서울의 한 대학병원에서 당뇨병을 예측하는 당화혈색소 값의 분석

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과

배지철 · 이은정 · 최은숙 · 김지훈 · 김원준 · 유승현 · 박세은 · 박철영 · 이원영 · 오기원 · 박성우 · 김선우

The Cutoff Value of HbA1c in Predicting Diabetes in Korean Adults in a University Hospital in Seoul

Ji Cheol Bae, Eun Jung Rhee, Eun Suk Choi, Ji Hoon Kim, Won Jun Kim, Seung Hyun Yoo, Se Eun Park, Cheol Young Park, Won Young Lee, Ki Won Oh, Sung Woo Park, Sun Woo Kim

Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Background: Glycated hemoglobin (HbA1c) levels represent a 2~3 month average of blood glucose concentration. The use of HbA1c as a diagnostic tool for diabetes is gaining interest. Therefore, we determined the cutoff point of HbA1c for predicting abnormal glucose tolerance status in non-diabetic Korean subjects.

Methods: We analyzed the data from 1,482 subjects without diabetes mellitus in whom a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed due to suspected abnormal glucose tolerance. We obtained an HbA1c cutoff point for predicting diabetes using Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis.

Results: A cut-off point of 5.95% HbA1c yielded sensitivity of 60.8% and specificity of 85.6%, respectively, for predicting diabetes. There was a difference in HbA1c cut-off value between men and women, 5.85% and 6.05%, respectively.

Conclusion: To use the cut-off point of 5.95% HbA1c for predicting undiagnosed diabetes in Koreans may be reliable. However, studies of different ethnic groups have reported disparate HbA1c cut-off points. Thus, ethnicity, age, gender, and population prevalence of diabetes are important factors to consider in using elevated HbA1c value as a tool to diagnose diabetes. (Korean Diabetes J 33:503-510, 2009)

Key words: Diabetes mellitus, Diagnosis, Glycated hemoglobin A1c

서 론

제2형 당뇨병의 유병률은 전 세계적으로 무서운 속도로 증가하고 있으며, 2000년에서 2025년 사이에는, 당뇨병의 유병률이 거의 2배 가까이 증가할 것으로 추산되고 있다¹⁾. 최근의 연구들에서는 혈당을 엄격히 조절해도 시기의 차이는 있지만, 합병증의 발생을 완전히 예방할 수 없다고 본다. 또한 새로이 당뇨병을 진단받은 환자들 중 25% 정도는 이미 미세알부민뇨나 당뇨병성 망막증이 진행되어 있으며 이

는 당뇨병의 발생과 진단 사이에 상당한 시간적 차이가 있음을 보여준다. 심지어 공복혈당장애나 내당능장애와 같은 전당뇨병(prediabetes)에서도 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증의 진행을 볼 수 있다²⁾. 그런데 여러 연구들에서 생활 습관 교정과 일부 약물 투여가 당뇨병 전 단계에서 당뇨병으로 진행되는 것을 막을 수 있는 것으로 보고되고 있다³⁾. 따라서 당뇨병 및 전당뇨병을 조금 더 조기에 발견하고 당뇨병의 고위험군인 전당뇨병환자들에서 적극적인 중재적 치료로 당뇨병으로의 진행을 막는 것이 매우 중요할 것으로

접수일자: 2009년 7월 7일, 통과일자: 2009년 11월 3일

교신저자: 이은정, 성균관의대 강북삼성병원 내분비내과, E-mail: hongsi@hanmail.net

생각된다. 이를 위해서는 당뇨병의 고위험군과 당뇨병으로 진행된 대상을 조금 더 효과적으로 조기에 발견하는 방법의 필요성이 크다고 하겠다.

현재의 당뇨병의 선별검사에 쓰이고 있는 방법은 공복혈당측정 및 경구당부하검사이다. 그런데 여기에는 몇 가지 문제점이 있다. 증상이 없는 대상자에서의 당뇨병의 선별검사는 공복혈당이던 당부하검사던 환자가 공복으로 검사를 시행해야 한다는 불편함이 있다. 또한 당부하검사는 실제 임상적인 면에서 쉽게 검사하기 어려운 점이 있으며, 시간이나 비용의 효율성, 그리고 재현성에서도 문제가 있다²⁾. 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)에서 제시하는 당뇨병의 진단기준에 당화혈색소(HbA1c)가 포함되지 않았던 이유는, 진단기준이 정해질 당시에는 HbA1c가 적절히 표준화되지 않았고, 신뢰도에 문제가 있다고 여겨졌기 때문이다⁴⁾. 최근 많은 연구에서 HbA1c가 공복 혈당과 비교하여 뒤떨어지지 않는 제2형 당뇨병의 선별검사 방법이 될 수 있으며 진단적 기준으로서 또한 유용성이 있다고 보고되었다⁵⁾.

HbA1c는 지난 2~3개월 동안의 혈당 조절 상태를 반영하는 수치이며, 공복혈당 및 식후 2시간 혈당과 상관성이 있다. HbA1c는 공복 혈당보다 재현성이 더 좋고, within subject coefficient of variance가 1.7%로 공복혈당의 5.7%보다 낮다^{6,7)}. 또한 HbA1c의 측정에는 공복 상태일 필요가 없으며, 공복혈당보다 만성고혈당 상태를 더 잘 반영하는 지속적인 수치이다. 최근 HbA1c 수치를 전 세계적으로 표준화하려는 노력이 활발한데, 기존의 변수가 많고 정확도가 떨어지는 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 방법에서 International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) 방법을 단일 체제로 하려는 움직임이 있으며, 이는 현재 당뇨병학회에서도 노력하고 있는 부분이다⁸⁾.

본 연구에서는 이러한 움직임에 따라서 서울의 한 대학병원에서 혈당 이상이 의심되어 당부하검사를 시행한 1,482명의 대상자들에 대해 당뇨병을 예측하는 HbA1c의 cutoff를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

강북삼성병원 종합검진센터에서 공복혈당이 100 mg/dL 이상이거나, 개인의원 등에서 시행한 검사상 혈당장애가 의심되거나, 또는 병원 내 타과에서 혈당장애가 의심된다고 의뢰된 환자들 중 2007년 4월에서 2008년 8월까지 본원에

서 당뇨병 여부의 확진을 위하여 75 g 경구당부하검사를 시행한 1,482명(남자 1,040명, 여자 442명)을 대상으로 하였고, 대상자들은 모두 이전에 당뇨병을 진단 받은 적이 없었다. 급성 질환을 앓고 있는 환자, 암환자들을 제외하였으며, HbA1c의 수치에 영향을 미칠 가능성을 고려하여 임신, 빈혈, 최근 6개월 이내 수혈 받은 환자, 신장, 간 및 갑상선 기능 이상을 동반한 환자를 제외하였다.

2. 연구 방법

모든 환자들에게서 75 g 경구당부하검사를 하기 전 연령, 성별, 나이, 과거 당뇨병과 관련된 병력 등을 조사하였으며 혈압, 신장, 체중, 허리둘레, 체질량지수(body mass index)를 측정하였다. 혈압은 등반이 의자에서 5분간 휴식 후 측정하였으며 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m²)으로 나누어 계산하였다. 모든 환자는 최소 10시간 이상 공복 상태에서 75 g 경구당부하검사를 시행하였다. 75 g 포도당 용액을 먹기 직전 및 후 120분 혈액을 채취하였고 바로 원심 분리하여 혈장 포도당 농도를 hexokinase method로 측정하였다.

모든 환자는 검사 중 제자리에 앉아 있도록 교육받았으며, HbA1c는 high performance liquid chromatography법으로 HbA1c 전용 Kit (Bio Rad, Richmond, CA, USA)를 사용하여 Variant II (Bio Rad) 측정기기에서 측정하였다. NGSP에 의해 지정된 표준화된 calibrator set을 이용하여 보정하였으며 정도관리는 대한임상검사 정도관리협회로부터 정기적으로 받았다. 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤 농도를 함께 측정하였으며 콜레스테롤과 중성지방은 enzymatic colorimetric test로 측정하였고 저밀도지단백 콜레스테롤은 homogeneous enzymatic colorimetric test로 측정하였으며 고밀도지단백 콜레스테롤은 selective inhibition 방법으로 측정하였다.

당대사이상의 정의는 ADA에서 제시하는 기준에 따라 공복혈당 농도, 120분혈당 농도가 각각 < 100 mg/dL 그리고 < 140 mg/dL인 경우를 정상, ≥ 126 mg/dL 또는 ≥ 200 mg/dL를 당뇨병으로 진단하였고 그 사이의 공복혈당 및 120분혈당 농도에 해당되는 경우를 각각 공복혈당장애와 내당능장애로 정의하였다⁹⁾.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS program version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 통계수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 각 당대사군에 따른 변수들의 비교분석은 one-way ANOVA test를 이용하였으며 post-hoc 분석은

로 Tukey의 다중비교(Tukey's multiple comparison)를 실시하였다. 당뇨병을 예측하는 당화혈색소의 cutoff는 receiver operating characteristic (ROC) curve를 이용하여 분석하였다. 통계적으로 유의수준은 P 값이 0.05 미만일 경우로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특성

전체 환자의 평균 연령은 48.4세였고(남 46.9세, 여 52.2세), 남자는 1,040명(70.3%), 여자는 442명(29.7%)이었다(Table 1). 75 g 경구당부하검사 결과, 정상은 110명(7.4%), 전당뇨병은 956명(64.5%), 당뇨병은 416명(28.1%)였으며, 전당뇨병 환자 956명 중 공복혈당장애만을 가진 사람이 513명(53.7%), 내당능장애만을 가진 사람은 27명(2.8%), 복합장애를 가진 사람이 416명(43.5%)이었다(Table 2).

각 당대사 질환별로 HbA1c의 평균값을 비교했을 때 정상, 공복혈당장애, 내당능장애, 복합장애, 당뇨병 순으로

5.67 ± 0.36 , 5.58 ± 0.30 , 5.68 ± 0.32 , 5.69 ± 0.33 , $6.25 \pm 0.57\%$ 를 나타내었다. 다중비교 결과 정상군은 당뇨병군과, 그리고 당뇨병군은 모든 다른 군과 의미 있는 차이를 보였고 전당뇨병군 안에서는 공복혈당장애군이 복합장애군, 당뇨병군과 의미 있는 차이를 보였다. 남녀를 구분해서 보았을 때 여자에서는 공복혈당장애군이 당뇨병군과에서만 의미 있는 차이를 보였고 그 외의 남녀별 각 군 간의 차이는 남녀 전체의 결과와 다르지 않았다(Table 3).

2. Cutoff value 평가

ROC 분석을 이용하여 당뇨병을 예측하는 HbA1c를 분석하였을 때 cutoff값은 5.95% (sensitivity 60.8%, specificity 85.6%)였고 남녀를 구분하였을 때 남자에서는 5.85% (sensitivity 64.4%, specificity 82.8%), 여자에서는 6.05% (sensitivity 69.9%, specificity 83.5%)였다(Table 4, Fig. 1). 체질량지수 25 kg/m^2 를 기준으로 ROC curve를 구해보았으며, 비만군에서는 HbA1c cutoff 5.95%가 sensitivity 65.1%, specificity 84%로 가장 적절하였고, 비비만군에서

Table 1. Clinical characteristics of the subjects

n = 1,482	Total	Male (n = 1,040)	Female (n = 442)
Age (yr)	48.4 $\pm$ 9.5	46.9 $\pm$ 8.6	52.2 $\pm$ 10.4
Sex: male (%)	1,040 (70.3)	-	-
BMI (kg/m^2)	24.9 $\pm$ 2.8	25.2 $\pm$ 2.6	24.4 $\pm$ 3.1
Waist circumference (cm)	83.9 $\pm$ 8.0	85.9 $\pm$ 6.9	79.2 $\pm$ 8.4
Systolic blood pressure (mm Hg)	120.8 $\pm$ 15.6	122.6 $\pm$ 15.1	116.6 $\pm$ 16.0
Diastolic blood pressure (mm Hg)	77.8 $\pm$ 9.2	79.3 $\pm$ 8.7	74.1 $\pm$ 9.4
Total cholesterol (mg/dL)	203.0 $\pm$ 36.9	201.5 $\pm$ 35.5	206.5 $\pm$ 39.7
Triglyceride (mg/dL)	170.4 $\pm$ 119.9	185.3 $\pm$ 128.4	135.0 $\pm$ 87.2
LDL-C (mg/dL)	121.6 $\pm$ 32.8	120.4 $\pm$ 31.7	124.3 $\pm$ 35.2
HDL-C (mg/dL)	47.3 $\pm$ 10.4	45.8 $\pm$ 9.7	50.9 $\pm$ 11.1
75 g OGTT 0 min	117.9 $\pm$ 16.2	119.5 $\pm$ 16.3	113.9 $\pm$ 15.2
75 g OGTT 120 min	158.3 $\pm$ 52.8	157.5 $\pm$ 53.0	160.2 $\pm$ 52.3
HbA1c (%)	5.80 $\pm$ 0.6	5.76 $\pm$ 0.6	5.92 $\pm$ 0.6

Data are expressed as mean $\pm$ SD, or no. (%). BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; OGTT, oral glucose tolerance test.

Table 2. Distribution of subjects according to glucose tolerance status groups and gender groups

	Normal	Prediabetes (n = 956, 64.5%)			Diabetes
		I-IFG	I-IGT	Combined	
Total (n = 1,482)	110 (7.4)	513 (34.6)	27 (1.8)	416 (28.1)	416 (28.1)
Male (n = 1,040)	65 (6.2)	377 (36.3)	13 (1.3)	282 (27.1)	303 (29.1)
Female (n = 442)	45 (10.2)	136 (30.9)	14 (3.2)	132 (30.0)	113 (25.7)

$P = 0.001$ in Chi-square test performed to compare the proportion of the subjects between each group. combined, IFG and IGT; I-IFG, isolated impaired fasting glucose; I-IGT, isolated impaired glucose tolerance.

Table 3. Comparisons of mean value for HbA1c in groups divided by glucose metabolism in different gender groups

Glucose tolerant status	Total (n = 1,482)	Male (n = 1,040)	Female (n = 442)
Normoglycemia	5.67 ± 0.36	5.62 ± 0.9	5.74 ± 0.4
Prediabetes			
I-IFG*	5.58 ± 0.30	5.54 ± 0.28	5.69 ± 0.32
I-IGT	5.68 ± 0.32	5.55 ± 0.27	5.80 ± 0.32
Combined	5.69 ± 0.33	5.65 ± 0.34	5.79 ± 0.30
Diabetes [†]	6.25 ± 0.79	6.17 ± 0.80	6.44 ± 0.73
P-value [‡]	< 0.01	< 0.01	< 0.01

* $P < 0.05$ in post-hoc analyses with combined and diabetes groups except for female groups (significant differences only with diabetes group), [†] $P < 0.05$ in post-hoc analyses with all other groups, [‡] Statistical significances were tested by one-way ANOVA test. As a post hoc analysis, Tukey's multiple comparison is performed. combined, IFG and IGT; HbA1c, glycated hemoglobin; I-IFG, isolated impaired fasting glucose; I-IGT, isolated impaired glucose tolerance.

Table 4. Comparison of sensitivity and specificity for predicting diabetes based on fasting glucose and 2 hour oral glucose tolerance test, at various levels of HbA1c

Cutoffs (%)	Sensitivity/specificity (%)		
	All	Men	Women
5.65	79.8/55.2	77.2/61.9	86.7/40.1
5.75	75.0/68.0	72.3/73.5	82.3/55.4
5.85	68.3/77.5	64.4/82.8	78.8/65.7
5.95	60.8/85.6	56.1/89.8	73.5/76.1
6.050	54.3/90.3	48.5/93.4	69.9/83.5
AUC	0.794	0.795	0.822

AUC, area under the curve; HbA1c, glycated hemoglobin.

Fig. 1. Receiver operating characteristic curves for HbA1c corresponding undiagnosed diabetes defined by ADA criteria.

는 HbA1c 5.85%가 sensitivity 63.7, specificity 80.4%로 적절하였다(Table 5).

경구당부하검사를 이용한 진단기준과 HbA1c를 이용한 진단 기준의 일치도를 보기 위해서 Kappa 값을 구해보았다.

HbA1c cutoff를 5.95로 했을 때 Kappa값은 0.472 ($P < 0.01$)이었고, 5.85, 6.05로 했을 때는 Kappa 값이 각각 0.375 ($P < 0.01$), 0.482 ($P < 0.01$)였다.

Table 5. Comparison of sensitivity and specificity for predicting diabetes based on fasting glucose and 2 hour oral glucose tolerance test, at various levels of HbA1c according to obesity categorized by body mass index ≥ 25 kg/m²

Cutoffs (%)	Sensitivity/specificity (%)	
	BMI ≥ 25 kg/m ²	BMI < 25 kg/m ²
5.65	82.8/51.8	76.4/59.4
5.75	78.9/63.5	70.3/72.2
5.85	72/72.1	63.7/80.4
5.95	65.1/84	55.5/87.1
AUC	0.797	0.791

AUC, area under the curve; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin.

고 찰

HbA1c는 만성적인 혈당의 상태를 반영하는 지표로 이용되어 왔으며 Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) 및 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구 결과에서는 HbA1c가 혈당조절에 의존적인 당뇨병 합병증 발생을 예견하는 좋은 지표로 사용될 수 있음을 제안하였다^{10,11)}. 이러한 근거로 HbA1c 수치는 치료의 결정에 지침으로 사용되고 있으며 미세혈관 합병증을 줄이기 위한 최소한의 치료 목표농도를 ADA에서는 7% 미만으로, International Diabetes Federation (IDF) 및 American College of Endocrinology (ACE)에서는 6.5% 미만으로 제시하고 있다^{9,12,13)}. 최근에는 제2형 당뇨병의 선별검사 및 진단의 또 다른 방법으로서 HbA1c측정을 제안하고 그 cutoff point를 구하여 기존의 공복혈당 및 75 g 경구당부하 측정과 비교하여 그 유용성에 대해 평가한 연구가 많이 보고되고 있다. 6년의 기간(1999~2004) 동안의 National health and Nutrition Examination Survey (NHANES) population 4,935명을 대상으로 한 연구에서는 공복혈당을 진단 기준으로 하였을 때 Hb A1c 5.8%를 당대사이상에 대한 선별기준으로 제안하였고 또한 7% 이상을 당뇨병, 6.1% 이상에서 6.9% 이하를 전당뇨병으로 진단하는 기준으로 합당하다고 하였다¹⁴⁾. Bennett 등의 최근 review에서는 9개의 연구들을 종합하여, HbA1c가 공복혈당과 비교하여 뒤떨어지지 않는 제2형 당뇨병의 선별검사 방법임을 발표하였고⁵⁾, HbA1c 6.1% 이상이 여러 연구들에서 권장하는 당뇨병의 진단 기준으로서 적합하다고 하였다. 최근 공복혈당이나 경구당부하검사를 이용하여 반드시 재확인을 하는 조건으로 HbA1c 6.5%를 당뇨병을 진단하는 기준으로 제안되었었다²⁾. 일본 당뇨병학회는 1995년부터 HbA1c의 표준화 작업을 시작하였고 2002년 Japan National Diabetes Survey에서는 일본국민의 당대사이상의 이환율을 예측하는데 HbA1c를 이용하였으며 6.1% 이상을 probable DM, 5.6% 이상 6.0%

이하를 possible DM, 5.6% 미만을 정상으로 분류하였다. Nakagami 등은 일본인을 대상으로 한 연구에서 HbA1c가 당뇨병의 선별검사로써 공복혈당과 동등한 정도의 유효성을 가지며 cutoff point로서 5.6%가 민감도와 특이도를 고려 시 가장 합당하다고 하였다¹⁵⁾. 최근 NHANES (1999~2006)에 참여한 대상들 중 이전에 당뇨병을 진단받지 않았으면서 HbA1c를 측정했던 15,934명의 자료를 분석한 결과가 나왔다. 이들 중 3.8%에서 HbA1c가 6% 이상이었으며 그들 중 45%는 공복혈당 장애를, 또한 45%는 당뇨병을(공복혈당 126 mg/dL 이상) 나타내었다. 또한 HbA1c가 6.5% 이상에서는 77%에서 공복혈당이 126 mg/dL 이상이었다. 당뇨병이 없는 일반인구집단에서 상당수가 높은 HbA1c를 보였으며 이는 공복혈당 상승과 연관이 있었다. 또한 HbA1c 6.5%가 당뇨병의 진단에 매우 특이적이었고 진단적으로 유용하다고 보았다¹⁶⁾. HbA1c와 당뇨병의 진단을 분석한 국내 연구들도 있었다. Kim 등은 이전에 당대사이상을 진단받은 적이 없으며 정상 공복혈당을 가지는 205명을 대상으로 HbA1c 측정 및 75 g 경구당부하검사를 시행하였고 대상군의 8.8%에서 당뇨병이, 35.6%에서 내당능장애가 진단되었다. 또한 당뇨병으로 진단받은 군과 그렇지 않은 군 사이의 평균 HbA1c 값은 $6.1 \pm 0.7\%$ 및 $5.7 \pm 0.5\%$ 로 유의한 차이가 있었고 HbA1c측정이 당뇨병을 예측하는데 방법으로서 고려될 수 있겠다고 하였다¹⁷⁾. Ku 등은 이전에 당뇨병을 진단받지 않았던 19,178명을 대상으로 한 연구에서 공복혈당을 진단기준으로 하였을 때 당뇨병을 예측하는 HbA1c의 cutoff 값은 5.9%였고 경구당부하검사에 의한 2 시간 혈당을 기준으로 하였을 경우는 6.1%였으며 민감도와 특이도는 각각 84.6%, 85.9% 및 86.5%, 85.8%로 높았다¹⁸⁾. 또한 공복혈당 장애가 있거나 당뇨병 발생 고위험군인 392명을 대상으로 한 Kim 등의 연구에서는 HbA1c 6.1%를 cutoff 값으로 보았고 당대사이상 및 당뇨병 유무를 예측하는데 좋은 선별기준이 될 수 있겠다고 보았다¹⁹⁾.

본 연구에서도 이전에 당뇨병을 진단받지 않았던 한국인

을 대상으로 해서 자료를 분석하였다. 한국인에서 당뇨병을 예측하는 HbA1c의 cutoff는 5.95%였으며 높은 민감도와 특이도를 보였다. 이때 진단 기준은 공복혈당 및 경구당부하검사에 의한 2시간 혈당을 동시에 적용한 것이며 다른 국내 연구와 비교하였을 때 당뇨병을 예측하는 HbA1c의 cutoff 값은 서로 크게 차이 나지 않았다. 이는 HbA1c 측정이 이전에 당뇨병을 진단받지 않은 비교적 건강한 한국인들에게서 당뇨병 발생을 예측하는데 유용할 수 있음을 제시한다. 그러나 다른 인종들을 대상으로 한 연구들과 비교하였을 때, 특히 백인종 및 흑인, 라틴계들을 대상으로 한 국외 자료들에서는 국내의 결과와 약간의 차이가 있었으며 당뇨병을 예측하는 HbA1c의 cutoff가 국내 자료보다 약간 높은 경향이 있었다^{5,14,16-18}).

이처럼 당뇨병의 진단기준으로 HbA1c를 사용하는 데에는 몇 가지 문제점이 있겠다. 먼저 HbA1c는 혈당수치와 상관없이 인종적인 차이가 있다. 특히 스페인 계통이 아닌 African American들에게서는 다른 인종들에 비해 지속적으로 높은 HbA1c를 보였고 이는 정상공복혈당 상태에서도 마찬가지였다^{2,16}. 또한 본 연구나 다른 국내 연구들에서의 결과는 한국인과 다른 인종들 간의 당뇨병을 예측하는 HbA1c cutoff 값에 차이가 있음을 보여주었다.

HbA1c의 정확성은 적혈구의 생존에 영향을 미치는 요소들, 특히 hemoglobinopathy, hemolytic anemia, acute bleeding, anemia 등의 기저질환에 의해 영향을 받는다². 또한 HbA1c의 참고치 값은 실험실마다, 각 나라마다 차이가 있다. 이는 전 세계 각국의 HbA1c 측정방법이 표준화되어 있지 않기 때문이며 따라서 본 연구에서 사용된 NGSP 측정방법의 값과 일본연구에서의 값은 해석에 차이가 있을 수 있다. 비록 2007년 미국 및 유럽, 세계 당뇨병학회에서는 새로운 IFCC 표준화 검사를 유일한 체제로 한다는 합의가 있었지만 아직까지 임상적인 사용에 실질적인 변화는 없다⁸. 새로운 표준화 검사로 인해 바뀔 HbA1c 수치의 해석에 대해 예상되는 임상인들의 혼란 또한 문제이다.

당부하검사를 이용한 진단기준과 HbA1c를 이용한 진단기준의 일치도를 알아보기 위해 분석한 Kappa 값은 HbA1c cutoff 5.95%에서 0.472 ($P < 0.01$)였으며 일치도는 높지 않았다. ROC 분석에서 선별검사를 위한 값은 민감도가 높아야 하며 진단검사를 위한 값은 특이도가 높아야 한다²⁰. 이러한 이유로 NHANES (1999~2004) population을 대상으로 한 연구에서 HbA1c 5.8%가 민감도와 특이도의 조합에서 당뇨병을 예측하는 가장 적절한 값이었으나 당뇨병의 진단을 위해 제안되었던 HbA1c값은 더 높은 특이도를 갖

는 6.5%였다^{14,16}. 본 연구에서도 특이도가 더 높았던 HbA1c cutoff 6.05%값에서 혈당검사를 이용한 진단기준과의 일치도가 더 높게 나왔다.

본 연구에서 제시하였던 당뇨병을 예측하는 HbA1c의 cutoff 값인 5.95%는 민감도가 국내 및 국외의 값과 비교하여 다소 낮았다^{14,15,18,19}. 공복혈당 검사에서 공복혈당 장애가 있는 것으로 선별된 사람들을 연구의 대상자들로 하였기에 내당능장애만 가진 사람의 비율이 공복혈당장애 및 복합장애군에 비해 현저히 적었고 또한 대상자들의 남녀 비율에 다소 차이가 있었는데 이는 결과 값에 영향을 주었을 수 있겠다. 이러한 점들이 본 연구의 제한점으로 생각된다. 또한 성별 및 비만도에 따라 당뇨병을 예측하는 HbA1c cutoff 값에 차이가 있었는데 실제 임상에서 남자와 여자에게 그리고 비만한 사람들과 정상체중인 사람들에게 각각 다른 HbA1c값을 적용하는 것은 어려움이 있겠다. 따라서 성별 및 비만도에 따른 HbA1c cutoff 값의 차이가 크지는 않았고 또한 전체 대상군에서의 cutoff 값인 5.95%를 고려할 때 한국인에서 당뇨병을 예측하는 HbA1c는 6.0%로 하는 것이 좋겠다.

아직까지 당뇨병을 진단하는데 있어서 HbA1c의 적당한 cutoff point에 대한 합의는 없으며 선별검사 및 진단기준으로 사용하는 것에 대해서도 논란이 많다. 그렇지만 많은 임상인들이 당뇨병을 예측하고 진단하는데 현재의 진단기준인 공복혈당과 경구당부하검사 외에 HbA1c를 참고로 하고 있는 것이 사실이다. 원래의 당뇨병의 진단 기준이 망막병증 등의 유병률이 증가되는 시점을 기준으로 하였는데 HbA1c 또한 당뇨병 합병증에 대한 중요한 예측인자이다⁵. 최근 ADA 및 IDF, European Association for Study of Diabetes (EASD)에 의해서 구성된 국제적인 전문가 위원회에서는 정식으로 승인이 된 것은 아니지만 HbA1c 측정을 당뇨병을 진단하는 하나의 새로운 방법으로 제안하였으며 HbA1c 6.5% 이상을 당뇨병으로 진단하는 기준으로 결정하였다²¹. 앞으로 HbA1c가 당뇨병의 진단 기준의 한 방법으로 사용될 것으로 예상된다. 그러나 본 연구의 결과와 국외의 결과와의 차이에서 보듯이 인종별 cutoff 값의 차이 또한 고려되어야 할 것이며 다양한 집단의 다양한 연령, 성별, 비만도, 질병 유무 그리고 집단별 당뇨병 유병률 또한 고려되어야 할 것이다. 아직은 HbA1c의 측정 방법 및 수치의 표준화가 완성되지 않은 상태이고 앞으로 바뀔 IFCC 참고측정법으로 인한 예상되는 혼란 또한 고려되어야 하겠다. 그리고 앞으로 더 많은 한국인 대상군에서, 예를 들면, 국민건강영양조사 자료나 다양한 코호트 연구의 자료를 이용하여, 당뇨병

선별 및 진단기준으로서의 HbA1c cutoff 값 및 그 효용성에 대한 분석이 충분히 이루어지고, 전향적 연구를 통해서, 조금은 더 당뇨병을 조기에 진단하고, 이에 따른 합병증의 유병률을 감소시킬 수 있는 방향으로 나아가야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: HbA1c는 2~3개월 동안의 혈당 조절 상태를 반영하는 수치로 최근 진단적 기준으로서의 유용성에 대해서 많이 보고가 되고 있다. 이에 본 연구에서는 혈당이상이 의심되어 경구당부하검사를 시행한 1,482명의 대상자들에게서 당뇨병을 예측하는 HbA1c의 cutoff 값을 분석하였다.

방법: 이전에 당뇨병, 공복혈당장애, 내당능장애를 진단 받은 적이 없었던 1,482명의 연구 대상자들에게서 HbA1c, 공복혈당농도, 경구당부하 120분 후 혈장포도당 농도를 측정하였고 ROC curve를 이용하여 당뇨병을 예측하는 HbA1c의 cutoff 값을 분석하였다.

결과: ROC 분석을 이용하여 당뇨병을 예측하는 HbA1c를 분석하였을 때 cutoff 값은 5.95% (sensitivity 60.8%, specificity 85.6%)였고 남자와 여자를 구분하여 분석하였을 때 HbA1c cutoff 값은 남자는 5.85%, 여자는 6.05%로 성별에 따라 달랐다.

결론: HbA1c 측정이 이전에 당뇨병을 진단받지 않은 비교적 건강한 한국인들에게서 당뇨병 발생을 예측하는데 유용할 것으로 생각된다. 그러나 다른 인종들을 대상으로 한 연구들과 비교하였을 때 당뇨병을 예측하는 HbA1c cutoff 값에 차이가 있었으며 이는 당뇨병을 예측하는 방법으로서 HbA1c를 이용하는 데에는 다양한 집단의 다양한 연령, 성별, 집단별 당뇨병 유병률 등이 고려되어야 함을 제시한다.

참 고 문 헌

- King H, Aubert RE, Herman WH: *Global burden of diabetes, 1995-2025. prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care* 21:1414-31, 1998
- Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB: *A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 93:2447-53, 2008
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS: *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. J Am Coll Cardiol* 53:298-304, 2009
- American Diabetes Association: *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care* 20:1183-97, 1997
- Bennett CM, Guo M, Dharmage SC: *HbA1c as a screening tool for detection of type2 diabetes: a systematic review. Diabet Med* 24:333-43, 2007
- Petersen PH, Jorgensen LG, Brandslund I, De Fine Olivarius N, Stahl M: *Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and Hba1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest Suppl* 240:51-60, 2005
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: *Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem* 48:436-72, 2002
- Consensus committee: *Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care* 30:2399-400, 2007
- American Diabetes Association: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care* 27(suppl 1):S5-10, 2004
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med* 329:977-86, 1993
- UK Prospective diabetes study (UKPDS) Group: *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes*

- (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998
12. Standl PE: *International diabetes federation european policy group standards for diabetes. Endocr Pract* 8(suppl 1):S37-40, 2002.
 13. Cobin RH, Davidson JA, Ganda OP, Garber AJ, Hellman R, Jellinger PS, Levetan CS, Palumbo PJ, Rodbard HW: *American College of Endocrinology consensus statement on guidelines for glycemic control. Endocr Pract* 8(suppl 1):S5-11, 2002
 14. Buell C, Kermah D, Davidson MB: *Utility of A1C for diabetes screening in the 1999-2004 NHANES population. Diabetes Care* 30:2233-5, 2007
 15. Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, Yoshiike N, Daimon M, Oizumi T, Tajima N: *Is the measurement of glycated hemoglobin A1c alone an efficient screening test for undiagnosed diabetes? Japan National Diabetes Survey. Diabetes Res Clin Pract* 76:251-6, 2007
 16. Selvin E, Zhu H, Brancati FL: *Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the U.S. Diabetes Care* 32:828-33, 2009
 17. Kim SY, Park JH, Kang SM, Jin HY, Baek HS, Park TS: *Value of HbA1c for diabetic screening in subject with normal fasting glucose. Korean Diabetes J* 32(suppl 2):S218, 2008
 18. Ku YH, Yoo SH, Jung HS, Lim S, Moon MK, Choi SH, Jang HC, Park KS, Kim SY, Lee HK, Cho YM: *Diagnostic value of HbA1c different clinical setting with different prevalence of diabetes mellitus. Korean Diabetes J* 32(suppl 8):S311, 2008
 19. Kim KS, Kim SK, Lee YK, Park SW, Cho YW: *Diagnostic value of glycated hemoglobin (HbA1c) for the early detection of diabetes in high risk subjects. Diabet Med* 25:997-1000, 2008
 20. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH: *Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care* 23:1563-80, 2000
 21. International Expert Committee: *International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care* 32:1327-34, 2009