B)

[수학식 6]

QUICKI 변화(%) = -23.26+ (0.12 * B)

[수학식 7]

Insulinogenic index 변화(%) = -378.7+ (1.35* B)

[수학식 8]

Disposition index 변화(%) = -250.7+ (1.02* B)

[수학식 9]

QUICKI 변화(%) = -29.09+ (0.06 * LNAA total)

[수학식 10]

Insulinogenic index 변화(%) = -320.9+ (0.52 * LNAA total)

[수학식 11]

Disposition index 변화(%) = -257.9+ (0.47 * LNAA total)

[수학식 12]

QUICKI 변화(%) = -13.43 + (0. 06 * BCAA total)

[수학식 13]

Disposition index 변화(%) = -155.6+ (0. 51 * BCAA total)

[수학식 14]

QUICKI 변화(%) = 86.31+ (-523.5* phenylalanine/LNAA)

[수학식 15]

Disposition index 변화(%) = 564.5+ (-3728* phenylalanine/LNAA)

[수학식 19]

Insulinogenic index 변화(%) = -316.1+ (1.59 * C)

[수학식 20]

Disposition index 변화(%) = -206.8+ (1.22* C)

[수학식 23]

Insulinogenic index 변화(%) = 149.2+ (-60.06* 5-HTP)

[수학식 24]

Disposition index 변화(%) = 168.2+ (-54.8* 5-HTP)

[수학식 25]

Insulinogenic index 변화(%) = 119.1+ (-3534* 5-HTP/Tryp)

[수학식 26]

Disposition index 변화(%) = 140.3+ (-3217* 5-HTP/Tryp)

[수학식 28]

Insulinogenic index 변화(%) = $-322.9 + (3.90 \times \text{phenylalanine})$

[수학식 29]

Insulinogenic index 변화(%) = $-89.68 + (1306 \times 3\text{-HAA})$

[수학식 30]

Insulinogenic index 변화(%) = $-26.6 + (1690 \times \text{XA})$

[수학식 32]

Disposition index 변화(%) = $-75.5 + (4349 \times \text{AA/Kyn})$

[수학식 33]

Disposition index 변화(%) = $-94.4 + (3558 \times 3\text{-HA/Kyn})$

[수학식 34]

Disposition index 변화(%) = $131.6 + (-198321 \times \text{L-DOPA/Tyr})$

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 비만대사수술 이후 당뇨병의 예후를 예측할 수 있는 바이오마커 및 이를 이용한 예측 모델 개발 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 비만은 표준량보다 많은 양의 지방이 체내에 축적되어 건강을 위협하는 질병이며, 이러한 지방의 과도한 축적에 우리 몸이 적절하게 대처할 수 없는 한계에 도달하여 결국 생명을 위협하는 수 많은 질환을 일으킬 수 있는 상태이거나 이미 관련 질환이 발생한 경우를 고도비만 또는 병적비만으로 정의할 수 있다.

[0003] 한편, 미국의 경우 비만 환자의 10%가 당뇨병을 가진 반면 당뇨병 환자의 80%가 비만하다. 2012년 대한당뇨병학회에서 발간한 자료에 의하면 국내의 경우는 체질량지수 $23.0\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$ 를 과체중, 25 kg/m^2 이상을 비만으로 정의하였을 때, 제2형 당뇨병 환자의 약 50%가 비만이며 약 25%가 과체중에 해당한다. 비만대사수술은 외과적으로 위장관의 구조 변화를 일으켜 장기적이고 충분한 체중 감소를 유도하고 이를 통해 비만과 관련된 당뇨 등의 질환을 치료 또는 개선하여 의료비를 절감하며 환자의 삶의 질을 향상시키고자 하는 수술이다. 우리나라의 경우 2003년에 처음으로 비만대사수술이 시행되었으며, 2019년 비만대사수술이 국민건강보험 적용 대상에 포함된 이후로 수술시행이 가파르게 증가하는 추세이다.

[0004] 1995년에 미국의 외과 의사 Pories에 의해 비만대사수술 중 하나인 루와이 위우회술(Roux-en-Y gastric bypass)을 시행받은 고도비만 환자 중에서 제2형 당뇨병 환자 146명 중 121명 (82.9%) 그리고 152명의 내당능장애 환자 중 150 (98.7%)명 이 정상 혈당과 정상 당화혈색소를 유지함이 밝혀진 이후, 체중조절을 주목적으로 한 비만 수술(bariatric surgery)의 개념이 대사수술(metabolic surgery)이라는 개념으로 진화하였다. 또한, 정상 체중인 제2형 당뇨병 환자도 수술적 치료로 체중감량은 물론 고혈당 조절이 가능하다는 사실이 입증되면서 비만대사수술이 당뇨병 치료의 옵션으로 부각되고 있다.

[0005] 비만대사수술이 당뇨병 증상을 개선시키는 것에 효과적인 것은 틀림없으나, 수술 이후에 호전의 정도가 기대에 미치지 못할 수도 있다. 이에, 본 발명자들은 비만대사수술 이후에 당뇨병 예후를 보다 정확하게 예측하기 위한 지표에 관하여 예의 연구하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ. Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery. Obesity. 2010;18:865-71. doi: 10.1038/oby.2010.8.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 환자의 혈중 아미노산 프로파일을 비만대사수술 이후에 당뇨병 예후를 예측할 수 있는 바이오마커로 제공하고, 상기 바이오마커를 이용하여 당뇨병 예후를 예측하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0008] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 과제를 해결하기 위하여, 혈중 1) 루이신(leucine), 페닐알라닌(phenylalanine), 트립토판(tryptophan: tryp), 및 티로신(tyrosine: tyr)의 농도; 2) 루이신, 페닐알라닌, 및 트립토판의 농도; 3) 거대중성아미노산(LNAA)의 총 농도; 4) 분지사슬아미노산(BCAA)의 총 농도; 5) 페닐알라닌과 총 LNAA의 비(ratio); 6) 티로신 농도; 7) 루이신 농도; 8) 루이신 및 페닐알라닌의 농도; 9) 키누레닌(kynurenine: kyn)과 트립토판의 비; 10) 5-하이드록시트립토판(5-hydroxytryptophan: 5-HTP) 농도; 11) 5-하이드록시트립토판과 트립토판의 비; 12) 트립토판 농도; 13) 페닐알라닌 농도; 14) 3-하이드록시아트라닐산(3-Hydroxyanthranilic acid: 3-HAA) 농도; 15) 잔투렌산(xanthurenic acid: XA) 농도; 16) 키누레닌 농도; 17) 안트라닐산(anthranilic acid: AA)과 키누레닌의 비; 18) 3-하이드록시키누레닌(3-hydroxykynurenine: 3-HA)과 키누레닌의 비; 및 19) L-DOPA과 티로신의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 당뇨병 예후 예측을 위한 바이오마커로 제공한다.
- [0011] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 바이오마커는 비만대사수술 또는 위 절제술 전에 그 수술 이후에 예상되는 당뇨병 증상이나 그 정도를 예측하기 위한 것일 수 있다.
- [0012] 보다 구체적으로, 본 발명은 혈중 루이신(leucine), 페닐알라닌(phenylalanine), 트립토판(tryptophan), 및 티로신(tyrosine)의 농도; 및 루이신, 페닐알라닌, 및 트립토판의 농도;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 당뇨병 예후 예측용 바이오마커 조성물로서, 상기 바이오마커 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제술 이후 예상되는 HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance), QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), IGI (Insulinogenic index), 및 DI (Disposition index)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표 변화를 예측하기 위한 것인 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [0013] 또한, 본 발명은 혈중 거대중성아미노산(large neutral amino acids: LNAA)의 총 농도를 포함하는 당뇨병 예후 예측용 바이오마커 조성물로서,
- [0014] 상기 바이오마커 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제술 이후 예상되는 QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), IGI (Insulinogenic index), 및 DI (Disposition index)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표 변화를 예측하기 위한 것인 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [0015] 또한, 본 발명은 혈중 분지사슬아미노산(Branched Chain Amino Acid: BCAA)의 총 농도; 및 페닐알라닌(phenylalanine)과 총 거대중성아미노산(large neutral amino acids: LNAA)의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 당뇨병 예후 예측용 바이오마커 조성물로서, 상기 바이오마커 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제술 이후 예상되는 QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) 및 DI (Disposition index)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표 변화를 예측하기 위한 것인 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [0016] 또한, 본 발명은 혈중 티로신(tyrosine)의 농도를 포함하는 당뇨병 예후 예측용 바이오마커 조성물로서, 상기 바이오마커 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제술 이후 예상되는 QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index)의 변화를 예측하기 위한 것인 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [0017] 또한, 본 발명은 혈중 루이신(leucine) 농도; 루이신 및 페닐알라닌(phenylalanine) 농도; 키누레닌(kynurenine)과 트립토판(tryptophan)의 비(ratio); 5-하이드록시트립토판(5-hydroxytryptophan) 농도; 및 5-하이드록시트립토판과 트립토판의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 당뇨병 예후 예측용 바이오마커 조성물로서, 상기 바이오마커 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제술 이후 예상되는 IGI

(Insulinogenic index) 및 DI (Disposition index)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표 변화를 예측하기 위한 것인 바이오마커 조성물을 제공한다.

- [0018] 또한, 본 발명은 혈중 트립토판(tryptophan) 농도; 페닐알라닌(phenylalanine) 농도; 3-히드록시안트라닐산(3-Hydroxyanthranilic acid) 농도; 및 잔투렌산(xanthurenic acid) 농도;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 당뇨병 예후 예측용 바이오마커 조성물로서, 상기 바이오마커 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제술 이후 예상되는 IGI (Insulinogenic index)의 변화를 예측하기 위한 것인 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 혈중 키뉴레닌(kynurenine) 농도; 안트라닐산(anthranilic acid)과 키뉴레닌의 비(ratio); 3-하이드록시키뉴레닌(3-hydroxykynurenine)과 키뉴레닌의 비; 및 L-DOPA과 티로신(tyrosine)의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 당뇨병 예후 예측용 바이오마커 조성물로서, 상기 바이오마커 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제술 이후 예상되는 DI (Disposition index)의 변화를 예측하기 위한 것인 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [0020] 또한, 본 발명은 상기 바이오마커를 이용하여 비만대사수술 전에 그 수술 후 당뇨병 예후 예측을 위한 정보제공 방법을 제공한다.
- [0021] 구체적으로, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 당뇨병 예후 예측을 위한 정보제공방법을 제공한다:
- [0022] (가) 환자의 혈액 샘플을 수득하는 단계;
- [0023] (나) 상기 샘플의 아미노산 함량을 측정하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계;
- [0024] (다) 상기 프로파일로부터 혈중 1) 루이신(leucine), 페닐알라닌(phenylalanine), 트립토판(tryptophan: tryp), 및 티로신(tyrosine: tyr)의 농도; 2) 루이신, 페닐알라닌, 및 트립토판의 농도; 3) 거대중성아미노산(LNAA)의 총 농도; 4) 분지사슬아미노산(BCAA)의 총 농도; 5) 페닐알라닌과 총 LNAA의 비(ratio); 6) 티로신 농도; 7) 루이신 농도; 8) 루이신 및 페닐알라닌의 농도; 9) 키뉴레닌(kynurenine: kyn)과 트립토판의 비; 10) 5-하이드록시트립토판(5-hydroxytryptophan: 5-HTP) 농도; 11) 5-하이드록시트립토판과 트립토판의 비; 12) 트립토판 농도; 13) 페닐알라닌 농도; 14) 3-히드록시안트라닐산(3-Hydroxyanthranilic acid: 3-HAA) 농도; 15) 잔투렌산(xanthurenic acid: XA) 농도; 16) 키뉴레닌 농도; 17) 안트라닐산(anthranilic acid: AA)과 키뉴레닌의 비; 18) 3-하이드록시키뉴레닌(3-hydroxykynurenine: 3-HA)과 키뉴레닌의 비; 및 19) L-DOPA과 티로신의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커를 산출하는 단계; 및
- [0025] (라) 상기 (다) 단계에서 산출된 바이오마커(아미노산의 농도 또는 비)를 이용하여 HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance), QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), IGI (Insulinogenic index), 및 DI (Disposition index)로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 지표 변화를 예측하는 단계.
- [0026] 또한, 본 발명은 (a) 비만대사수술을 앞둔 환자의 혈청 샘플에 포함된 아미노산을 정량분석하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계; (b) 1) 루이신(leucine), 페닐알라닌(phenylalanine), 트립토판(tryptophan: tryp), 및 티로신(tyrosine: tyr)의 농도(A); 2) 루이신, 페닐알라닌, 및 트립토판의 농도(B); 3) 거대중성아미노산(LNAA)의 총 농도; 4) 분지사슬아미노산(BCAA)의 총 농도; 5) 페닐알라닌과 총 LNAA의 비(ratio); 6) 티로신 농도; 7) 루이신 농도; 8) 루이신 및 페닐알라닌의 농도(C); 9) 키뉴레닌(kynurenine: kyn)과 트립토판의 비; 10) 5-하이드록시트립토판(5-hydroxytryptophan: 5-HTP) 농도; 11) 5-하이드록시트립토판과 트립토판의 비; 12) 트립토판 농도; 13) 페닐알라닌 농도; 14) 3-히드록시안트라닐산(3-Hydroxyanthranilic acid: 3-HAA) 농도; 15) 잔투렌산(xanthurenic acid: XA) 농도; 16) 키뉴레닌 농도; 17) 안트라닐산(anthranilic acid: AA)과 키뉴레닌의 비; 18) 3-하이드록시키뉴레닌(3-hydroxykynurenine: 3-HA)과 키뉴레닌의 비; 및 19) L-DOPA과 티로신의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커를 산출하는 단계; 및 (c) 상기 (b) 단계에서 산출된 바이오마커를 이용하여 HOMA-IR, QUICKI, IGI, 및 DI로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표의 변화를 예측하되, 산출되는 바이오마커와 예측하고자 하는 지표에 따라 하기 수학적 1 내지 34를 이용하는 것을 특징으로 하는 당뇨병 관련 지표 변화 예측 단계;를 포함하는 비만대사수술 전에 수술 후 당뇨병 예후를 예측하는 시스템을 제공한다.
- [0027] 또한, 본 발명은 연산장치에 결합되어 (a) 비만대사수술을 앞둔 환자의 혈청 샘플에 포함된 아미노산을 정량 분석하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계; (b) 1) 루이신(leucine), 페닐알라닌(phenylalanine), 트립토판(tryptophan: tryp), 및 티로신(tyrosine: tyr)의 농도(A); 2) 루이신, 페닐알라닌, 및 트립토판의 농도(B); 3) 거대중성아미노산(LNAA)의 총 농도; 4) 분지사슬아미노산(BCAA)의 총 농도; 5) 페닐알라닌과 총 LNAA의 비

(ratio); 6) 티로신 농도; 7) 루이신 농도; 8) 루이신 및 페닐알라닌의 농도(C); 9) 키누레닌(kynurenine: kyn)과 트립토판의 비; 10) 5-하이드록시트립토판(5-hydroxytryptophan: 5-HTP) 농도; 11) 5-하이드록시트립토판과 트립토판의 비; 12) 트립토판 농도; 13) 페닐알라닌 농도; 14) 3-히드록시안트라닐산(3-Hydroxyanthranilic acid: 3-HAA) 농도; 15) 잔투렌산(xanthurenic acid: XA) 농도; 16) 키누레닌 농도; 17) 안트라닐산(anthranilic acid: AA)과 키누레닌의 비; 18) 3-하이드록시키누레닌(3-hydroxykynurenine: 3-HA)과 키누레닌의 비; 및 19) L-DOPA과 티로신의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커를 산출하는 단계; 및 (c) 상기 (b) 단계에서 산출된 바이오마커를 이용하여 HOMA-IR, QUICKI, IGI, 및 DI로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표의 변화를 예측하되, 산출되는 바이오마커와 예측하고자 하는 지표에 따라 하기 수학적 1 내지 34를 이용하는 것을 특징으로 하는 당뇨병 관련 지표 변화 예측 단계;를 실행시킬 수 있는 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램을 제공한다.

- [0028] [수학적식 1]
- [0029] $\text{HOMA-IR 변화(\%)} = -61.71 + (0.32 * A)$
- [0030] [수학적식 2]
- [0031] $\text{QUICKI 변화(\%)} = -24.83 + (0.11 * A)$
- [0032] [수학적식 3]
- [0033] $\text{Insulinogenic index 변화(\%)} = -350.3 + (1.01 * A)$
- [0034] [수학적식 4]
- [0035] $\text{Disposition index 변화(\%)} = -236.5 + (0.78 * A)$
- [0036] [수학적식 5]
- [0037] $\text{HOMA-IR 변화(\%)} = -57.33 + (0.39 * B)$
- [0038] [수학적식 6]
- [0039] $\text{QUICKI 변화(\%)} = -23.26 + (0.12 * B)$
- [0040] [수학적식 7]
- [0041] $\text{Insulinogenic index 변화(\%)} = -378.7 + (1.35 * B)$
- [0042] [수학적식 8]
- [0043] $\text{Disposition index 변화(\%)} = -250.7 + (1.02 * B)$
- [0044] [수학적식 9]
- [0045] $\text{QUICKI 변화(\%)} = -29.09 + (0.06 * \text{LNAA total})$
- [0046] [수학적식 10]
- [0047] $\text{Insulinogenic index 변화(\%)} = -320.9 + (0.52 * \text{LNAA total})$
- [0048] [수학적식 11]
- [0049] $\text{Disposition index 변화(\%)} = -257.9 + (0.47 * \text{LNAA total})$
- [0050] [수학적식 12]
- [0051] $\text{QUICKI 변화(\%)} = -13.43 + (0.06 * \text{BCAA total})$
- [0052] [수학적식 13]
- [0053] $\text{Disposition index 변화(\%)} = -155.6 + (0.51 * \text{BCAA total})$
- [0054] [수학적식 14]
- [0055] $\text{QUICKI 변화(\%)} = 86.31 + (-523.5 * \text{phenylalanine/LNAA})$

- [0056] [수학식 15]
- [0057] Disposition index 변화(%) = $564.5 + (-3728 * \text{phenylalanine/LNAA})$
- [0058] [수학식 16]
- [0059] QUICKI 변화(%) = $-2.58 + (0.22 * \text{tyrosine})$
- [0060] [수학식 17]
- [0061] Insulinogenic index 변화(%) = $-241.9 + (2.13 * \text{leucine})$
- [0062] [수학식 18]
- [0063] Disposition index 변화(%) = $-166.7 + (1.77 * \text{leucine})$
- [0064] [수학식 19]
- [0065] Insulinogenic index 변화(%) = $-316.1 + (1.59 * C)$
- [0066] [수학식 20]
- [0067] Disposition index 변화(%) = $-206.8 + (1.22 * C)$
- [0068] [수학식 21]
- [0069] Insulinogenic index 변화(%) = $151.5 + (-2601 * \text{Kyn/Tryp})$
- [0070] [수학식 22]
- [0071] Disposition index 변화(%) = $190.9 + (-2816 * \text{Kyn/Tryp})$
- [0072] [수학식 23]
- [0073] Insulinogenic index 변화(%) = $149.2 + (-60.06 * 5\text{-HTP})$
- [0074] [수학식 24]
- [0075] Disposition index 변화(%) = $168.2 + (-54.8 * 5\text{-HTP})$
- [0076] [수학식 25]
- [0077] Insulinogenic index 변화(%) = $119.1 + (-3534 * 5\text{-HTP/Tryp})$
- [0078] [수학식 26]
- [0079] Disposition index 변화(%) = $140.3 + (-3217 * 5\text{-HTP/Tryp})$
- [0080] [수학식 27]
- [0081] Insulinogenic index 변화(%) = $-212.8 + (2.89 * \text{tryptophan})$
- [0082] [수학식 28]
- [0083] Insulinogenic index 변화(%) = $-322.9 + (3.90 * \text{phenylalanine})$
- [0084] [수학식 29]
- [0085] Insulinogenic index 변화(%) = $-89.68 + (1306 * 3\text{-HAA})$
- [0086] [수학식 30]
- [0087] Insulinogenic index 변화(%) = $-26.6 + (1690 * XA)$
- [0088] [수학식 31]
- [0089] Disposition index 변화(%) = $222.2 + (-43.3 * \text{Kyn})$
- [0090] [수학식 32]
- [0091] Disposition index 변화(%) = $-75.5 + (4349 * \text{AA/Kyn})$

- [0092] [수학식 33]
- [0093] Disposition index 변화(%) = $-94.4 + (3558 \times 3\text{-HA/Kyn})$
- [0094] [수학식 34]
- [0095] Disposition index 변화(%) = $131.6 + (-198321 \times \text{L-DOPA/Tyr})$

발명의 효과

- [0096] 본 발명은 환자의 혈중 특정 아미노산의 농도를 이용한 비만대사수술 이후에 당뇨병 예후를 예측할 수 있는 바이오마커를 제공하여, 수술 전에 예후를 미리 예측함으로써 수술 후 환자 관리에 있어 개별 환자 맞춤형 식이 및 운동 처방을 가능하게 한다.

도면의 간단한 설명

- [0098] 도 1a 내지 도 1d는 아미노산 프로파일을 이용한 회귀모델 중 가장 신뢰도가 높은 leucine + phenylalanine + tryptophan + tyrosine 농도와 당뇨병 관련 지표들 (HOMA-IR, QUICKI, Insulinogenic index, Disposition index)의 비만대사수술 전후 변화량 사이의 회귀식을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0099] 본 발명자들은 비만대사수술 이후에 당뇨병의 예후를 수술 전에 정확하게 예측하기 위한 지표에 관하여 예의 연구하여 본 발명을 완성하였다.
- [0100] 당뇨병이란 혈당 수치가 높게 오랜 기간 지속되는 대사성 질환으로서 췌장에서 충분한 인슐린을 만들어내지 못하는 제1형 당뇨병과 세포가 인슐린 저항성에 의해 인슐린에 반응하지 못하는 제2형 당뇨병으로 구분된다.
- [0101] 제2형 당뇨병에서 생체 내 인슐린 저항성을 측정하는 방법으로는 DeFronzo 등에 의해 개발된 글루코스 클램프 기법과 Shen 등에 의해 개발된 인슐린 억제 검사가 있으나 임상에 적용하기 어려운 문제가 있어 공복시 혈중 인슐린 농도와 혈당을 통해 얻을 수 있는 인슐린 감수성 및 저항성 대리 지표를 이용한다.
- [0102] HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance)은 ' $\text{HOMA-IR} = [\text{공복 혈중 인슐린}(\text{uU/mL})] \times [\text{공복 혈당}(\text{mmol/L})] / 22.5$ '의 식으로 얻어지는 인슐린 저항성의 대리 지표이고, QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index)은 ' $\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{공복 혈중 인슐린, uU/mL}) + \log(\text{공복 혈당, mg/dL})]$ '의 공식으로 얻어진 인슐린 저항성 대리 지표이다.
- [0103] 또한, DI (Disposition index)는 베타세포 기능 지수(AIR)과 인슐린 감수성 지수 (Whole Body Insulin Sensitivity Index: WBISI)의 곱으로 얻어지는 인슐린 감수성을 고려한 인슐린 분비능 지표이고, IGI (Insulinogenic index)는 포도당 부하 30분 후 0분과 비교한 혈당의 증가폭에 대한 인슐린 증가폭의 비 $[\Delta \text{Ins}(30' - 0') / \Delta \text{Glu}(30' - 0')]$ 로 얻어지는 인슐린 분비능 지표이다.
- [0104] 본 발명자들은 구체적인 실시예를 통하여, 비만대사수술을 앞둔 환자의 혈액 샘플을 채취하고 혈청에 아미노산 함량을 분석하여 각 샘플의 아미노산 프로파일을 제작하고, leucine, BCAA total, tryptophan(Tryp), phenylalanine, tyrosine(Tyr), LNAA total, leucine + phenylalanine, leucine + phenylalanine + tryptophan, leucine + phenylalanine + tryptophan + tyrosine, phenylalanine to LNAA ratio, kynurenine(Kyn), anthranilic acid(AA), 3-Hydroxyanthranilic acid (3-HAA), xanthurenic acid(XA), AA to Kyn ratio, 3-hydroxykynurenine(3-HA) to Kyn ratio, Kyn to Tryp ratio, 5-hydroxytryptophan(5-HTP), 5-HTP to Tryp ratio, 또는 L-DOPA to Tyr ratio를 독립변수로 하여 각각의 지표에 의해 수술 후 HOMA-IR, QUICKI, IGI, 및 DI 변화를 예측하기 위한 회귀모델을 제작하였다. 이어서, 상기 회귀모델에 의한 예측값을 수술 3개월 후 실측값과 비교하여 검증한 결과, 제작된 회귀모델은 비만대사수술 이후 환자의 당뇨병 관련 지표에 관하여 상당히 정확한 예측값을 제공할 수 있음을 확인하였다. 한편, 제작된 회귀모델 중에서도 leucine + phenylalanine + tryptophan + tyrosine 농도를 독립변수한 예측값이 가장 신뢰도가 높았다.
- [0105] 이에, 본 발명은 비만대사수술을 앞둔 환자의 혈장에 존재하는 특정 아미노산의 함량비 또는 그 농도를 수술 후 당뇨병 예후를 예측할 수 있는 정보를 제공할 수 있는 바이오마커로서 제공할 수 있으며, 상기 바이오마커를 이용하여 수술 전에 비만대사수술에 의한 당뇨병 개선의 효과를 예측할 수 있다.
- [0106] 바이오마커란 일반적으로 단백질이나 리보핵산 등을 이용하여 몸 안에 변화를 알아낼 수 있는 지표를 의미하는

것으로서, 본 발명은 비만대사수술을 앞둔 환자의 혈중 각 아미노산을 당뇨병 예후를 예측할 수 있는 지표, 즉 바이오마커로서 제공한다.

[0107] 본 발명에서 분지사슬아미노산(Branched Chain Amino Acid: BCAA)은 루이신(Leucine), 이소루이신(Isoleucine), 및 발린(Valine)을 포함하는 것으로서, 비만동물에서 섭취하는 음식에 따라 그 함량변화가 급격하게 변하며 지방조직의 대사에 따라 BCAA의 함량이 변함이 알려져 있으나, 총 BCAA의 농도를 당뇨병 예후를 예측하기 위한 지표로 이용할 수 있음에 대해서는 알려진 바가 없다.

[0108] 또한, 본 발명에서 거대중성아미노산(large neutral amino acids: LNAA)는 총 분지사슬아미노산과 트립토판(Tryptophan), 페닐알라닌(Phenylalanine), 및 티로신(Tyrosine)을 포함하는 것으로서, Trp/LNAA가 신경전달물질의 분비와 관계가 있음에 대해서 알려져 있으나, 총 LNAA의 농도 또는 phenylalanine/LNAA를 이용하여 당뇨병 예후를 예측할 수 있음에 대해서는 알려진 바가 없다.

[0109] 한편, 비만대사수술은 조절형 위 밴드 수술, 위소매절제술, 및 루와이 위 우회술이 있으며, 위소매절제술은 위를 부분 절제하여 그 용량을 줄이는 수술이다. 이에, 본 발명의 당뇨병 예후 예측용 바이오마커는 위종양이나 위궤양 등을 이유로 위 절제술을 앞둔 환자의 수술 후 당뇨병 예후를 예측하는데도 이용될 수 있다.

[0110] 따라서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 당뇨병 예후 예측 방법을 제공한다:

[0111] (1) 환자의 혈액 샘플을 수득하는 단계; (2) 상기 샘플의 아미노산 함량을 측정하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계; 및 (3) 상기 프로파일로부터 혈중 1) 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신의 농도; 2) 루이신, 페닐알라닌, 및 트립토판의 농도; 3) LNAA의 총 농도; 4) BCAA 총 농도; 5) 페닐알라닌과 총 LNAA의 비(ratio); 6) 티로신 농도; 7) 루이신 농도; 8) 루이신 및 페닐알라닌의 농도; 9) 키뉴레닌과 트립토판의 비; 10) 5-하이드록시트립토판 농도; 11) 5-하이드록시트립토판과 트립토판의 비; 12) 트립토판 농도; 13) 페닐알라닌 농도; 14) 3-히드록시안트라닐산 농도; 15) 잔투렌산 농도; 16) 키뉴레닌 농도; 17) 안트라닐산과 키뉴레닌의 비; 18) 3-하이드록시키뉴레닌과 키뉴레닌의 비; 및 19) L-DOPA와 티로신의 비;로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커를 산출하는 단계.

[0112] 이어서, 상기 (3) 단계에서 산출된 지표를 본 발명의 회귀모델(하기 표 2 참조)에 적용하여 비만대사수술 후 환자의 당뇨병 예후에 관한 정보를 제공할 수 있다.

[0113] 한편, 본 발명은 상기 아미노산 프로파일 제작 단계, 지표(특정 아미노산 농도 또는 아미노산간의 비) 산출 단계, 및 산출된 지표를 독립변수로 하는 회귀모델을 이용하여 당뇨병 예후를 예측하는 단계를 수행하는 컴퓨터프로그램을 제공할 수 있으며, 상기 컴퓨터프로그램은 연산장치에 저장되어 제공될 수 있다.

[0114] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

[0116] [실시예]

[0117] 실시예 1. 아미노산 프로파일 제작

[0118] 비만대사수술을 앞둔 환자의 혈액 샘플을 멸균시험관(plain tube)에 수득하고 30분간 실온에서 응고(clotting)시킨 후, 원심분리 과정을 거쳐 혈청(serum)만 수득하였다. 상기 수득한 혈청에서 cold CAN을 사용하여, 단백질을 침전 및 추출과정을 거친 후, 액체 크로마토그래피 질량분석(LC-MS)을 수행하여, 상기 샘플의 아미노산을 각각 정량하였다. 정량분석의 경우 40mg/ml BSA in PBS의 artificial serum matrix를 사용하였으며, 내부정량 표준물질은 ^{13}C tryptophan을 사용하였다. 정량분석 후, 아미노산의 절대값(absolute amount)과 비율(ratio)을 이용하여 아미노산 프로파일을 제작하였다.

[0120] 실시예 2. 회귀모델 구축

[0121] 이어서, 상기 실시예 1에서 제작한 아미노산 프로파일에서 Leucine level; Isoleucine level; Valine level; Tryptophan level; Phenylalanine level; Tyrosine level; total BCAAs level; Leucine to total BCAA ratio; Isoleucine to total BCAA ratio; Valine to total BCAA ratio; total LNAAs level; Leucine to total LNAA ratio; Isoleucine to total LNAA ratio; Valine to total LNAA ratio; tryptophan to total LNAA ratio; tyrosine to total LNAA ratio; phenylalanine to total LNAA ratio; Kyn; AA; 3-HK; 3-HAA; KA; XA; AA/Kyn;

3-HK/Kyn; Kyn/Tryp; 5-HTP; serotonin; 5-HIAA; L-DOPA; 5-hydroxytryptophan to tryptophan ratio; tyrosine to phenylalanine ratio; 또는 L-DOPA to tyrosine ratio 을 변수로 하여 회귀모델을 제작하고, 각 지표에 따라 비만대사수술 이후 당뇨병 예후를 예측하였다. 당뇨병 예후는 HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance), QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), IGI (Insulinogenic index), DI (Disposition index)의 변화를 통해 예측할 수 있다. 각 지표의 변화는 (수술 후 index - 수술 전 index)/(수술 후 index) *100으로 정의한다.

[0123] 실시예 3. 회귀모델 검증

[0124] 비만대사수술 이후 각 환자를 3개월 동안 추적하면서 당뇨병 관련 4가지 지표들(HOMA-IR, QUICKI, Insulinogenic index, Disposition index)의 변화를 관찰하였고, 상기 실시예 2에서 제작한 회귀모델에 따라 예측된 값과 실제 변화량을 비교하여 검증하였다(표 1 참조).

표 1

[0125]

Table. 수술 전 아미노산 프로파일과 수술 후 당뇨병 관련 지표 변화와의 상관관계								
	HOMA-IR change (n=15)		QUICKI change (n=15)		IGI change (n=12)		DI change (n=12)	
	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value
LNAAs								
Leu	4.01 (3.13)	0.221	0.19 (0.10)	0.089	2.13 (0.60)	0.006	1.77 (0.69)	0.028
Ile	1.26 (3.36)	0.713	0.18 (0.10)	0.109	0.96 (0.86)	0.289	1.27 (0.80)	0.143
Val	0.60 (2.16)	0.785	0.13 (0.06)	0.059	0.85 (0.48)	0.109	0.90 (0.46)	0.077
BCAA, Sum	0.67 (1.04)	0.528	0.06 (0.03)	0.047	0.50 (0.22)	0.052	0.51 (0.21)	0.041
Tryp	8.28 (4.42)	0.082	0.30 (0.16)	0.099	2.89 (1.01)	0.017	2.12 (1.15)	0.097
Phe	11.71 (4.58)	0.023	0.33 (0.20)	0.129	3.90 (1.16)	0.007	2.53 (1.46)	0.113
Tyr	4.60 (2.79)	0.122	0.22 (0.09)	0.030	1.56 (0.75)	0.067	1.29 (0.78)	0.130
LNAA, Sum	1.08 (0.71)	0.152	0.06 (0.02)	0.008	0.52 (0.13)	0.003	0.47 (0.14)	0.010
Leu+Phe	0.43 (0.23)	0.091	0.14 (0.07)	0.079	1.59 (0.38)	0.002	1.22 (0.48)	0.032
Leu+Phe+Tryp	0.39 (0.18)	0.048	0.12 (0.05)	0.043	1.35 (0.25)	0.000	1.02 (0.36)	0.018
Leu+Phe+Tryp+Tyr	0.32 (0.12)	0.019	0.10 (0.03)	0.015	1.00 (0.18)	0.000	0.78 (0.26)	0.014
Leu/BCAAs	2918 (2328)	0.231	-53.6 (90.0)	0.562	660 (659)	0.340	17.6 (678)	0.980
Ile/BCAAs	-806 (2981)	0.791	61.6 (103.4)	0.561	-417 (807)	0.617	220 (799)	0.789
Val/BCAAs	-2488 (2424)	0.322	6.8 (91.2)	0.941	-377 (695)	0.599	-182 (689)	0.797
Leu/LNAAs	600 (3846)	0.878	-49.6 (133)	0.717	779 (933)	0.424	448 (936)	0.642
Ile/LNAAs	-2548 (2912)	0.396	37.7 (107)	0.730	-353 (799)	0.668	243 (788)	0.764
Val/LNAAs	-4199 (2163)	0.073	19.8 (96.4)	0.840	-340 (735)	0.653	189 (726)	0.800
Tryp/LNAAs	2803 (3677)	0.459	-89.7 (132)	0.509	4.48 (1041)	0.997	-579 (1004)	0.576
Phe/LNAAs	9910 (5704)	0.104	-523 (204)	0.024	-1370 (1851)	0.476	-3728 (1443)	0.027
Tyr/LNAAs	2979 (2303)	0.217	84.9 (86.1)	0.342	323 (672)	0.641	171 (664)	0.802
Kynurenine pathway								
Kyn	98.5 (63.0)	0.140	-3.27 (2.47)	0.208	-34.3 (16.8)	0.070	-43.3 (14.1)	0.012
AA	7121 (3040)	0.034	237 (127)	0.086	204 (1075)	0.853	1908 (867)	0.052
3-HK	6605 (3459)	0.077	-12.8 (153)	0.935	280 (1331)	0.837	-186 (1307)	0.889
3-HAA	2527 (2508)	0.331	76.1 (91.1)	0.418	1306 (540)	0.036	766 (621)	0.246
KA	1016 (1183)	0.405	20.6 (43.1)	0.640	269 (310)	0.406	-104 (313)	0.747
XA	3053 (3497)	0.397	135 (122)	0.288	1690 (735)	0.044	631 (869)	0.484
AA/Kyn	-2352 (7843)	0.769	477 (243)	0.072	2558 (1843)	0.195	4349 (1415)	0.012
3-HK/Kyn	-9409 (5937)	0.135	241 (238)	0.329	3278 (1633)	0.073	3558 (1527)	0.042
KA/Kyn	1499 (4364)	0.736	159 (146)	0.296	1510 (993)	0.159	581 (1065)	0.597

Kyn/Tryptophan	2708 (4338)	0.542	-262.3 (139.4)	0.082	-2601 (856)	0.013	-2816 (750)	0.004
Serotonin pathway								
5-Htryp	54.3 (98.9)	0.592	-6.23 (3.11)	0.066	-60.0 (17.9)	0.007	-54.8 (18.8)	0.015
Serotonin	2.6 (185.4)	0.989	8.88 (5.98)	0.162	9.9 (52.1)	0.853	43.6 (49.3)	0.398
5-HIAA	944 (1854)	0.618	-68.9 (63.5)	0.297	-379 (460)	0.429	-624 (422)	0.170
5-Htryp/Tryp	-378 (5966)	0.950	-385 (178)	0.050	-3534 (1039)	0.007	-3217 (1096)	0.015
Tyrosine pathway								
L-DOPA	9335 (7704)	0.246	-132 (298)	0.665	-1630 (2192)	0.474	-2489 (2063)	0.255
Tyr/Phe	267 (321)	0.420	18.4 (10.5)	0.103	71.7 (88.5)	0.436	83.0 (85.6)	0.355
L-DOPA/Tyr	12628 (447267)	0.978	-28956 (13442)	0.051	-169132 (96522)	0.110	-198321 (88156)	0.048
HOMA-IR=Homeostasis model assessment of insulin resistance QUICKI=Quantitative insulin sensitivity check index IGI=Insulinogenic index DI=Disposition index								

[0126] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, leucine + phenylalanine + tryptophan + tyrosine 농도에 따른 예측값이 가장 실측치와 일치하였으나, leucine, BCAA total, tryptophan, phenylalanine, tyrosine, LNAA total, leucine + phenylalanine, leucine + phenylalanine + tryptophan, phenylalanine to LNAA ratio, kynurenine(Kyn), anthranilic acid(AA), 3-HAA, xanthurenic acid(XA), AA to Kyn ratio, 3-hydroxykynurenine(3-HA) to Kyn ratio, Kyn to Tryp ratio, 5-hydroxytryptophan(5-HTP), 5-HTP to Tryp ratio, L-DOPA to Tyr ratio 도 상당히 높은 신뢰도의 예측값을 제공함을 확인할 수 있었다.

[0128] 각 변수에 따라 제작된 회귀모델과 각 모델의 p-value와 결정계수(R2)는 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

독립변수		회귀식		p-value	R2
1	leucine + phenylalanine + tryptophan + tyrosine 농도(A)	수학식 1	HOMA-IR 변화(%) = -61.71 + (0.32 * A)	0.0188	0.36
		수학식 2	QUICKI 변화(%) = -24.83 + (0.11 * A)	0.015	0.38
		수학식 3	Insulinogenic index 변화(%) = -350.3 + (1.01 * A)	0.0003	0.75
		수학식 4	Disposition index 변화(%) = -236.5 + (0.78 * A)	0.0141	0.47
2	leucine + phenylalanine + tryptophan 농도(B)	수학식 5	HOMA-IR 변화(%) = -57.33+ (0.39 * B)	0.0485	0.26
		수학식 6	QUICKI 변화(%) = -23.26+ (0.12 * B)	0.0427	0.27
		수학식 7	Insulinogenic index 변화(%) = -378.7+ (1.35* B)	0.0003	0.74
		수학식 8	Disposition index 변화(%) = -250.7+ (1.02* B)	0.0177	0.44
3	LNAA total 농도	수학식 9	QUICKI 변화(%) = -29.09+ (0.06 * LNAA total)	0.0083	0.42
		수학식 10	Insulinogenic index 변화(%) = -320.9+ (0.52 * LNAA total)	0.0033	0.59
		수학식 11	Disposition index 변화(%) = -257.9+ (0.47 * LNAA total)	0.0096	0.50
4	BCAA total 농도	수학식 12	QUICKI 변화(%) = -13.43 + (0. 06 * BCAA total)	0.0474	0.26
		수학식 13	Disposition index 변화(%) = -155.6+ (0. 51 * BCAA total)	0.0414	0.3537
5	phenylalanine to LNAA ratio	수학식 14	QUICKI 변화(%) = 86.31+ (-523.5* phenylalanine/LNAA)	0.0238	0.33
		수학식 15	Disposition index 변화(%) = 564.5+ (-3728* phenylalanine/LNAA)	0.0273	0.40

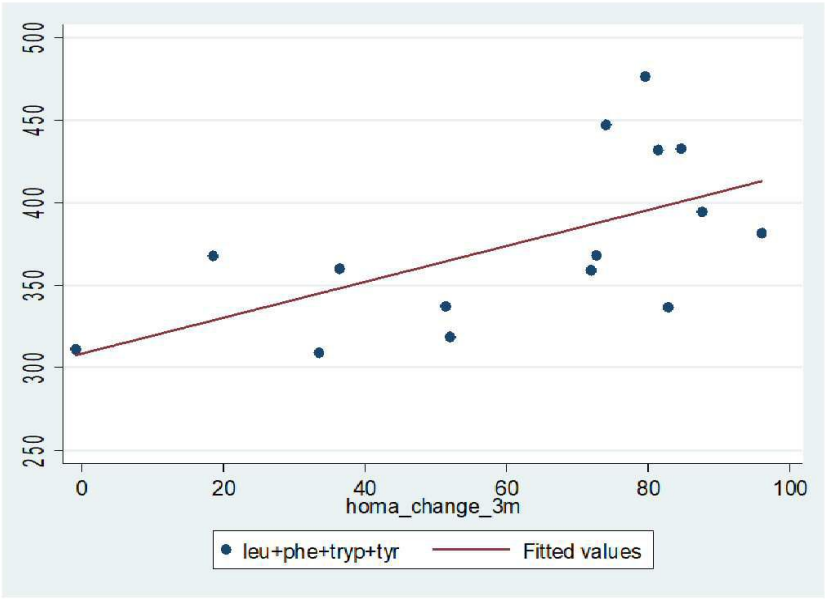
6	tyrosine 농도	수학식 16	QUICKI 변화(%) = $-2.58 + (0.22 * \text{tyrosine})$	0.0304	0.31
7	leucine 농도	수학식 17	Insulinogenic index 변화(%) = $-241.9 + (2.13 * \text{leucine})$	0.005	0.551
		수학식 18	Disposition index 변화(%) = $-166.7 + (1.77 * \text{leucine})$	0.0283	0.39
8	leucine + phenylalanine 농도 (C)	수학식 19	Insulinogenic index 변화(%) = $-316.1 + (1.59 * C)$	0.0022	0.62
		수학식 20	Disposition index 변화(%) = $-206.8 + (1.22 * C)$	0.0315	0.38
9	kynurenine(Kyn) to Tryp ratio	수학식 21	Insulinogenic index 변화(%) = $151.5 + (-2601 * \text{Kyn/Tryp})$	0.0125	0.47
		수학식 22	Disposition index 변화(%) = $190.9 + (-2816 * \text{Kyn/Tryp})$	0.0038	0.58
10	5-hydroxytryptophan(5- HTP) 농도	수학식 23	Insulinogenic index 변화(%) = $149.2 + (-60.06 * 5\text{-HTP})$	0.0073	0.52
		수학식 24	Disposition index 변화(%) = $168.2 + (-54.8 * 5\text{-HTP})$	0.0154	0.45
11	5-HTP to Tryp ratio	수학식 25	Insulinogenic index 변화(%) = $119.1 + (-3534 * 5\text{-HTP/Tryp})$	0.0068	0.53
		수학식 26	Disposition index 변화(%) = $140.3 + (-3217 * 5\text{-HTP/Tryp})$	0.0150	0.46
12	tryptophan 농도	수학식 27	Insulinogenic index 변화(%) = $-212.8 + (2.89 * \text{tryptophan})$	0.0169	0.45
13	phenylalanine 농도	수학식 28	Insulinogenic index 변화(%) = $-322.9 + (3.90 * \text{phenylalanine})$	0.0074	0.52
14	3-Hydroxyanthranilic acid(3-HAA) 농도	수학식 29	Insulinogenic index 변화(%) = $-89.68 + (1306 * 3\text{-HAA})$	0.0361	0.36
15	xanthurenic acid(XA) 농도	수학식 30	Insulinogenic index 변화(%) = $-26.6 + (1690 * XA)$	0.0445	0.34
16	kynurenine(Kyn) 농도	수학식 31	Disposition index 변화(%) = $222.2 + (-43.3 * Kyn)$	0.0119	0.48
17	anthranilic acid (AA) to kynurenine(Kyn) ratio	수학식 32	Disposition index 변화(%) = $-75.5 + (4349 * AA/Kyn)$	0.0118	0.48
18	3-hydroxykynurenine(3-HA) to Kyn ratio	수학식 33	Disposition index 변화(%) = $-94.4 + (3558 * 3\text{-HA/Kyn})$	0.0420	0.35
19	L-DOPA to Tyr ratio	수학식 34	Disposition index 변화(%) = $131.6 + (-198321 * L\text{-DOPA/Tyr})$	0.0482	0.33

[0130]

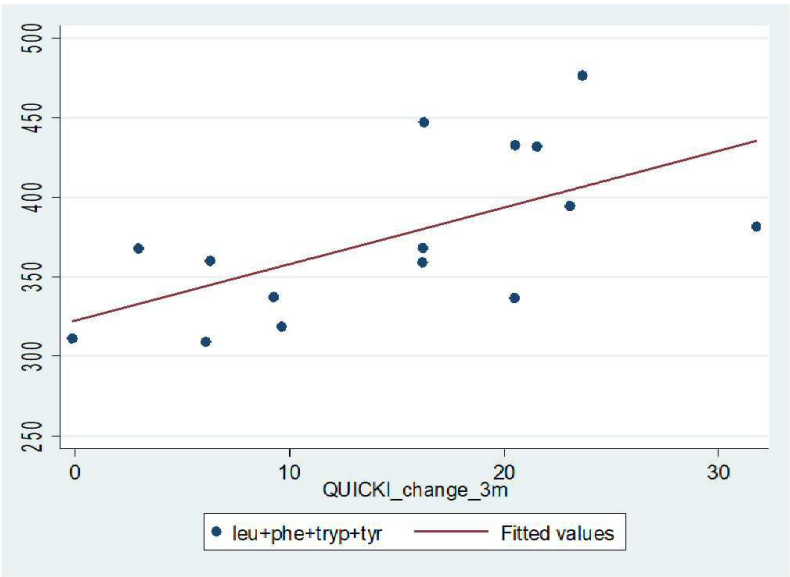
이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

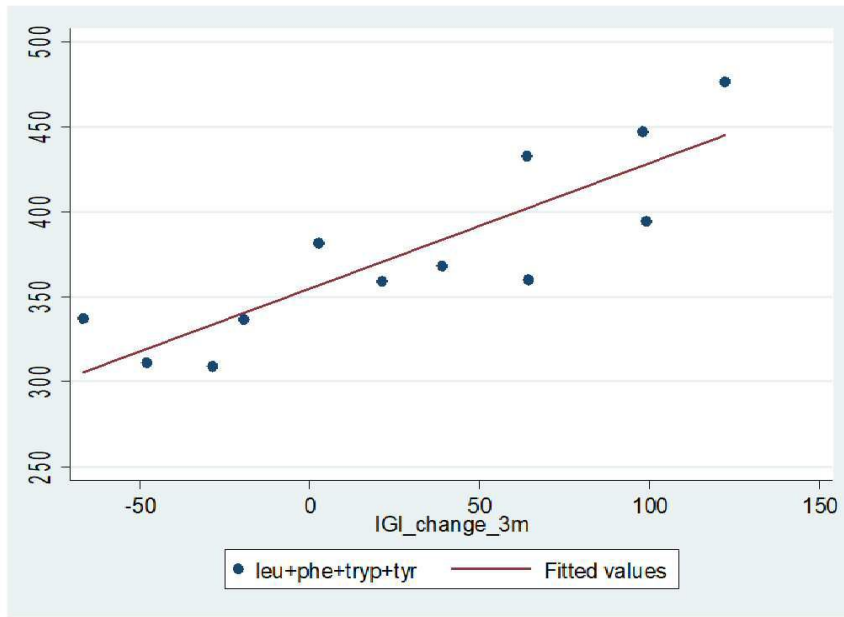
도면1a



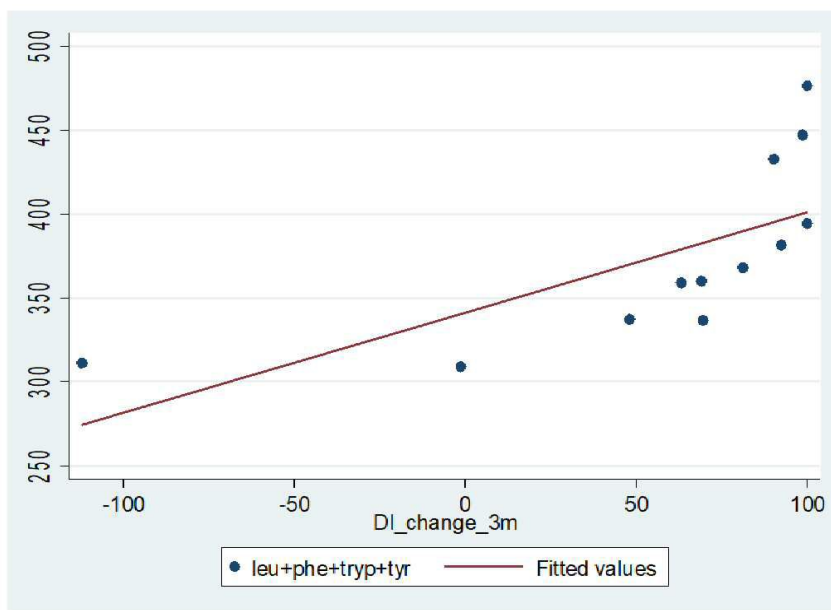
도면1b



도면1c



도면1d



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 9

【변경전】

제8항에 있어서,

상기 (1) 단계의 샘플은 혈청 샘플인 것을 특징으로 하는, 정보제공방법.

【변경후】

제8항에 있어서,

상기 (가) 단계의 샘플은 혈청 샘플인 것을 특징으로 하는, 정보제공방법.