

2형당뇨병에서의 정밀의료

전언주

대구가톨릭대학교 의과대학 대구가톨릭대학교병원 내분비내과

Precision Medicine in Type 2 Diabetes

Eonju Jeon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Precision medicine is an innovative approach to tailoring disease prevention and treatment that takes into account differences in people's genes, environments, and lifestyle patterns. The aim of such an approach is to lead a shift in the clinical treatment paradigm from a trial-and-error or perceptive approach to the right drug, for the right patient, at the right time. The characterization of human biology and behaviors is now possible at scale owing to advances in biomarkers, bioimaging, and wearable technologies. In addition, big data from electronic medical records, health insurance databases, and other platforms have become available. These have enabled the generation of new insights into the phenotype known as diabetes. Precision medicine in diabetes (PMD) refers to an approach to optimize the diagnosis, prediction, and prevention or treatment of diabetes by integrating multi-dimensional data accounting for individual differences. The potential for precision treatment in diabetes is vast and should be considered cost-effective. Compared to precision medicine of monogenic diabetes, precision medicine of type 2 diabetes is difficult due to the polygenic condition in which environment as well as thousands of etiological genetic variants play an important role. Although there are the great concerns about PMD, which is complex and difficult to do, is required much time, we look forward to clinical utility in the

Corresponding author: Eonju Jeon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu Catholic University School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea, E-mail: ejjeon@dcu.ac.kr

Received: May 2, 2022; Accepted: May 2, 2022

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 Korean Diabetes Association

treatment of patients based on their effects on different classes of markers, including race, metabolic status, other phenotypic markers, and omics data for each class of antihyperglycemic medication in the near future.

Keywords: Diabetes mellitus; Precision medicine

서론

2019년 12월 중국 우한에서 신종 감염증 발생 이후 전 세계적으로 팬데믹이 선언된 coronavirus disease 19 (COVID-19) 상황이 어느덧 2년의 시간이 지났고, 아직도 현재 진행형이다. 그동안 사람들과 대면 교류는 제한되었으나 오히려 첨단 기술들은 위기상황에서 적시 적소에 적용되었고, 미래 변화가 5~10년이나 앞당겨질 것으로 예측되고 있다. 의료 분야에서도 막연하게 느껴졌던 정밀의료로의 전환이 빠르게 다가올 가능성도 커졌다. 유전자 이상에 의해 주로 발생하는 암, 희귀질환 등에 대한 정밀의료 적용은 기술 발전과 관련 정보의 증가로 인해 빠른 속도로 진행되고 있지만, 만성질환인 당뇨병의 경우에는 정밀의료 적용이 쉽지만은 않다. 그러나 전통적인 의학적 지식에 유전체 정보를 중심으로 한 다양한 오믹스(omics) 정보의 생산 및 분석과 전자의무기록(electronic medical record, EMR) 정보와의 연계 및 통합분석 수행을 통한 당뇨병 환자의 세부그룹화, 유전자 정보를 기반으로 한 약물치료 효율성 증대 및 부작용 최소화, 그리고 웨어러블 디바이스(wearable device) 등을 통해 수집되는 여러 가지 정밀의료 정보들을 인공지능·딥 러닝으로 분석한 결과 등의 활용이 가능해졌다. 이러한 빅데이터의 소스들이 있다면 당뇨병 분야에서도 발생의 예측, 예방 그리고 표적 치료도 구현 가능해 보인다. 2015년 미국 오바마 정부는 유전자, 환경 및 생활습관 등의 개인별 차이가 질병예방 및 치료에서 중요함을 인식하고 정밀의료 추진계획(Precision Medicine Initiative) 시행을 발표하였으며 미래 치료는 정밀의료로 될 것을 선언하였다. 이어서 2018년에는 전 세계적으로 증가하고 있는 당뇨병의 막대한 사회적, 경제적 부담 증

대로 미국당뇨병학회(American Diabetes Association)는 유럽당뇨병연구협회(European Association for the Study of Diabetes, EASD)와 함께 당뇨병 정밀의료 추진계획(Precision Medicine in Diabetes Initiative)을 발족하였고, 2020년에 공동 합의서를 통하여 당뇨병의 진단, 예방, 치료에 대한 정밀医료를 위한 효율성과 잠재적인 실행에 대하여 발표하였다[1,2]. 지난 15여 년간 진료 현장에 있으면서 만성질환인 2형당뇨병 환자의 치료와 관리가 점점 어렵게만 느껴지고, 예방의 중요성, 예후·예측이 절실해져 가는 시기에 정밀의학의 도움을 받을 수 있지 않을까 하는 기대와 함께 당뇨병에서 정밀의료의 전망과 과제를 살펴보고자 한다.

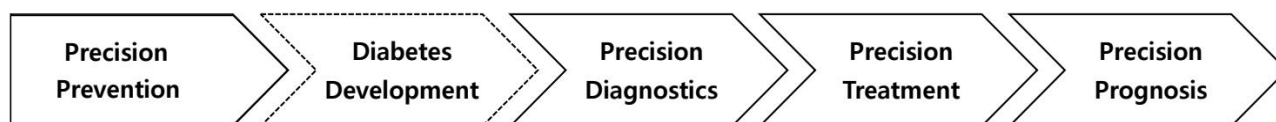
본론

1. 정밀의료

‘Precision medicine’은 정밀의료 또는 정밀의학으로 번역되고 있다. 정밀의료는 왕왕 맞춤형의료(personalized medicine)라는 용어로 혼용되기도 한다. 그러나 맞춤형이라는 용어가 치료와 예방이 각 개개인에 맞게 개발되고 치료 효과를 보는 것으로 오인하기 쉬운데, 정밀의료는 유전적, 환경적, 생활 양식적 요인을 기반으로 어떤 접근이 어떤 환자에게 진단과 치료의 오류와 위험을 최소화하고 치료 효과를 최대화할 수 있는지에 중점을 두고 있다(Table 1). 정밀의료의 실현 가능성은 유전체 염기서열 해독 비용의 하락, 빅데이터 분석 기술 발전, 정부의 정책적 지원 등으로 암 분야 이외에서도 확대될 전망이다.

Table 1. Personalized medicine and precision medicine

Personalized medicine	Precision medicine
Treatment that considers each patient's characteristics, environment, preference, and economic situation, differently from the average treatment based on the average patient	Tailor diagnostics or therapeutics (prevention or treatment) to subgroups of populations sharing similar characteristics by integrating multi-dimensional data
Medical practice based on knowledge	Providing the right therapy, for the right patient at the right time
	Minimize errors and risks in diagnosis, treatment, and prognosis, and maximize efficacy

**Fig. 1.** Precision medicine in type 2 diabetes at various stages.

2. 당뇨병에서 정밀의료의 이론적 가능성

첨단기술의 발전은 필연적으로 의학의 발전으로 이어지게 된다. 당뇨병에서 정밀의료는 다음과 같은 근거로 활용 가능성을 제시하고 있다[1]. 1) 단일유전결합에 의한 당뇨병의 표적치료가 가능하고 효과적일 수 있다, 2) 도세포 자가항체 바이오마커와 유전적 위험이 있다면 자가면역 당뇨병으로 접근하여 면역 중재치료를 하고 합병증의 발병 전 모니터링을 통한 촉발 위험 요소들과 환경적인 위험요인을 찾아내어 최대한 제거한다, 3) 여러 바이오마커와 유전변이가 2형당뇨병의 위험을 변화시키는 것이 발견되면서 새로운 생물학적 경로가 밝혀져 타겟(target)할 수 있다, 4) 2형당뇨병은 여러 상황과 과정이 복합적으로 결합된 것으로 나타나, 위험이 큰 개인에게 특정 경로에서 특정 치료로 접근할 수 있다, 5) 다양한 임상 결과들이 나오면서 약물반응의 생물학적, 생활습관 및 환경적 예측인자를 결정하기 위한 도구들, 자원들과 데이터가 활용 가능하다. 당뇨병의 대다수가 2형당뇨병으로 분류하고 있지만 다양한 임상표현형이 존재하고, 치료의 작용기전이 다양하며, 일률화된 치료가 가장 좋은 치료인지 불확실하다. 따라서 2형당뇨병에서의 정밀의료에 관한 관심이 증대되고 있고, 이것은 단순히 복잡한 질병에 초점을 맞춘 연구에 그치는 것이 아니라 실제 임상 적용까지 이어져야 할 것이다. 2형 당뇨병은 200개 이상의 유전변이들이 알려져 있지만 이들의

기능적인 역할이 있을 때 의미가 있을 것이다.

3. 당뇨병에서의 정밀의료

당뇨병에서 정밀의료는 다양한 단계에서 접근하여 중재를 고려해 볼 수 있다(Fig. 1). 2형당뇨병 발생 위험요인을 가진 모든 사람이 당뇨병으로 진행되는 것은 아니다. 또한 2형당뇨병이 발병하여 진단을 받고 약물치료를 시작해야 하는 환자에게 임상적 가이드라인에 따라 약을 처방하고, 이후 치료 약들의 효과를 확인하고 반응이 좋지 않으면 약물조합을 찾아 병합요법을 하고, 부작용이 발생한 약들은 상황에 따라 중단하게 된다. 약물치료를 하는 경우 1) 약의 부작용을 경험하지 않고 효과를 보는 경우, 2) 약이 부작용을 경험하지 않고 효과가 없는 경우, 3) 약의 부작용을 경험하고 효과를 보는 경우, 4) 약의 부작용을 경험하고 효과가 없는 경우가 있을 수 있다. 2형당뇨병에서 약물치료에 따른 혈당조절 목표 도달률은 50% 미만이고, 대부분의 환자는 치료에도 불구하고 만성으로 진행되는 당뇨병의 특성으로 완치나 관해가 요원한 상황이다. 2형당뇨병에서 지난 40년간 메트포민을 이용하였지만, 약물치료에 효과를 보지 못하는 환자도 있다.

1) 정밀예방(precision prevention)

당뇨병으로 진행할 고위험군을 선별하고, 어떻게, 언제 중

재를 하여 예방할 것인지가 중요하다. 지난 십여 년 동안 유전체 연구를 통하여 당뇨병 발생과 관련된 유전인자들을 찾아 가고 있지만, 당뇨병 발생에 실질적으로 문제를 일으키는 유전인자를 규명하는 것은 여전히 어려움이 있다. 지금까지는 2형당뇨병으로 진행되는 것을 예방하기 위하여 일반적으로 당뇨병전단계에서 생활습관 개선을 권고하고 있다. 당뇨병전단계의 사람들을 가족력, 인종, 유전적 정보, 바이오마커 프로파일, 생활습관과 사회경제적 상태 등에 따라 층화하여 중재가 필요한 사람에게 적절한 중재가 진행되어야 한다. 이를 위해서는 당뇨병 예방 프로그램, 생활습관 변경 프로그램들이 체계적으로 이루어져야 한다. 그러나 어떻게 효과적으로 생활습관 개선을 제공하고 유지할 수 있을지는 어려운 부분이다.

2) 정밀진단(precision diagnostics)

당뇨병이 어떤 아형인지, 어떤 경로로 왜 발현되었는지, 진단에 있어서 어떤 검사법이 가장 우수한지 등에 대한 군집 분석(cluster analysis)을 통하여 2형당뇨병 하위그룹에 따라 진행하거나 합병증이 발생할 위험과 치료 반응을 예측할 수 있다[3,4]. 현재 2형당뇨병에 대한 이용 가능한 유전자 데이터는 기존의 접근법을 대체할 만큼 예측이 정확하지 못한 상황이다. 유전자 데이터를 이용한 2형당뇨병의 하위 분류는 질병의 기저를 이루는 병인학적 과정에 관한 정보를 제공하지만, 기존의 방법들은 2형당뇨병 진단을 하위 분류하는 데 사용되고자 고안되지 않았고, 유전자 데이터는 2형당뇨병 환자의 대다수를 위한 목적에 충분하지 않은 실정이다. 임상적 특징에서 치료 반응 및 질병 진행을 예측할 수 있다. 2형당뇨병 진단에 성별, 체질량지수, 당화혈색소 등과 같은 임상적 특징을 사용하는 것은 손쉽게 이용 가능하나, 시간에 따라 달라질 수 있다는 제약이 있다. 제한된 평가 검사와 병인학의 불확실성으로 아형을 정하고, 최선의 중재와 치료 접근을 위해서는 2형당뇨병에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

3) 정밀치료(precision treatment)

당뇨병의 정밀치료를 성공적으로 이끌기 위해서는 정확한

진단이 중요하다. 2형당뇨병은 다양한 유전변이와 병인, 임상 표현이 존재한다. 유전변이들은 병인적 변이, 약물 약동학(흡수, 분포, 대사, 배설) 및 약물작용에 관여한다. 그러나 최근 복합적인 원인으로 발생하는 질병 예측의 정확도를 높이기 위하여 더 많은 유전자로 질병을 예측하는 다중유전자 위험점수(polygenic risk scores)에 관심이 증대되고 있지만, 2형당뇨병 치료에 약물 결과를 매우 잘 예측하는 유전변이가 찾아질지는 불확실하다[5]. 또한 단순한 개별적인 특성(예: 성별, 진단 당시 나이, 기저 체질량지수와 당화혈색소)이 군집 그룹보다 치료 반응을 더 잘 반영할 수도 있다[6]. 2021년 EASD 연례학술대회에서 발표된 TriMASTER 연구에서 메트포민 사용 후 2, 3차 치료제 선택에 대하여 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)억제제, SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2)억제제, 싸이아졸리딘다이온 3개의 약제들에서 2형당뇨병 환자를 임상적 특징에 따라 계층화하여 치료 효과를 확인하며 정밀의료를 통한 관리를 기대하였다[7]. 정밀치료를 위한 임상시험을 수행할 때 많은 규제들을 준수해야 하는 어려움이 있으며, 연구는 실제 임상(real-world) 근거를 포함하여야 바람직하다.

4) 정밀예후(precision prognosis)

당뇨병을 진단받았다면 질병경과를 예측하고, 어떤 합병증 또는 동반질환의 위험이 증대하는지를 알고 적절한 중재를 하는 것이 중요하다[6,8]. 최근 CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology)와 UK Biobank에서 분할다중유전자점수(partitioned polygenic scores, pPS)를 통한 2형당뇨병의 대사질환 결과를 본 연구에서 간/지방 클러스터 pPS가 높을수록 신기능저하와 관련이 있었다[8]. 높은 지방이영양증 클러스터 pPS는 혈압증가와 유의한 관련이 있었다.

4. 당뇨병에서 정밀의료 수행을 위한 여정

당뇨병에서 정밀의료 수행을 위한 생물학 및 데이터 과학 전문지식을 갖춘 인력을 훈련, 육성 및 유지하려면 프로그램

이 필요하다. 임상, 과학자, 규제 기관은 축적된 정확한 데이터를 보호하기 위한 표준 보호 장치를 개발하고 준수하여야 한다. 인구와 국가에 걸쳐 개인의 정보가 동의없이 의도하지 않게 이용될 수 있다. 또한 당뇨병 형태의 유병률에서 세계적으로 차이가 있어, 정밀 진단 및 치료법의 개발을 위하여 현재 연구가 이루어지지 않은 인구집단의 연구가 이루어져야 한다. 정밀 당뇨병 의학에 대한 증거를 환자 선호도 및 행동, 건강 이해도 및 사회경제적 고려 사항을 고려한 개별화된 당뇨병 치료로 변환하기 위해서는 환자 데이터를 종합하고 공유 의사 결정을 용이하게 하기 위한 도구 및 전략의 개발이 필요하다. 정밀 진단 및 치료법의 승인 및 채택에 필요한 정보들의 수준을 결정하기 위해 글로벌 및 지역 규제 기관과의 논의가 필요할 것이다.

진료 현장의 임상연구 수행자와 환자의 이해에 있어 원활한 의사소통은 당뇨병에서 정밀의료의 성공적인 수행에 중요할 것으로 생각된다. 정밀의료는 복잡한 질병에 초점을 맞춘 연구에 그치는 것이 아니라 실제 성공적인 임상 구현을 위하여 많은 이해관계자(stakeholder)의 참여가 필요하다[9]. 생물학(biology)의 발전과 기술(technology) 혁신의 결과들은 당뇨병 진단과 치료에 임상 적용을 위한 중개연구로 이어져야 하고, 이 과정에서 정확한 측정 및 대규모 연구가 필요하며 다양한 이해관계자들이 관련되어 있다.

결론

당뇨병 환자는 국내뿐만 아니라 전 세계적으로 증가하고 있는 추세로 개인 및 국가차원의 사회경제적 부담이 막대한 상황이다. 당뇨병 치료와 관리에는 유전적 차이와 더불어 사회경제적 및 건강 격차가 점점 커지고 있는 상황이라 더욱더 어려움에 직면하고 있다. 2형당뇨병의 약물치료에서는 평균적인 환자를 대상으로 일률적인(one-size-fit-all) 접근을 하다가, 여러 근거들이 쌓여가면서 최근 환자의 특성(저혈당, 체중, 비용, 심혈관질환·심부전·만성신장질환 등)에 따른 개별화된 치료로 변화하였다. 당뇨병 환자의 영양관리도 개별 전략이 강조되고 있다. 정밀의료는 비용대비효과를 고려하

지 않을 수 없겠지만, 오믹스 정보(유전체, 전사체, 에피유전체, 대사체 등), EMR, 모바일기기, 여러 플랫폼들로부터 얻게 되는 다양한 정보를 바탕으로 미래 의료에 큰 변화를 예고하고 있다. 2형당뇨병에서의 정밀의료 실현은 상당히 이질적인(heterogenous) 질환의 특성 및 점점 커져가고 있는 건강 격차로 인하여 어렵게 느껴지지만, 가장 필요한 분야가 아닌가 한다. 가까운 시일 내에 현재 사용 중인 당뇨병 약물치료 부분이라도 시행착오를 수반하는 직관적인 처방이 아닌, 각 계열 약들에서 효과를 극대화하고 부작용은 최소화하는 약물 치료를 기대해본다.

REFERENCES

1. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:1671-93.
2. Nolan JJ, Kahkoska AR, Semnani-Azad Z, Hivert MF, Ji L, Mohan V, et al. ADA/EASD Precision medicine in diabetes initiative: an international perspective and future vision for precision medicine in diabetes. *Diabetes Care* 2022;45:261-6.
3. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:361-9.
4. Udler MS. Identifying subgroups of people at risk for type 2 diabetes. *Nat Med* 2021;27:23-5.
5. Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole JB, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: a soft clustering analysis. *PLoS Med* 2018;15:e1002654.

6. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7: 442-51.
7. Angwin C, Jenkinson C, Jones A, Jennison C, Henley W, Farmer A, et al. TriMaster: randomised double-blind crossover study of a DPP4 inhibitor, SGLT2 inhibitor and thiazolidinedione as second-line or third-line therapy in patients with type 2 diabetes who have suboptimal glycaemic control on metformin treatment with or without a sulfonylurea-a MASTERMIND study protocol. *BMJ Open* 2020;10:e042784.
8. DiCorpo D, LeClair J, Cole JB, Sarnowski C, Ahmadizar F, Bielak LF, et al. Type 2 diabetes partitioned polygenic scores associate with disease outcomes in 454,193 individuals across 13 cohorts. *Diabetes Care* 2022;45:674-83.
9. Fitipaldi H, McCarthy MI, Florez JC, Franks PW. A global overview of precision medicine in type 2 diabetes. *Diabetes* 2018;67:1911-22.