

당뇨병 환자에서 심장병 예측 모형 개발의 필요성에 대한 고찰

정금지^{1,2}, 지선하²

연세대학교 대학원 보건학과¹, 연세대학교 보건대학원 국민건강증진연구소²

Review on Cardiovascular Disease Prediction Model in Diabetes Patients

Keum Ji Jung^{1,2}, Sun Ha Jee²

¹Department of Public Health, Graduate School, Yonsei University,

²Institute for Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul, Korea

Abstract

The cardiovascular disease (CVD) risk prediction model has been developed based on information on CVD-free subjects, including age, hypertension, diabetes, cholesterol, and smoking status. A methodological review on whether the CVD risk prediction model is appropriate for diabetes patients is necessary. In general, the prediction model consists of three components-relative risk (RR), mean of risk factors, and survival rate. The prediction model would be useable if no differences in those components are found between the general population and diabetes patients. However, in our results, differences were found in the mean of risk factors and survival rate of CVD between the general population and diabetes patients, while no difference was found in RR. In other words, diabetes patients had a significantly increased mean of risk factors and decreased survival rates for CVD. Since the existing CVD risk prediction model for the general population is not applicable to diabetes patients, it is critical to develop a new model for them.

Keywords: Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, Forecasting

Corresponding author: Sun Ha Jee

Department of Epidemiology and Health Promotion, Yonsei University Graduate School of Public Health, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea, E-mail: jsunha@yuhs.ac

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

세계보건기구에 의하면 2014년 18세 이상 성인에서 당뇨병의 유병률은 9%였고, 2012년 당뇨병에 의한 사망률은 150만 명이었다[1]. 당뇨병의 합병증으로 가장 심각한 질환은 심장병이다. 2012년에 세계적으로 심장병으로 사망한 경우는 1,750만 명에 달했다. 이중에 740만 명은 관상동맥질환이고, 670만 명은 뇌졸중에 의한 사망이다[2]. 당뇨병은 심장병의 주요 위험요인으로 적극적인 관리가 필요하고, 또한 심장병은 당뇨병의 주요 합병증으로 적극적인 예방이 필요하다. 일반인구에서 심장병의 고위험군을 미리 발견하여 위험요인을 관리함으로써 심장병의 발생을 줄이고자 하는 방법은 오랫동안 연구되었다. 이러한 방법 중 하나는 개인별로 심장병의 발생위험도를 예측하는 모형개발 연구이다. 일반인구에서 심장병 예측모형은 1976년 미국 프레밍햄 연구에서 보고된 모형으로서 연령, 혈압, 총콜레스테롤, high density lipoprotein-콜레스테롤, 가족력, 좌심실비대, 흡연 여부를 포함하여 개발한 로지스틱 모형이 가장 오래된 것이다[3]. 이 모형은 계속 발전을 거듭하여 1998년 Wilson 등[4], 2001년과 2008년 D'Agostino 등[5,6]이 Cox 비례모형을 이용하여 발표하였고, 미국뿐만 아니라 유럽이나 아시아에서도 한동안 널리 사용되어 온 것이 사실이다. 그러나 프레밍햄 연구에서 개발된 모형은 대표성과 일반화 문제가 제기되어 왔고, 실제로 유럽인이나 아시아인에서 적용할 경우 실제위험도보다 과대 추계된다는 지적이 있어 왔다[7,8].

이러한 이유로 일부 국가에서는 프레밍햄 모형을 재보정(recalibration)하여 자국민에 맞게 적용하거나, 자체적으로 자국민 코호트 자료를 통해서 자체모형을 개발하여 사용하고 있다[8]. 최근에 미국에서 발표된 심뇌혈관질환 예측 모형(American College of Cardiology/American Heart Association equation, ACC/AHA)은 프레밍햄 연구를 포함하여 atherosclerosis risk in communities, cardiovascular health study, coronary artery risk development in young adults의 4개 연구를 통합하여 개발된 것이다[9]. 새로 발표된 ACC/AHA 모형에 대한 대표성과 일반화에 대한 연구가 활발히 발표되고 있지만, 일부 연구에서 여전히 과대추계 문제가 제기되고 있는 상황이다.

이렇듯 일개 국가에서 개발된 질병예측모형을 다른 국가에서 적용하는 것은 많은 평가와 검토가 필요하다. 그러나 일반인구에서 개발된 질병예측모형을 특정질환, 예를 들면 당뇨병 환자에 적용할 수 있는 지 여부에 대해서는 깊이 논의된 바가 없었다.

최근에 당뇨병을 예측하는 모형이 개발되어 임상이나 일반인구에서 사용되고 있다. 그러나 당뇨병의 주요 합병증의 하나인 심장병과 관련하여 일반인구에서 개발된 심장병 예측모형을 그대로 당뇨병 환자에 직접 적용할 수 있는지, 혹은 당뇨병 환자를 위해서 심장병 예측모형을 별도로 개발해야 되는지에 대한 실증적 평가가 필요하다. 즉, 일반인구와 당뇨병 환자에서 일반적으로 예측모형 개발과 관련된 특성을 토대로 비교, 검토되어야 한다. 이를 위해서, 한국인 심장병 연구(Korean Heart Study)에서 발표된 자료[10]와 추가적인 분석결과를 토대로 정리하였다. 한국인 심장병 연구는 1996~2004년 전국 18개 종합건강검진센터를 방문하여 건강검진을 받은 430,920명을 대상으로 구축한 코호트 연구이다. 이 연구의 자세한 연구방법은 이전 연구에서 발표된 바 있다[10].

일반인구와 당뇨병 환자의 일반적 특성 차이

한국인 심장 연구 대상자 중 추적기간이 10년 이상 되는 268,315명(여자 104,310명)의 평균연령은 남자 45.8세, 여자 47.6세이다. 남녀 모두 일반인구에 비해 당뇨병 환자에서 연령이 많았고, 비만도, 혈압, 콜레스테롤, 그리고 공복혈당이 높았다. 그러나 당뇨병 환자에서 오히려 현재 흡연율은 낮았고, 과거흡연율은 높았다.

일반인구와 당뇨병 환자에서 심장병 발생률 차이

심장병 예측모형에 사용되는 예측인자들의 구간별 일반인구와 당뇨병 환자에서의 10만 인년당 심장병 발생률은 남자의 경우 일반인구에서 121.1명이었고, 당뇨병 환자에서

217.7명으로 1.8배 높았다. 심장병 예측인자로서 연령, 혈압, 콜레스테롤, 흡연여부 등 모든 구간에서 일반인구에 비해, 당뇨병 환자에서 심장병 발생률이 1.3~4.0배 정도 높았다. 여자의 경우도 일반인구에서 심장병 발생률은 52.1명인데 반해 당뇨병 환자에서 96.1명으로 1.8배 높았다. 심장병 예측인자들의 모든 구간에서 일반인구에 비해, 당뇨병 환자에서 심장병 발생률이 약 1.8배 높았다.

일반인구와 당뇨병 환자에서 심장병 발생에 대한 비교위험도

일반인구와 당뇨병 환자에서 심장병 예측 요인별 심장병 발생에 대한 비교위험도는 남녀 모두 차이가 없었다. 몇몇 위험요인에서 일반인구와 당뇨병 환자간의 비교위험도가 다소 차이를 보였지만 95% 신뢰구간이 상당수준 겹치면서 통계적인 차이는 없었다.

일반인구와 당뇨병 환자에서 심장병 생존율

질병예측모형에서 가장 중요한 요소중의 하나는 추적 후 특정시점(t)에서 질환에 이환되지 않고 남아있는 생존율 S(t)이다. 이 연구에서 남자의 경우 일반인구를 추적한 결과 심장병 10년 생존율은 0.9241, 당뇨병 환자에서 생존율은

0.8182로 두 군 간에 차이가 컸다. 여자의 경우도 심장병 생존율은 일반인구에서 0.9340, 당뇨병 환자에서 0.8249로 두 군 간에 차이가 큰 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 일반적으로 개인별 예측위험도는 $1 - S(t)$ 로 계산된다.

당뇨병 환자에서 심장병 예측모형의 필요성

이 연구는 당뇨병 환자에서 심장병 예측모형의 필요성에 대하여 예측모형 개발에 단계적인 특성을 고려하여 실증적으로 검토하였다. 연구결과 심장병 위험도는 일반인구 집단에서보다 당뇨병 환자에서 약 1.8배 높았다. 이는 당뇨병 환자에서 연령이 많았고, 혈압, 총콜레스테롤, 그리고 과거 흡연율이 높았기 때문이다. 그러나 이러한 요인 구간별 심장병 발생의 비교위험도는 일반인구와 당뇨병 환자에서 차이가 없었다. 이러한 결과는 대략 일반인구에서 개발된 예측모형을 당뇨병 환자에 그대로 적용해도 될 것이라는 판단을 할 수도 있다. 그러나 심장병 발생에 대한 생존율은 일반인구와 당뇨병 환자에서 차이가 컸다. 즉 남자의 경우 일반인구집단의 심장병 생존율은 0.9241, 당뇨병 환자의 심장병 생존율은 0.8182였다. 여자의 경우도 마찬가지로 심장병의 생존율은 당뇨병 환자에서 훨씬 낮았다. 이러한 결과를 종합하여 볼 때, 일반인구에서 개발된 심장병 예측모형을 당뇨병 환자에 적용할 경우 심장병의 실제 위험도보다 저 추

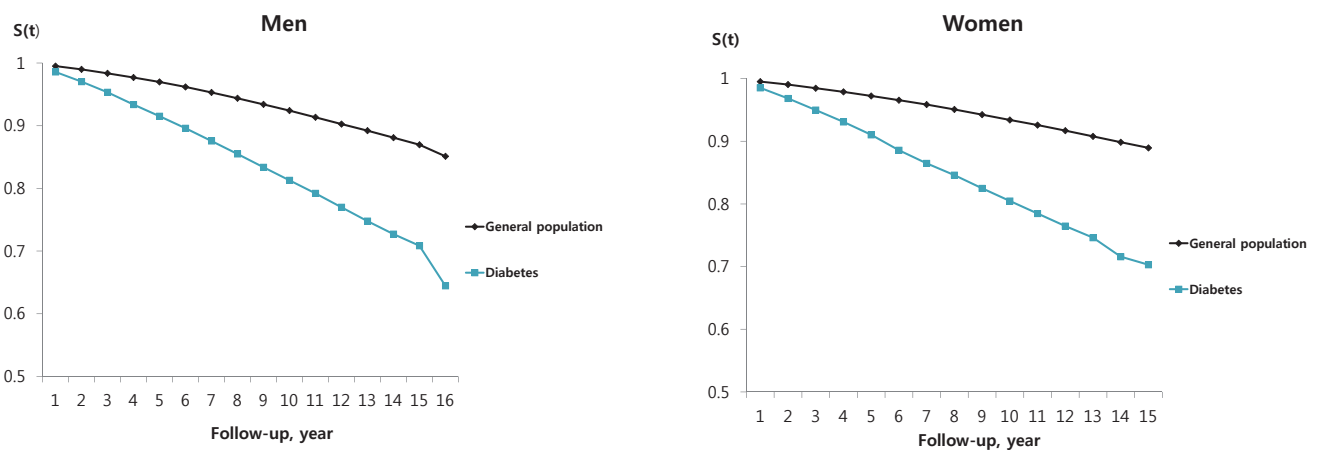


Fig. 1. Coronary Heart Disease Survival Curve, Korean Heart Study, 1997~2012.

계될 것으로 예상된다.

일반 인구집단에서 개발된 심장병 예측모형을 당뇨병 인구집단에 적용할 경우 예상되는 문제를 해결할 방안은 두 가지로 제안할 수 있다. 첫째, 당뇨병 환자를 대상으로 심장병 예측모형을 직접 개발하는 것이다. 물론, 이는 당뇨병 환자 코호트 연구가 있어야 가능하고 개발된 예측모형은 다른 당뇨병 환자에서 타당도 평가연구가 충분히 이루어져야 한다. 둘째, 당뇨병 환자에서 심장병 예측모형 개발이 가능하지 않을 경우, 일반인구에서 개발된 예측 모형을 재보정하는 방법이 있다. 일반적으로 예측모형을 재보정하기 위해서는 당뇨병 환자에서 예측 요인 별 평균값과 당뇨병 환자를 일정기간 추적한 시점의 평균 생존율 $S(t)$ 자료가 필요하다.

결론

이번 연구는 당뇨병 환자에서 심장병 예측모형의 필요성에 대한 근거를 실증적으로 제시하였다. 앞으로 당뇨병 환자 외에도 고혈압이나 이상지질혈증 환자에서도 심장병 예측모형의 필요성이 제기될 수 있다. 이렇게 될 경우 너무 많은 예측모형이 존재 함으로써 또 다른 복잡한 문제나 아직 밝혀지지 않은 새로운 이슈가 제기될 가능성이 있다. 따라서 특정 질환 군에서 예측모형 개발에 대한 논의와 검토는 앞으로 계속 필요할 것이다.

REFERENCES

1. World Health Organization. Diabetes. Fact sheets N 312. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (accessed 2015 Jan 30).
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheets N 317. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (accessed 2015 Jan 30).
3. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
5. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-7.
6. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
7. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937-45.
8. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004;291:2591-9.
9. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood

- cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
10. Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, Seung KB, Mok Y, Jung KJ, Kimm H, Yun YD, Baek SJ, Lee DC, Choi SH, Kim MJ, Sung J, Cho B, Kim ES, Yu BY, Lee TY, Kim JS, Lee YJ, Oh JK, Kim SH, Park JK, Koh SB, Park SB, Lee SY, Yoo CI, Kim MC, Kim HK, Park JS, Kim HC, Lee GJ, Woodward M. A coronary heart disease prediction model: the Korean Heart Study. *BMJ Open* 2014;4:e005025.