The predicting value of resting heart rate to identify undiagnosed diabetes in Korean adult: Korea National Health and Nutrition Examination Survey

Resting heart rate and Undiagnosed diabetes

Dong-Hyuk Park¹, Wonhee Cho¹, Yong-ho Lee³, Sun Ha Jee⁴, Justin Y. Jeon^{1,2}

Department of Sports industry, Yonsei University, Seoul, Korea, Exercise Medicine Center for Diabetes and Cancer Patients, ICONS, ³Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea, ⁴ Institute for Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul

OBJECTIVE: The purpose of the current study is to examine 1) whether the addition of resting heart rate (RHR) to existing undiagnosed diabetes (UnDM) prediction model would improve predictability, 2) to develop and validate UnDM prediction model by only using easily assessable variables such as age, gender, RHR and waist circumference (WC).

METHODS: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010, 2012, 2014, 2016 data were used to develop the model (model building set, N=19,675) and KNHANES data from 2011, 2013, 2015, 2017 were used to validate the model (validation set, N=19,917). UnDM was defined as a fasting glucose level $\geq 126\text{mg/dL}$ or hemoglobin A1c $\geq 6.5\%$, yet has not been diagnosed by doctors. SPSS logistic regression analysis was used to determine predictors of UnDM

RESULTS: Age, RHR, waist circumference (WC) were associated with UnDM. When RHR was added to the existing model, sensitivity was reduced (86% vs. 73%) while specificity was increased (49% vs. 65%), expressed as higher Youden index (35 vs. 38). When only age, sex, WC and RHR were used in the model, sensitivity of 70%, and specificity of 67% with Youden index of 37 were observed

CONCLUSIONS: Adding RHR to existing UnDM prediction model improved specificity and Youden index. Furthermore, prediction model only used age, sex, RHR and WC were not inferior to existing prediction model.

KEY WORLD: Resting heart rate, Undiagnosed diabetes, Risk score model, Korean National Health and Nutrition Examination Survey.

OBJECTIVE: The purpose of the current study is to examine 1) whether the addition of resting heart rate (RHR) to existing undiagnosed diabetes (UnDM) prediction model would improve predictability, 2) to develop and validate UnDM prediction model by only using easily assessable variables such as age, gender, RHR and waist circumference (WC).

METHODS: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010, 2012, 2014, 2016 data were used to develop the model (model building set, N=19,675) and KNHANES data from 2011, 2013, 2015, 2017 were used to validate the model (validation set, N=19,917). UnDM was defined as a fasting glucose level $\geq 126\text{mg/dL}$ or hemoglobin A1c $\geq 6.5\%$, yet has not been diagnosed by doctors. SPSS logistic regression analysis was used to determine predictors of UnDM.

RESULTS: Age, RHR, waist circumference (WC) were associated with UnDM. When RHR was added to the existing model, sensitivity was reduced (86% vs. 73%) while specificity was increased (49% vs. 65%), expressed as higher Youden index (35 vs. 38). When only age, sex, WC and RHR were used in the model, sensitivity of 70%, and specificity of 67% with Youden index of 37 were observed.

CONCLUSIONS: Adding RHR to existing UnDM prediction model improved specificity and Youden index. Furthermore, prediction model only used age, sex, RHR and WC were not inferior to existing prediction model.

KEY WORD: Resting heart rate, Undiagnosed diabetes, Risk score model, Korean National Health and Nutrition Examination Survey.

INTRODUCTION

국민건강영양조사에 따르면 2016-2018년 30세 이상 당뇨병 유병률은 13.8%로 약 494만 명으로 추정된다 [1]. 당뇨병은 우리나라 사망원인 6위이며 [2], 심혈관 질환 [3]과 뇌졸중 [4], 말초동맥질환 [5]과 같은 합병증을 초래하여 사망률 [6]을 높이고 삶의 질을 떨어뜨리는 질환이다 [7]. 또한, 당뇨병 미진단 비율이 미국 21.4%, 국내 35%로 매년 증가하고 있다 [1, 8].

당뇨병은 치료가 늦어질수록 합병증 위험이 높기 때문에 여러 나라가 당뇨병 위험 요인들을 이용하여 미진단 당뇨병 위험 예측 모델(risk score)을 개발하고 있다 [9, 10]. 우리나라는 Lee 등 [11]이 2001, 2005년 국민건강영양조사 자료를 이용하여, 나이, 가족력, 고혈압 유무, 허리둘레 (Waist circumference, WC), 흡연, 음주량을 이용하여 민감도 80%, 특이도 53%, Youden Index (YI) 33점, AUC 0.729인 모델을 개발하였다.

그러나 당뇨병 위험 요인과 연관성이 있는 심폐 체력은 당뇨병을 예방하고 예측하는 지표로서 중요한 변인이나 [12, 13], 측정의 용이성과 비용문제로 대부분의 당뇨병 위험 예측 모델에 사용되지 않았다. 반면에, 안정시 심박수 (Resting Heart Rate, RHR)는 누구나 특별한 장비 없이도 손쉽게 측정이 가능하며 비만도 [14], 스트레스 [15], 교감신경 [16], 인슐린 [17], 최대산소섭취량 [18, 19], 체력 [20], 고강도 신체활동량 [21]과 높은 상관관계가 있음을 고려할 때에, 미진단 당뇨병 위험 예측 모형에 사용할 수 있는 변인이다. 지금까지 많은 연구에서 높은 RHR은 당뇨병 유병률 [22-27]과 발병 위험 [28-30]과 관련이 있다고 규명하였다 [31].

따라서 본 연구의 목적은 1) RHR을 기존에 개발된 한국인 미진단 당뇨병 위험 예측 모델에 추가하였을 때에 예측력과 타당도가 기존 모델을 개선하는지 알아보고, 2) 특별한 장비 혹은 혈액검사결과가 없이도 측정이 가능하며 심폐 체력과 연관성이 있는 RHR과 비만도를 나타내는 WC만을 이용하여 미진단 당뇨병 예측 모형을 개발하고, 기존 모델과 예측력과 타당도를 비교해 보는 것이다.

MATERIAL AND METHODS

1. 연구 대상

본 연구는 2010년부터 2017년도까지 시행된 국민건강영양조사 자료를 이용하였다 [32]. 본 연구에서 20세 이상 성인(51,126명)의 자료 중 당뇨병 가족력 결측값 5,769명, 흡연 결측값 4,646명, 알코올 섭취량 결측값 4,699명, WC 결측값 2,817명, 공복혈당 결측값 5,931명, 당뇨병 유무에 대한 결측 값 2,606명, 측정일 전날 8시간 공복 미만인 1,963명, 60초 RHR 결측 2,889명, 212 bpm 1명을 제외하고 총 40,059명을 분석하였다. 짝수 년도 (2010, 2012, 2014, 2016) 성인 19,892명을 대상으로 당뇨병 위험 예측 모델을 개발하였고 홀수 년도 (2011, 2013, 2015, 2017) 성인 20,167명으로 당뇨병 위험 예측 모델 타당도를 분석하였다 (Figure 1). 본 연구에 참여한 대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다.

2. 측정 항목 및 방법

1) 신체구성검사

신장과 체중은 신장계 (Seca 225, seca, Germany)와 체중계(GL-6000-20, G-TECH, Korea)를 이용하여 측정하였으며, WC는 대상자의 측면에서 마지막 늑골 하단 및 장골능선 상단 두 지점의 정중앙을 줄자 (Seca 200, seca, Germany)를 이용해 소수점 한자리(0.1 cm)까지 측정하였다 [33].

2) RHR

RHR는 30분 이상 앉아서 설문 응답 및 안정을 취한 후 오른팔 요골 맥박을 15초간 측정하였다. 맥박이 불규칙하거나 서맥(15회 미만) 또는 빈맥(26회 이상)일 경우 60초간 맥박을 측정하여 규칙적인지 여부를 확인하였고 60초 동안 맥박을 측정한 값과 15초 동안 측정한 맥박수를 60초로 변환한 값을 합산하여 분석하였다 [33].

3) 미진단 당뇨병

미진단 당뇨병의 진단기준은 대상자가 의사로부터 당뇨병 진단, 현재 당뇨병 유병 여부, 당뇨병 치료 여부, 혈당강하제 약을 복용한 여부를 묻는 문항에 “예”라고 응답한 자 또는 의사로부터 당뇨병을 진단 받은 시기에 응답한 자를 제외하고 미국당뇨병학회 [34]에서 제시한 공복 혈당 126mg/dL 이상일 경우 혹은 당화혈색소 6.5% 이상일 경우로 정의하였다 (Figure1). 검사 당일 공복 시간 8시간 미만인 대상자 1,036명을 제외하였다.

4) 기존에 개발된 한국형 미진단 당뇨병 위험 예측 모델

Lee 등 [11]은 나이, 당뇨병 가족력, 고혈압 유무, WC, 현재 흡연 여부, 알코올 섭취량으로 한국형 미진단 당뇨병 위험 예측 모델을 개발하였다. 개발된 모델의 위험지수 범위는 0점에서 11점이다.

5) RHR가 추가된 한국형 미진단 당뇨병 위험 예측 모델

개발된 미진단 당뇨병 위험 예측 모델[19]에 추가한 RHR의 점수는 RHR와 미진단 당뇨병을 이분형 로지스틱 회귀분석하여 산출된 오즈비 값으로 구성했다. RHR 가 남자 60bpm 미만, 여자 65bpm 미만은 0점, 남자 60-74bpm, 여자 65-74bpm은 1점, 남자 75-89bpm 여자 75-84bpm: 1점, 남자 90bpm 이상, 여자 85bpm 이상: 2점으로 추가하여 모델의 위험지수 범위는 0점에서 13점이다. 또한, 나이, RHR, WC 3가지 변인으로만 구성된 모델은 국민건강영양조사 짝수 연도의 나이, WC와 미진단 당뇨병을 이분형 로지스틱 회귀분석하여 산출된 오즈비 값으로 구성했다. 나이 40세 미만은 0점, 40-59세는 4점, 60세 이상은 6점이며 WC는 남자 84cm미만, 여자 77cm미만은 0점, 남자 84-89cm, 여자 77-84cm는 2점, 남자 90cm이상, 여자 85cm이상은 5점으로 모델의 위험지수 범위는 0점에서 13점이다.

6) 예측 진단 기준

Perkins and Schisterman 등 [35]은 AUC 면적을 이용한 최적화 된 예측 진단 기준을 $(1 - \text{민감도})^2 + (1 - \text{특이도})^2$ 의 최솟값이 되는 점수 또는 $YI (\text{민감도} + \text{특이도} - 1)$ [36]의 최댓값이라

고 보고하고 있다. 모델의 예측 진단 기준은 각각 Lee 등 [11]의 모델은 5점, Lee 등의 모델에 RHR를 추가한 모델은 전체 7점, 남자 7점, 여자 7점, RHR, 나이, WC로 구성된 모델은 전체 7점, 남자 7점, 여자 9점으로 제시했다.

3. 자료처리방법

본 연구에서의 자료 분석은 SPSS 25.0 통계 프로그램을 사용하였으며, 통계 분석 내용은 다음과 같다. 남성 노인과 여성 노인의 인구학적 특성 차이를 살펴보기 위하여 빈도 분석, 교차 분석, 독립표본 t 검정(t-test)을 실시하였다. RHR 수준에 따른 그룹 간에 제2형 당뇨병 유병률을 추정하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 실시하였다 [37]. 또한 곡선 아래의 면적(AUC, area under the curve)도 분석하였다. 모델의 타당도는 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도, 양성 우도비, 음성 우도비 [38], YI (민감도+특이도-1), AUC 면적 [39]을 계산하여 비교하였다. 통계 수준은 $p<0.05$ 로 설정하였다.

RESULTS

1. 대상자 특성

대상자의 성별에 따른 특성은 <Table 1>과 같다. 정상인과 비교해 (남자 68.4 ± 9.4 bpm, 여자 70.5 ± 9.4 bpm) 미진단 당뇨병 대상자 (남자 71.4 ± 10.9 bpm, 여자 71.6 ± 9.9 bpm)가 RHR이 유의하게 높았으며 ($p<0.001$), BMI, WC, 혈당, 가족력, 고혈압 유무, 하루 알코올 섭취, 수입 수준에 유의한 차이가 있었다. 또한, 연령과 안정시심박수와 관계를 살펴본 결과, 남성의 경우 연령이 높아질수록 심박수가 낮아지나, 여성의 경우 70대 이후 심박수가 다시 높아지는 패턴을 보였다 (Supplementary 2)

2. 임상 변수와 미진단 당뇨병과의 연관성

임상 변수와 미진단 당뇨병 유병률 연관성의 결과는 <Table 2>와 같다. RHR가 가장 낮은

그룹보다 가장 높은 그룹의 진단받지 않은 당뇨병 유병률이 2.14배 (95%CI: 1.53-2.97) 더 높았으며, 40세 미만과 비교해 나이가 60세 이상 경우 진단받지 않은 당뇨병 유병률이 6.68배 (95% CI: 5.17-8.64) 높았다. 또한, WC가 가장 낮은 그룹에 비해서 가장 높은 그룹은 진단받지 않은 당뇨병 유병률이 5.14배 (95%CI: 4.26-6.21) 더 높은 것으로 나타났다.

3. 개발된 한국형 미진단 당뇨병 위험 예측 모델의 타당도

기존에 2001과 2005년 국민건강영양조사의 결과를 이용하여 개발된 한국형 미진단 당뇨병 위험 예측 모델을 최근 국민건강영양조사 짝수 연도 (2010, 2012, 2014, 2016) 데이터에 적용해봤을 때, 민감도가 남녀 각각 81%와 91%로 나타났으며, 특이도는 남녀 각각 50% 그리고 47%로 나타났다. 곡선 아래의 면적은 남자 0.713 (95%CI: 0.689-0.736), 여자 0.773 (95%CI: 0.752-0.794), 그리고 YI 는 남자 31, 여자 38로 각각 나타났다.

위 모델을 우리나라 국민건강영양조사 홀수 연도 데이터에 적용해봤을 때, 민감도는 남녀 각각 80% 그리고 92%, 특이도는 남녀 각각 49% 그리고 47%로 나타났다. 곡선 아래의 면적은 남자 0.703 (95%CI: 0.681-0.726), 여자 0.783 (95%CI: 0.763-0.802), 그리고 YI 는 남자 29, 여자 39로 나타났다.

4. RHR가 추가 된 한국형 미진단 당뇨병 위험 예측 모델의 타당도

기존에 개발된 모형에 RHR 변인을 추가하여 미진단 당뇨병 위험예측모형을 짝수 연도에서 개발하고 홀수 연도에서 타당도를 검증한 결과 민감도가 남자 66%, 여자 82%, 특이도는 남자 65%, 여자 64%로 나타났다. 곡선 아래의 면적은 남자 0.711 (95%CI: 0.689-0.733), 여자 0.785 (95%CI: 0.766-0.804), YI 는 남자 31, 여자 46로 나타났다. 기존의 Lee 모델을 이용하여 미진단 당뇨병을 예측하였을 때 보다, RHR를 기존 모델에 추가한 민감도는 남녀에서 각각 14%, 10% 감소하였고, 특이도는 남녀에서 각각 15%, 17% 상승하였다. 그 결과 YI 는 남녀에서 각각 2점, 7점 상승한 것으로 확인되었다.

5. RHR, 나이, 허리 둘레로 구성된 한국형 미진단 당뇨병 위험 예측 모델의 타당도

짝수 연도에서 RHR, 나이 그리고 WC만을 이용하여 미진단 당뇨병 위험 예측 모형을 개발하고 홀수 연

도 데이터로 타당도를 검사한 결과, 민감도 남자 66%, 여자 77% 로 나타났으며, 특이도는 남자 64%, 여자 69% 로 나타났다. 그리고, 곡선 아래 면적은 남자 0.705 (95%CI: 0.683-0.727), 여자 0.786 (95%CI: 0.767-0.805), YI 는 남자 30점, 여자 46점으로 나타났다. 기존의 Lee모형을 이용하여 미진단 당뇨병을 예측하였을 때 보다, 나이, RHR, WC를 이용한 모델의 민감도는 남녀에서 각각 14%, 15% 감소하였고, 특이도는 남녀에서 각각 15%, 22% 상승하였다. 그 결과 YI 는 남녀에서 각각 1점, 7점 상승한 것으로 확인되었다.

논의

본 연구에서는 2012년 발표한 한국형 당뇨병 위험 예측 모델에 RHR를 추가하여 진단받지 않은 당뇨병 위험 예측도에 영향을 미치는지 알아보고자 하였다. 그 결과 기존의 모델 [11]과 비교하여 RHR이 추가된 모델의 경우 특이도, YI 그리고 AUC 면적 증가하였다. 또한 미진단 당뇨병 대상자는 일반인보다 BMI, WC, RHR, 공복 혈당, 당화혈색소가 높은 것으로 나타났으며 미진단 당뇨병 대상자는 진단받은 당뇨병 환자보다 나이가 어리고 남성의 경우 공복혈당이 유의하게 높은 것으로 나타나, Lee 등 [11]이 보고한 연구 결과와 같았다. 이는 미진단 당뇨병 환자를 위한 자가 진단과 조기 예방의 중요성을 시사하였다.

본 연구는 높은 RHR이 미진단 당뇨병 유병률과 연관성이 있음을 나타냈다. RHR가 가장 낮은 그룹에 비해서 가장 높은 그룹은 미진단 당뇨병이 2.14배 높은 것으로 나타났다. Li 등 [40]은 35-78세 16,636명을 대상으로 RHR과 미진단 당뇨병과의 관계를 분석한 결과, RHR이 60bpm 미만인 그룹에 비해서 80bpm 이상인 그룹은 남자 3.66배, 여자 2.98배 미진단 당뇨병 유병률이 높은 것으로 나타났다. 또한 RHR은 당뇨병과의 연관성도 유사하게 나타났다 [22-30]. 이를 통해 높은 RHR은 의사로부터 진단을 받거나 받지 않거나 상관 없이 높은 혈당과 연관성이 있다고 사료된다.

Lee 등의 모델 [11]의 타당도 검사는 YI 34점, AUC 0.737으로 2007-2008년 타당도 검사 (YI 32점, AUC 0.729)에 비해서 큰 차이가 없었다. 또한, RHR이 추가된 기존 모델의 타당도 검사는 YI 38점, AUC 0.750로 기존 모델보다 크게 차이 나지 않았으며 나이, RHR, WC만을 이용하여 만든 모델의 타당도 검사는 YI 38점, AUC 0.749로 두 모델과 비교하였을 때 큰 차

173 이가 없었다 (Figure 2). 이는 흡연 [41], 음주 [42] 그리고 고혈압 [43]과 연관성이 있는
 174 RHR이 미진단 당뇨병 위험 모델에 매개 변인 또는 혼란 변인의 역할을 하기 때문에 기존 모
 175 델, RHR가 추가된 기존 모델 그리고 나이, RHR, WC를 이용한 모델의 타당도가 큰 차이 없는
 176 것으로 사료된다. 특별히, 타당도 검사를 남녀를 나누어 실시 했을 때 세 개의 모델은 남자보다는 여자에
 177 서 설명력이 높은 것으로 나타났다. 이는 다른 나라 모델은 남자가 여자보다 당뇨병 연관성이 더 높은 것을
 178 고려하여 남자에게 점수를 더 부여 하였지만 [9, 10] 기존 한국 모델은 점수를 부여하지 않은 것으로 남녀
 179 간의 차이가 벌어진 것으로 사료된다. 따라서 RHR이 기존에 개발된 미진단 당뇨병 예측 위험 모델의 장점
 180 인 비침습적이고 간편한 측정을 더욱 간편하게 만들고 동시에 타당도가 떨어지지 않는 것을 알 수 있었다.

181 Griffin 등 [10]은 40-64세 영국인 1,077명 대상으로 성별, 혈압약 복용 유무, 스테로이드 처방 유무, 나
 182 이, BMI (4그룹), 당뇨병 가족력, 흡연 상태로 미진단 당뇨병 위험 모델을 개발하고 타당도 (YI 49점, AUC:
 183 0.80)를 검증하였다. 그리고 Park 등 [44]은 당뇨병을 진단받지 않은 40-64세 영국인 1,280명을 대상으
 184 로 Griffin이 개발한 미진단 위험 모델 진단 기준에 해당하는 사람 355명을 1:2 무작위 배정하여 검진군
 185 116명은 병원에 와서 2번의 혈당 검사를 시행하고 미검진군 238명은 혈당 검사를 시행하지 않았다. 그 결
 186 과, 검진군 116명 중 탈락한 27명을 제외한 89명에서 6명 (6.7%)이 실제 당뇨병으로 진단을 받았다. 또한
 187 검진군과 미검진군은 마지막 병원을 방문일로부터 6주뒤에 불안, 걱정, 통증 설문지 조사를 하였다. 그 결과
 188 검진군이 미검진군보다 통증 점수가 더 안 좋았다. 이는 Dhippayom 등 [45]이 미진단 당뇨병 위험 모델
 189 적용에 대한 체계적인 문헌 고찰을 통해 미진단 당뇨병 위험 모델 진단 기준에 들어온 대상자는 실제 진단
 190 을 받지 않을 가능성이 더 높지만, 걱정과 불안이 생긴다는 제한점을 보고한 것과 유사한 결과였다. 또한,
 191 Dhippayom 등 [45]은 미진단 당뇨병 위험 모델의 제한점으로 당뇨병 심각성에 대한 인지 부족 그리고
 192 의료진들의 미진단 당뇨병 위험 모델에 대한 태도를 제시하였다.

193 미진단 당뇨병 위험 모델의 제한점에도 불구하고 당뇨병 인지율은 나이가 어릴수록 낮고 (40대 남자
 194 46.0%, 여자 56.9% vs. 60대 남자 85.2%, 여자 81.5%), 당뇨병 환자의 혈당 조절률은 40대 남자 7%, 여
 195 자 5.6%로 대안이 필요한 상황이다 [46]. 최근 IT기술의 발달로 웨어러블 디바이스, 인공지능, 바이오마
 196 커를 결합하여 고도화된 의료기기 소프트웨어를 만들 수 있게 되었다. 환자들은 고도화된 의료기기 소프트
 197 웨어로 근거 기반의 치료 중재를 받음으로써 질병의 예방, 관리, 치료가 가능해졌고 이를 디지털 치료제라고
 198 불리고 있다 [47]. 이미 고혈압 환자를 대상으로 디지털 치료제 효과 검증을 위한 무작위 배정 임상 연구가

지 진행되어 [48] 앞으로 환자가 스스로 측정한 데이터로 임상 현장에서 환자 맞춤형 분석과 정밀 의료 서비스 제공이 가능해질 전망으로 보인다. 이에 미진단 당뇨병 위험 모델의 적용 제한점인 환자와 의사의 인식이 디지털 치료제를 통해 변화된다면 손쉽게 당뇨병을 예방하고 치료하는 데 큰 도움이 될 것으로 사료된다. 특히, RHR과 WC는 특별한 장비가 없어도 측정이 가능한 변인이며 웨어러블 디바이스를 이용하면 실시간 관찰이 가능한 변인이기 때문에 미진단 당뇨병 환자들이 침습성 혈당 검사를 받을 수 있도록 도와줄 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 모델의 개발과 타당도 사용된 국민건강영양조사는 단면연구로서 유병률을 알기에 적합하지만 당뇨병 발생을 예측하는 연구로는 부족하다. 따라서 전향적 코호트 데이터를 통해 당뇨병 발생률을 가지고 당뇨병 위험 모델을 만드는 것이 필요하다고 사료된다. 둘째, 본 연구에 사용한 국민건강영양조사 데이터는 경구당부하검사를 실시하지 않았으므로 미진단 당뇨병 대상자는 경구당부하검사를 제외한 공복혈당 126mg/dL 이상과 당화혈색소 6.5%이상인 대상자만 포함 시켰다. 이는 미진단 당뇨병 환자에 대해 과소평가가 될 수 있다는 제한점이 있다. 셋째, 안정시 심박수는 흡연, 음주, 수면, 신체 컨디션에 따라 변동성이 있으므로, 당뇨예측모형에 안정시심박수를 포함할 경우 주의가 요구된다.

결론

안정시심박수는 미진단 유병률과 높은 관계를 가지며, 기존의 당뇨 예측 모형에 안정시심박수를 추가한 경우 예측력을 높인다. 더 나아가, 누구나 손쉽게 측정할 수 있는 WC와 안정시심박수 그리고 나이를 이용하여 개발한 당뇨병 예측 모형 역시, 기존의 당뇨 예측 모형과 유사한 당뇨예측력을 가진 것으로 규명되었다. 따라서, 향후 조기 미진단 당뇨병을 예측하는 국가 전략 혹은 어플리케이션 개발에 본 연구의 결과가 유용하게 사용될 것으로 사료된다.

Reference

- 1.Jung C-H, Son JW, Kang S, Kim WJ, Kim H-S, Kim HS, et al. Diabetes Fact Sheets in Korea, 2020: An Appraisal of Current Status. *Diabetes & metabolism journal* 2021;45:1-10.
- 2.Jung K-W, Won Y-J, Kong H-J, Lee ES. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2019. *Cancer Research and Treatment* 2019;51:431-437.
- 3.Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;3:105-113.
- 4.Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, C Fagan S. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 2012;12:148-158.
- 5.Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World journal of diabetes* 2015;6:961.
- 6.Cusick M, Meleth AD, Agrón E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, et al. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care* 2005;28:617-625.
- 7.Young BA, Lin E, Von Korff M, Simon G, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. *Am J Manag Care* 2008;14:15-23.
- 8.Control CfD, Prevention. National diabetes statistics report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services 2020:12-15.
- 9.Bang H. Development and validation of a patient self-assessment score for diabetes risk.pdf. *Ann Intern Med* 2009;151:775-783.
- 10.Griffin S, Little P, Hales C, Kinmonth A, Wareham N. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2000;16:164-171.
- 11.Lee YH, Bang H, Kim HC, Kim HM, Park SW, Kim DJ. A simple screening score for diabetes for the Korean population: development, validation, and comparison with other scores. *Diabetes Care* 2012;35:1723-1730.
- 12.Carnethon MR, Sternfeld B, Schreiner PJ, Jacobs DR, Lewis CE, Liu K, et al. Association of 20-year changes in cardiorespiratory fitness with incident type 2 diabetes: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) fitness study. *Diabetes care* 2009;32:1284-1288.
- 13.Zaccardi F, O'Donovan G, Webb DR, Yates T, Kurl S, Khunti K, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes mellitus: A 23-year cohort study and a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2015;243:131-137.
- 14.Zhang SY, Wu JH, Zhou JW, Liang Z, Qiu QY, Xu T, et al. Overweight, resting heart rate and prediabetes/diabetes: A population-based prospective cohort study among Inner Mongolians in China. *Scientific Reports* 2016;6:23939.
- 15.Shalev AY, Sahar T, Freedman S, Peri T, Glick N, Brandes D, et al. A Prospective Study of Heart Rate Response Following Trauma and the Subsequent Development of Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:553.
- 16.Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'Oro R, et al. Heart rate as marker of sympathetic activity. *Journal of hypertension* 1998;16:1635-1639.
- 17.Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *Journal of Clinical Investigation* 1991;87:2246-2252.
- 18.Gonzales TI, Jeon JY, Lindsay T, Westgate K, Perez-Pozuelo I, Hollidge S, et al. Resting heart rate as a biomarker for tracking change in cardiorespiratory fitness of UK adults: The Fenland Study. *medRxiv* 2020

19. Nauman J, Aspenes ST, Nilsen TI, Vatten LJ, Wisloff U. A prospective population study of resting heart rate and peak oxygen uptake (the HUNT Study, Norway). *PLoS One* 2012;7:e45021.
20. Silva DAS, Lima TRd, Tremblay MS. Association between resting heart rate and health-related physical fitness in Brazilian adolescents. *BioMed research international* 2018;2018
21. Emaus A, Degerstrom J, Wilsgaard T, Hansen BH, Dieli-Conwright CM, Furberg AS, et al. Does a variation in self-reported physical activity reflect variation in objectively measured physical activity, resting heart rate, and physical fitness? Results from the Tromso study. *Scandinavian Journal of Public Health* 2010;38:105-118.
22. Yang HI, Kim HC, Jeon JY. The association of resting heart rate with diabetes, hypertension, and metabolic syndrome in the Korean adult population: The fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinica Chimica Acta* 2016;455:195-200.
23. Kim D-I, Yang HI, Park J-H, Lee MK, Kang D-W, Chae JS, et al. The association between resting heart rate and type 2 diabetes and hypertension in Korean adults. *Heart* 2016;102:1757-1762.
24. Park H, Lee J, Kim JY, Kim D-I, Jeon JY. The Relationship between resting heart rate and prevalence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in Korean adults: The fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2012). *The Korean Journal of Obesity* 2015;24:166-174.
25. Cho W, Kim D-i, Min J-h, Jeon JY. The Association of Resting Heart Rate and Muscular Endurance and Prevalence With Type 2 Diabetes in Korean Adults. *Exercise Science* 2017;26:259-266.
26. Hong JW, Noh JH, Kim D-J. The Association of Resting Heart Rate with the Presence of Diabetes in Korean Adults: The 2010-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLOS ONE* 2016;11:e0168527.
27. Park DH, Hong SH, Cho W, Jeon JY. Higher resting heart rate and lower relative grip strength is associated with increased risk of diabetes in Korean elderly population: Korean national health and nutrition examination survey 2015-2018. *Exercise Science* 2020;29:416-426.
28. Lee DH, de Rezende LFM, Hu FB, Jeon JY, Giovannucci EL. Resting heart rate and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3095.
29. Kim G, Lee Y-H, Jeon JY, Bang H, Lee B-W, Kang E, et al. Increase in resting heart rate over 2 years predicts incidence of diabetes: a 10-year prospective study. *Diabetes & Metabolism* 2017;43:25-32.
30. Aune D, ó Hartaigh B, Vatten L. Resting heart rate and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2015;25:526-534.
31. Park D-H, Jeon JY. The Prognostic Value of Resting Heart Rate for Health Status. *Exercise Science* 2020;29:24-33.
32. Korea National Health And Nutrition Examine guiline book. https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub02/sub02_03.do. 2018
33. Kweon S, Kim Y, Jang M-j, Kim Y, Kim K, Choi S, et al. Data resource profile: the Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES). *International journal of epidemiology* 2014;43:69-77.
34. Association AD. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42:S13-S28.
35. Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of “optimal” cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *American journal of epidemiology* 2006;163:670-675.
36. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32-35.

- 37.Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression: John Wiley & Sons; 2013
- 38.Brenner H, Gefeller O. Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence. *Statistics in medicine* 1997;16:981-991.
- 39.Bradley AP. The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern recognition* 1997;30:1145-1159.
- 40.Li YQ, Sun CQ, Li LL, Wang L, Guo YR, You AG, et al. Resting heart rate as a marker for identifying the risk of undiagnosed type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2014;14:1052.
- 41.Linneberg A, Jacobsen RK, Skaaby T, Taylor AE, Fluharty ME, Jeppesen JL, et al. Effect of smoking on blood pressure and resting heart rate: a Mendelian randomization meta-analysis in the CARTA consortium. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2015;8:832-841.
- 42.Conrod PJ, Peterson JB, Pihl RO, Mankowski S. Biphasic effects of alcohol on heart rate are influenced by alcoholic family history and rate of alcohol ingestion. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1997;21:140-149.
- 43.Shi Y, Zhou W, Liu X, Ping Z, Li Y-q, Wang C, et al. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Journal of hypertension* 2018;36:995-1004.
- 44.Park P, Simmons RK, Prevost AT, Griffin SJ. Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased short-term anxiety: A randomised controlled trial in British general practice. *BMC Public Health* 2008;8:350.
- 45.Dhippayom T, Chaiyakunapruk N, Krass I. How diabetes risk assessment tools are implemented in practice: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice* 2014;104:329-342.
- 46.Association KD. Diabetes fact sheet in Korea 2016. Seoul: Korean Diabetes Association 2018;p6-11.
- 47.Kim H-S, Kwon IH, Cha WC. Future and Development Direction of Digital Healthcare. *Healthcare Informatics Research* 2021;27:95-101.
- 48.Kario K, Nomura A, Kato A, Harada N, Tanigawa T, So R, et al. Digital therapeutics for essential hypertension using a smartphone application: A randomized, open- label, multicenter pilot study. *The Journal of Clinical Hypertension* 2021;23:923-934.

Table 1. Characteristics of participants in development set

	Men				Women			
	Non-diabetes n=7,176	Undiagnosed diabetes n=385	Diagnosed diabetes n=767	p-value	Non-diabetes n=10,188	Undiagnosed diabetes n=355	Diagnosed diabetes n=804	p-value
Age, yr	47.9±0.21	56.7±0.78 ^{a, b}	62.5±0.55 ^a	<0.001	47.5±0.18	58.1±0.82 ^{a, b}	64.0±0.54 ^a	<0.001
BMI, kg/m ²	24.1±0.04	25.7±0.17 ^{a, b}	24.7±0.12 ^a	<0.001	23.1±0.04	26.5±0.18 ^{a, b}	25.2±0.12 ^a	<0.001
WC, cm	84.5±0.12	89.4±0.45 ^a	88.7±0.32 ^a	<0.001	77.7±0.11	87.6±0.50 ^{a, b}	85.7±0.33 ^a	<0.001
RHR, bpm	68.4±0.13	71.4±0.48 ^a	70.6±0.34 ^a	<0.001	70.4±0.11	71.6±0.49 ^a	71.7±0.33 ^a	<0.001
Fasting glucose, mg/dl	95.1±0.27	144.8±0.98 ^{a, b}	138.9±0.69 ^a	<0.001	92.2±0.21	138.4±0.96 ^a	135.5±0.64 ^a	<0.001
HbA1c, %	5.5±0.01	7.1±0.03 ^{a, b}	7.3±0.02 ^a	<0.001	5.5±0.01	7.1±0.03 ^a	7.3±0.02 ^a	<0.001
Family history of diabetes, n (%)	1,109 (15.5)	80 (20.8)	209 (27.2)	<0.001	1,781 (17.5)	81 (22.8)	226 (28.1)	<0.001
Hypertension, n (%)	2,341 (32.1)	230 (59.7)	489 (63.8)	<0.001	2,413 (23.4)	182 (51.3)	549 (68.3)	<0.001
Alcohol intake (drinks/day), n (%)				<0.001				<0.001
<1	4,680 (65.2)	220 (57.1)	509 (66.4)		9,360 (91.9)	336 (94.6)	781 (97.1)	
1-4.9	2,022 (28.2)	115 (29.9)	193 (25.2)		745 (7.3)	17 (4.8)	20 (2.5)	
≥5	474 (6.6)	50 (13.0)	65 (8.5)		83 (0.8)	2 (0.6)	3 (0.4)	
Smoking, n (%)				<0.001				0.287
Never	1,586 (22.1)	62 (16.1)	99 (12.9)		9,116 (89.5)	326 (91.8)	733 (91.2)	
Past	2,677 (37.3)	177 (46.0)	401 (52.3)		549 (5.4)	13 (3.7)	33 (4.1)	
Current	2,913 (40.6)	146 (37.9)	267 (34.8)		523 (5.1)	16 (4.5)	38 (4.7)	
Education, n (%)				<0.001				<0.001
Elementary	1,665 (23.2)	107 (27.8)	194 (25.3)		2,361 (23.2)	106 (29.9)	223 (27.7)	
Middle school	1,810 (25.2)	100 (26.0)	191 (24.9)		2,530 (24.8)	90 (25.4)	205 (25.5)	
High school	1,832 (25.5)	92 (23.9)	177 (23.1)		2,593 (25.5)	83 (23.4)	193 (24.0)	
College	1,829 (25.5)	80 (20.8)	200 (26.1)		2,627 (25.8)	74 (20.8)	176 (21.9)	
Income, n (%)				0.136				0.002
Low	913 (12.7)	81 (21.0)	189 (24.6)		2,245 (22.0)	156 (43.9)	456 (56.7)	
Middle low	684 (9.5)	54 (14.0)	150 (19.6)		966 (9.5)	52 (14.6)	118 (14.7)	
Middle high	2,544 (35.5)	117 (30.4)	231 (30.1)		3,445 (33.8)	96 (27.0)	156 (19.4)	
High	2,895 (40.3)	116 (30.1)	179 (23.3)		3,350 (32.9)	42 (11.8)	55 (6.8)	

Data were presented as mean ± standard error or number (%).

All variables were tested by ANCOVA (Analysis of covariance) or Chi-square test. ANCOVA was performed with age as covariates.

Significant differences were found between non-diabetes, undiagnosed diabetes, diabetes ($p<0.05$).^a p -value<0.05 vs. Non-diabetes, ^b p -value<0.05 vs. Diagnosed diabetes.

BMI= Body mass index, WC=Waist circumference, RHR=Resting heart rate, HbA1c=Hemoglobin A1c.

Table 2. Logistic regression analyses for related factors in undiagnosed diabetes in development set

	Number of case n (%)	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	Score assigned
RHR (Men/Women), bpm				
<60/<65	135 (3.0)	1		0
60-74/65-74	343 (4.0)	1.32 (1.07-1.61)	0.008	1
75-89/75-84	210 (5.0)	1.68 (1.35-2.10)	<0.001	1
≥90/≥85	52 (6.3)	2.14 (1.53-2.97)	<0.001	2
Age, year				
<40	72 (1.2)	1		0
40-59	319 (4.4)	3.90 (3.01-5.04)	<0.001	3
≥60	349 (7.3)	6.68 (5.17-8.64)	<0.001	6
WC (Men/Women), cm				
<84/<77	159 (1.8)	1		0
84-89/77-84	195 (3.9)	2.15 (1.74-2.66)	<0.001	2
≥90/≥85	386 (8.8)	5.14 (4.26-6.21)	<0.001	5

OR=Odds Ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval, RHR=Resting heart rate, WC=waist circumference

Table 3. Performance of the new and Korean undiagnosed diabetes screening method in the development and validation datasets

		Sex	Cut off point	High risk	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	PLR	NLR	Youden index	AUC (95%CI)
Development set	Lee*	T	5	53%	86%	49%	0.07	0.99	1.67	0.29	35	0.737 (0.721-0.753)
		M	5	51%	81%	50%	0.08	0.98	1.63	0.38	31	0.713 (0.689-0.736)
		W	5	54%	91%	47%	0.06	0.99	1.73	0.19	38	0.773 (0.752-0.794)
	Lee+RHR	T	7	36%	73%	65%	0.08	0.98	2.09	0.42	38	0.748 (0.732-0.763)
		M	7	47%	77%	55%	0.08	0.98	1.72	0.41	32	0.719 (0.696-0.742)
		W	7	40%	80%	62%	0.07	0.99	2.10	0.32	42	0.780 (0.760-0.800)
	Park	T	7	34%	70%	67%	0.08	0.98	2.14	0.45	37	0.747 (0.732-0.762)
		M	7	37%	67%	65%	0.09	0.97	1.92	0.51	32	0.710 (0.687-0.733)
		W	7	32%	73%	69%	0.08	0.99	2.36	0.39	42	0.778 (0.758-0.798)
Validation set	Lee	T	5	54%	86%	48%	0.07	0.99	1.65	0.30	34	0.737 (0.722-0.752)
		M	5	53%	80%	49%	0.08	0.98	1.56	0.41	29	0.703 (0.681-0.726)
		W	5	54%	92%	47%	0.06	0.99	1.74	0.18	39	0.783 (0.763-0.802)
	Lee+RHR	T	7	37%	74%	65%	0.09	0.98	2.09	0.41	39	0.750 (0.731-0.761)
		M	7	36%	66%	65%	0.10	0.97	1.91	0.52	31	0.711 (0.689-0.733)
		W	7	37%	82%	64%	0.08	0.99	2.30	0.28	46	0.785 (0.766-0.804)
	Park	T	7	35%	71%	67%	0.09	0.98	2.14	0.43	38	0.749 (0.734-0.763)
		M	7	38%	66%	64%	0.10	0.97	1.84	0.53	30	0.705 (0.683-0.727)
		W	7	33%	77%	69%	0.09	0.99	2.46	0.33	46	0.786 (0.767-0.805)

* Lee YH et al. 2012 (Ref 16). Cut off point: highest Youden index, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value, PLR: Positive likelihood ratio, NLR= Negative likelihood ratio, AUC: Area under the Curve, RHR: Resting heart rate, Korean undiagnosed diabetes screen score (Lee model): (35 years $\leq$ age $\leq$ 44 years)*2 + (age $\geq$ 45 years)*3 + (family history of diabetes)*1 + (hypertension)*1 + [men: (84 cm $\leq$ WC $\leq$ 89.9 cm), women: (77 cm $\leq$ WC $\leq$ 83.9 cm)]*2 + [men: (WC $\geq$ 90 cm), women: (WC $\geq$ 84 cm)]*3 + (current smoker)*1 + (1 $\leq$ drinks/day $\leq$ 4.9)*1 + (drinks/day $\geq$ 5)*2, Lee model + resting heart rate score: [men: (60 bpm $\leq$ RHR $\leq$ 74 bpm), women: (65 bpm $\leq$ RHR $\leq$ 74 bpm)]*1 + [men: (75 bpm $\leq$ RHR $\leq$ 89 bpm), women: (75 bpm $\leq$ RHR $\leq$ 84 bpm)]*1+[men: (RHR $\geq$ 90 bpm), women: (RHR $\geq$ 85 bpm)]*2, Park model: (40 years $\leq$ age $\leq$ 59 years)*4 + (age $\geq$ 60 years)*6 + [men: (60 bpm $\leq$ RHR $\leq$ 74bpm), women: (65 bpm $\leq$ RHR $\leq$ 74 bpm)]*1 + [men: (75 bpm $\leq$ RHR $\leq$ 89 bpm), women: (75 bpm $\leq$ RHR $\leq$ 84 bpm)]*1+[men: (RHR $\geq$ 90 bpm), women: (RHR $\geq$ 85 bpm)]*2 + [men: (84 cm $\leq$ WC $\leq$ 89.9 cm), women: (77 cm $\leq$ WC $\leq$ 84 cm)]*2 + [men: (WC $\geq$ 90 cm), women: (WC $\geq$ 85 cm)]*5

Figure 1. Flowchart for study sample