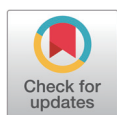


Clinical factors associated with canine subclinical myxomatous mitral valve disease stage progression in South Korea

Isaac Yang, Kyung-Duk Min*

College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 28644, Korea



Received: Aug 23, 2024
Revised: Sep 11, 2024
Accepted: Sep 11, 2024

*Corresponding author

Kyung-Duk Min
College of Veterinary Medicine,
Chungbuk National University,
Cheongju 28644, Korea
Tel: +82-43-261-3893
E-mail: kadmin11@hotmail.com

Copyright © 2024 Research Institute of Veterinary Medicine, Chungbuk National University. 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.

ORCID

Isaac Yang
<https://orcid.org/0009-0007-4395-3871>
Kyung-Duk Min
<https://orcid.org/0000-0002-1000-2187>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgements

This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2022. In addition, this work was carried out with the support of "Cooperative Research Program for Agriculture Science and Technology Development (Project No. RS-2023-00232301)." Rural Development Administration, Republic of Korea.

Ethics Approval

Not applicable.

Abstract

Myxomatous mitral valve disease (MMVD) in dogs is a heart disease that is characterized by histopathologic changes in cardiomyocytes, which ultimately result in valve degeneration and blood regurgitation due to structural changes in the heart valves. A number of studies have been conducted with the objective of identifying prognostic factors that may influence the prognosis of dogs with MMVD. Nevertheless, there is a paucity of research examining the factors that predict MMVD stage progression as defined by the American College of Veterinary Internal Medicine. The objective of this study was to examine whether there are factors associated with stage progression within one year of diagnosis in dogs diagnosed with subclinical MMVD (stage B1 or B2) using physical examination findings, clinicopathologic biomarkers, and echocardiographic markers. This is a retrospective study of veterinary practice performed at Chungbuk National University Animal Hospital. The electronic medical record of the hospital was searched to obtain clinical records of canine patients diagnosed with subclinical MMVD over an 11-year period. For each patient cohort, a logistic regression analysis was conducted. The variables were initially selected using the backward elimination method, and the optimal logistic regression model was determined by removing the independent variables with the largest variance inflation factor. Among the independent variables examined in this study, heart murmur intensity was identified as a statistically significant predictor of stage progression within one year for subclinical MMVD, a finding that aligns with those of previous studies. No other independent variables were found to be significantly associated with subclinical MMVD stage progression. This is the inaugural exploratory study to concentrate on blood test results, a relatively straightforward and quantifiable test result that can be readily obtained in primary care veterinary clinics, among the factors that may be associated with the progression of subclinical MMVD stages.

Keywords: heart valve diseases; dogs; prognosis; retrospective studies; hospitals, animal

INTRODUCTION

개의 점액종성 승모판막 질환(myxomatous mitral valve disease, MMVD)은 심근 세포의 구성 요소 및 심장판막에서 힘줄 끈(chordae tendineae), 꼭지근(papillary muscle) 등을 구성하는 세포 사이 기질의 조직병리학적 변화에 따른 판막 변성, 그리고 심장 판막의 구조 변화에 따른 혈액 역류를 특징으로 하는 심장 질환이다[1, 2]. 개에서 MMVD가 진행되면 심부전(heart failure)이 발

생하고 호흡곤란, 실신, 청색증, 사망에 이를 수 있다. 또한 고혈압, 폐부종, 부정맥과 같은 다른 임상증상도 동반할 수 있다[3].

MMVD는 소형견종에서 가장 흔한 심장 질환으로, 북미의 동물병원에서 보고된 심장질환 가운데 약 75%를 차지하며, 영국의 일차 병원을 대상으로 한 연구에서 유병률 추정치는 0.35%로 나타났다[4, 5]. 카발리에 킹 찰스 스페니얼(Cavalier King Charles Spaniel), 미니어 처 푸들(Miniature Poodle), 미니어처 슈нау저(Miniature Schnauzer), 치와와(Chihuahua), 포메라니안(Pomeranian) 등의 특정 개 품종은 MMVD 유병률이 높은 것으로 보고되어 있다[6].

개에서 MMVD의 유병률은 나이에 따라 증가하여, 13년령에 이른 개의 85%에서 판막 변성의 증거가 발견된다[7]. 그러나 어떤 개에게 심장 판막 변성이 존재한다고 해서 반드시 심장 기능 장애로 인한 임상적 징후(심부전)가 나타나는 것은 아니다. 2009년에 ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine)의 심장학 전문의 컨센서스 패널(Specialty of Cardiology consensus panel)은 심장의 형태학적 변화와 임상적 징후의 심각성을 구분하는 MMVD의 병기(stage) 구분 기준과 각 병기의 단계에서 적절한 진단 및 치료에 대한 가이드라인을 발표했으며, 해당 가이드라인은 2017년에 업데이트된 바 있다[1, 8].

MMVD가 있는 개에서 예후에 영향을 줄 수 있는 변수들을 탐색하는 연구가 다수 수행되었다. 예를 들어, MMVD가 있는 개의 심장초음파 검사 결과로부터 LVIDD: Ao(left ventricular internal dimension in diastole indexed to aortic diameter), LA/Ao(left atrium to aorta ratio) 등이 심장질환으로 인한 사망의 예측 인자로 나타났다[9, 10]. 또한 MMVD 환자의 내원시 호흡곤란 및 폐부종의 여부, 척추 심장 점수(vertebral heart score, VHS)는 MMVD 환자의 생존 기간과 유의한 관련이 있는 것으로 나타났다[11, 12]. 그러나 ACVIM 병기의 각 단계에서 다음 병기로의 진행을 예측하는 인자에 대한 연구는 거의 없다[13, 14].

본 연구의 목표는 준임상형 MMVD(ACVIM stage B1 또는 B2 MMVD)가 진단된 개에서 진단 시점에 기록된 신체 검사 결과, 임상병리학적 바이오마커, 심장초음파 평가지표들을 독립변수로 하여 진단 시점으로부터 특정 기간(1년) 이내의 병기 진행여부를 예측변수로 하는 로지스틱 회귀 모델을 구축하고, 병기 진행과 관련된 인자가 있는지 탐색적으로 검토하는 것이다.

MATERIALS AND METHODS

대한민국 충청북도 청주시에 소재한 충북대학교 동물병원에서 수행된 수의학적 진료의 후향적 연구이다. 2012년 8월부터 2023년 8월까지 충북대학교 동물병원의 전자 의무 기록(electronic medical record, EMR)을 검색하여, ACVIM MMVD 가이드라인에 따라 진료수 의사로부터 MMVD 진단을 받은 개 환자의 임상 기록을 획득하였다. 획득한 임상 기록은 비식별화된 환자의 고유번호, MMVD stage 및 진단시점(stage별로 구분됨), 신체 검사 결과(heart murmur grade 등), 혈구검사 결과 및 혈청화학적 프로파일(albumin 등), 요 검사결과(urine specific gravity 등), 심장 크기 평가를 위한 일부 방사선학적 검사지표(vertebral heart scale 등) 및 심장초음파 검사지표(left atrium to aorta ratio 등)를 포함한다.

분석 대상 환자 및 검사 데이터의 포함 기준은 다음과 같다. 최초의 MMVD 진단 시점에 ACVIM stage가 B1 또는 B2였던 환자만 study population에 포함한다. 모든 검사 결과는 환자별로 최초의 MMVD 진단 시점 당일에 획득된 데이터만 포함한다. 진단 시점 당일에 동일한 검사가 여러 번 수행되었을 경우, 검사 결과들의 평균값을 검사 결과로 간주한다. 최초

의 MMVD 진단 시점 이후의 임상기록을 검토해, 최초 진단 당시 MMVD 병기 이후 병기인 MMVD 진단이 다시 내려진 경우 이를 MMVD 병기의 진행(stage progression)으로 정의한다. 병기가 진행되는 데 소요된 기간은 최초 진단 이후 해당 병기 이후 병기로의 진행이 진단된 날짜들 중 가장 가까운 시점과 최초 진단 시점의 차이(일자수)로 정의한다. Study population의 기술적 통계는 Table 1에 제시되어 있으며, 독립변수로서 고려된 모든 임상 기록의 종류와 기술적 통계는 Supplementary Table S1에 제시되어 있다.

최초 진단 당시의 stage별로 환자군을 그룹화하여, 같은 stage 그룹 내에서 검사 결과의 결측치 비율이 30% 이상인 독립변수는 제거하였다. 다른 결측치는 같은 독립변수 내에서의 중간값으로 보간하였다. 각 환자군에 대해 1년 이하의 기간 이내에 병기가 진행되었는지 여부를 예측변수로 생성하여 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 단계적 모형선택 방법인 후진소거법(backward elimination method)을 이용하여 1차적으로 변수를 선택하고, 이때 변수 선택은 아카이케 정보기준(Akaike information criterion, AIC)을 사용하였다. 환자군별 후진소거법의 결과와 AIC는 Table 2에 제시되어 있다.

후진소거법에 의해 선택된 모든 독립변수의 분산팽창요인(variance inflation factor, VIF)이 7 미만일 때까지 VIF가 가장 큰 독립변수를 하나씩 제거하여 최적의 로지스틱 회귀모형을 결정하였다. 데이터 획득과 처리에는 상용 문서 소프트웨어(MS excel)가 사용되었으며, 통계 분석에는 R studio(version 2023.12.1+402), R(version 4.3.2), dplyr(version 1.1.4) 패키지가 사용되었다.

RESULTS

ACVIM MMVD stage B1 환자군의 로지스틱 회귀모형에서 오즈비가 유의하게 나타난 변수는 segmented neutrophil count(OR = 1.13, CI = [1.01, 1.26]) 및 heart murmur(OR =

Table 1. Descriptive statistics of the study population

ACVIM MMVD stage	Number of patients (%)	MMVD stage progression	Number of patients by stage progression (%)	Average time to stage progression (S.D.) ¹⁾
B1	166 (45.36)	Not progressed	146 (87.95)	
		Progressed	20 (12.05)	530.19 days (569.76)
B2	200 (54.64)	Not progressed	183 (91.50)	
		Progressed	17 (8.50)	407.37 days (268.07)

¹⁾ Average time to stage progression is considered to be the closest of the dates that stage progression was diagnosed to the date of the initial diagnosis.

ACVIM, American College of Veterinary Internal Medicine; MMVD, myxomatous mitral valve disease.

Table 2. Results of the backward elimination

ACVIM MMVD stage	Variables selected as a result of backward elimination	AIC as a result of backward elimination
B1	Seg_no, RBC, Hct, Hemoglobin, MCV, MCHC, platelet, PCT, RDW, albumin, ALP, creatinine, heart murmur, MR flow	121.34
B2	WBC, Mono_per, Lympho_per, Seg_per, Eosinophil_per, Mono_no, Lympho_no, Seg_no, Eosinophil_no, RBC, hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, RDW, total protein, albumin, creatinine, K, heart murmur, LA/Ao, LVIDDN	98.12

ACVIM, American College of Veterinary Internal Medicine; MMVD, myxomatous mitral valve disease; AIC, Akaike information criterion; Seg_no, segmented neutrophil count; RBC, red blood cells; Hct, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PCT, plateletcrit; RDW, red blood cell distribution width; ALP, alkaline phosphatase; MR flow, mitral regurgitation flow; WBC, white blood cells; Mono_per, monocyte percentage; Lympho_per, lymphocyte percentage; Seg_per, segmented neutrophil percentage; Eosinophil_per, eosinophil percentage; Mono_no, monocyte count; Lympho_no, lymphocyte count; Eosinophil_no, eosinophil count; MCH, mean corpuscular hemoglobin; K, potassium; LA/Ao, left atrium to aorta ratio; LVIDDN, left ventricular end-diastolic internal diameter normalized for body weight.

2.42, CI = [1.27, 5.04])였으며 stage B2 환자군에서 오즈비가 유의하게 나타난 변수는 total protein(OR = 0.19, CI = [0.04, 0.85]) 및 heart murmur(OR = 4.72, CI = [1.60, 16.96])이다. 즉 ACVIM MMVD stage B1 환자군의 경우 전혈구검사상 호중구 수치와 심잡음 grade가 높을수록 진단일로부터 1년 이내에 병기가 진행될 가능성이 높으며, B2 환자군의 경우 혈액화학검사상 혈청 총단백수치가 낮을수록, 심잡음 grade가 높을수록 진단일로부터 1년 이내에 병기가 진행될 가능성이 높다. 결정된 로지스틱 회귀모형의 모든 독립변수별 오즈비는 환자군별로 Tables 3 and 4에 제시되어 있다.

Table 3. Odds ratios of MMVD stage B1 study population by independent variables in logistic regression models

Independent variable	Odds ratio (OR)	95% confidence interval (CI) of the OR	p-value
Seg_no	1.13	[1.01, 1.26]	0.032
RBC	1.63	[0.81, 3.47]	0.184
MCV	1.12	[0.94, 1.38]	0.281
MCHC	1.16	[0.68, 1.89]	0.575
Platelet	1	[1.00, 1.00]	0.993
RDW	0.99	[0.82, 1.14]	0.851
Albumin	3.23	[0.79, 14.57]	0.112
ALP	1	[1.00, 1.00]	0.093
Creatinine	0.41	[0.06, 1.03]	0.306
Heart murmur	2.42	[1.27, 5.04]	0.011
MR flow	0.78	[0.49, 1.33]	0.307

MMVD, myxomatous mitral valve disease; Seg_no, segmented neutrophil count; RBC, red blood cells; MCV, mean corpuscular volume; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red blood cell distribution width; ALP, alkaline phosphatase; MR flow, mitral regurgitation flow.

Table 4. Odds ratios of MMVD stage B2 study population by independent variables in logistic regression models

Independent variable	Odds ratio (OR)	95% confidence interval (CI) of the OR	p-value
Mono_per	0.8	[0.51, 1.20]	0.341
Eosinophil_per	0.76	[0.48, 1.05]	0.178
Lympho_no	1.01	[0.50, 1.64]	0.983
Seg_no	1	[0.81, 1.19]	0.991
Hemoglobin	1.24	[0.79, 2.09]	0.405
MCV	0.87	[0.68, 1.03]	0.179
MCHC	0.56	[0.26, 0.87]	0.12
RDW	0.87	[0.56, 1.12]	0.447
Total protein	0.19	[0.04, 0.85]	0.04
Albumin	2.73	[0.35, 23.2]	0.342
Creatinine	0.29	[0.02, 1.68]	0.277
K	1.75	[1.03, 5.99]	0.311
Heart murmur	4.72	[1.6, 16.96]	0.01
LA/Ao	4.87	[0.97, 27.54]	0.06
LVIDDN	0.3	[0.05, 1.18]	0.135

MMVD, myxomatous mitral valve disease; Mono_per, monocyte percentage; Eosinophil_per, eosinophil percentage; Lympho_no, lymphocyte count; Seg_no, segmented neutrophil count; MCV, mean corpuscular volume; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red blood cell distribution width; K, potassium; LA/Ao, left atrium to aorta ratio; LVIDDN, left ventricular end-diastolic internal diameter normalized for body weight.

DISCUSSION

영국의 일차 동물병원을 대상으로 개 MMVD의 병기 진행과 관련된 인자들을 연구한 Mattin 등의 선행연구[13]에서 다루어진 독립변수들은 주로 임상 징후(심박수, 기침 등) 및 피모 벤단 처방 여부 등으로 본 연구에서 다루어진 독립변수들과 차이가 있으나, 공통적으로 연구된 요인인 심잡음 강도는 두 연구에서 모두 병기의 진행과 통계적으로 유의한 관련이 있는 것으로 나타났다. 같은 선행 연구에서 병기의 진행과 관련이 있는 것으로 나타난 NT proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide)는 본 연구에서 초기에 고려된 변수였으나 결측치 기준을 충족시키지 못해 분석대상에 포함되지 않았다.

Mattin 등의 선행연구에서 고려되지 않은 변수 가운데 본 연구에서는 ACVIM MMVD stage B1 환자군에서 분엽호중구 수치(segmented neutrophil count)의 증가, B2 환자군에서 혈청 총단백수치(total protein)의 감소가 각각 유일하게 병기의 진행과 통계적으로 유의한 관련이 있는 것으로 나타났다. 분엽호중구 수치의 증가와 총단백수치의 감소는 각각 전신 염증 반응 또는 간기능 장애, 신증후군 등과 관련이 있지만, 개와 인간의 MMVD 병리학에 관한 연구에서 염증이 판막 변성의 원인일 가능성은 낮은 것으로 검토되었고[15], 본 연구에서 고려된 변수 가운데 전신 염증의 직접적인 지표인 CRP(C-reactive protein)나 간 및 신장 기능과 관련된 지표인 alanine aminotransferase(ALT), creatinine 등은 모두 1년 이내 병기 진행여부와 통계적으로 유의한 관계가 나타나지 않았으므로 결과에 대한 해석에 주의가 필요하다.

이탈리아의 대학 동물병원을 대상으로 개 MMVD의 병기 진행 또는 사망과 관련된 예후 인자들을 연구한 Borgarelli 등의 선행연구[14]에서 다루어진 요인들은 주로 임상 징후(기침, 실신 등) 및 심초음파 변수들이다. Borgarelli 등의 선행연구에서는 심잡음의 강도가 아닌 유무를 다루었다는 차이는 있으나, 본 연구와 마찬가지로 심잡음의 유무가 통계적으로 유의한 예후 인자로 나타났다. 반면 선행연구에서 다룬 심장초음파 변수 가운데 LA/AO 및 E-max(본 연구에서 MV Peak E Vel[mitral valve peak e-wave velocity]와 같음)는 본 연구와는 달리 유의한 예후 인자로 나타났다. 본 연구에서는 심장초음파 변수들 가운데 1년 이내 병기의 진행과 관련된 인자는 없는 것으로 나타났다. 이러한 차이는 두 연구 사이에서 회귀 모델을 구성할 때 예측변수를 설정하는 기준이 달랐기 때문일 수 있다.

결론적으로 본 연구에서 검토된 독립변수들 가운데, 심잡음의 강도가 준임상형 ACVIM MMVD의 1년 이내 병기 진행에 있어 통계적으로 유의한 예측변수라는 것이 선행 연구들과의 합치된 결과로 나타났다. 병기 진행과 관련이 있을 가능성이 있는 다른 독립변수 가운데 분엽호중구 수치와 혈청 총단백수치, LA/AO와 MV Peak E vel의 경우, study population 사이의 비일관적 결과나 선행 연구와의 연구 설계 디자인 차이 등으로 인해 명확한 결론을 내리기 위해서는 추가적인 연구가 요구된다.

본 연구는 데이터 수집이 가능한 환자 수의 한계로 인해 비교적 작은 크기의 데이터셋을 대상으로 연구가 수행되었으며, MMVD 이외에도 존재할 수 있는 기저 질환에 대한 정보를 고려할 수 없었고, 후향적 연구의 특성상 검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 다양한 조건(예를 들어, pimobendan과 같이 임상병리학적 검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 약물을 최근에 투여했는지 여부)을 모두 확인하고 제어할 수 없었다는 한계점이 있다. 선행 연구와의 불일치 가운데 일부는 이러한 한계점으로 설명될 수 있으며, 개에서 MMVD 병기 진행의 예측 인자로 활용될 수 있는 검사 결과가 있는지 엄밀하게 탐색하기 위해서는 더 풍부한 데이터셋과 정교한 실험 디자인이 필요할 것으로 보인다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 ACVIM MMVD stage상 병기의 진행과 관련되었을 가능성이 있는 인자들 가운데 일선 동물병원에서 비교적 쉽고 정량적으로 획득할 수 있는 검사 결과인 혈액 검사(전혈구 검사, 혈액화학 검사, 전해질 검사) 결과를 중심으로 한 최초의 탐색적 연구라는 의의를 가진다.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary materials are only available online from: <https://doi.org/10.12729/jbtr.2024.25.3.161>.

REFERENCES

1. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019;33:1127-1140.
2. Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol* 2012;14:103-126.
3. Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2019.
4. Detweiler DK, Patterson DF. The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Ann N Y Acad Sci* 1965;127:481-516.
5. Mattin MJ, Boswood A, Church DB, López-Alvarez J, McGreevy PD, O'Neill DG, Thomson PC, Brodbelt DC. Prevalence of and risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *J Vet Intern Med* 2015;29:847-854.
6. O'Brien MJ, Beijerink NJ, Wade CM. Genetics of canine myxomatous mitral valve disease. *Anim Genet* 2021;52:409-421.
7. Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med* 1977;21:75-106.
8. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med* 2009;23:1142-1150.
9. Sargent J, Muzzi R, Mukherjee R, Somaratne S, Schranz K, Stephenson H, Connolly D, Brodbelt D, Fuentes VL. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2015;17:1-12.
10. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, Rosa GL, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med* 2008;22:120-128.
11. Kim HT, Han SM, Song WJ, Kim B, Choi M, Yoon J, Youn HY. Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: survival and prognostic variables. *J Vet Sci* 2017;18:369-376.

12. Bagardi M, Locatelli C, Zanaboni A, Galizzi A, Malchiodi D, Brambilla PG. Multiple retrospective analysis of survival and evaluation of cardiac death predictors in a population of dogs affected by degenerative mitral valve disease in ACVIM class C treated with different therapeutic protocols. *Pol J Vet Sci* 2021;24:109-118.
13. Mattin MJ, Brodbelt DC, Church DB, Boswood A. Factors associated with disease progression in dogs with presumed preclinical degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *J Vet Intern Med* 2019;33:445-454.
14. Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, Savarino P, La Rosa G, Tarducci A, Haggstrom J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med* 2012;26:69-75.
15. Aupperle H, Disatian S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *J Vet Cardiol* 2012;14:59-71.