

비타민D의 보충요법

이 재 혁 | 서남대학교 의과대학 명지병원 내분비내과

Pharmacologic supplementation of vitamin D

Jae Hyuk Lee, MD

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Seonam University College of Medicine, Goyang, Korea

Vitamin D deficiency is common among Koreans and worldwide, leading both physicians and patients to become interested in whether vitamin D supplementation is needed. However, current levels of supplementation with vitamin D are insufficient, especially among aging Koreans. The musculoskeletal effects of vitamin D supplementation have been established, and its extraskeletal effects also have drawn particular interest. Nonetheless, more studies are needed to assess its extraskeletal effects with regard to cardiovascular disease, cancer, and diabetes, as well as its adverse effects. Serum 25-hydroxyvitamin D levels greater than 20 ng/mL are generally appropriate for preventing osteoporosis, while serum 25-hydroxyvitamin D levels greater than 30 ng/mL are probably helpful for the management of osteoporosis and the prevention of fractures and falls. The recommended dietary vitamin D intake is at least 800 IU per day, which appears to reduce the risk of fractures.

Key Words: Vitamin D; Osteoporosis; Fracture; Mortality; Cardiovascular diseases

서론

최근 들어 비타민D에 대한 관심이 커지고 있는데, 이러한 관심은 우리나라뿐만 아니라 전 세계적으로 비타민D의 측정 이 보편화되어 비타민D 상태를 정확히 측정할 수 있게 되면서 비타민D가 부족하다는 많은 연구가 발표되었기 때문이다. 비타민D는 무기질 및 골 대사에 중요한 역할을 하며, 이의 결핍이 구루병, 골연화증 및 골다공증 등 대사성 골질환의 발생과 밀접한 관련이 있다는 것이 알려지게 되었다. 최근의 연구들에서는 비타민D의 다양한 기능, 즉 세포의 증식

과 분화, 근육 및 면역체계에서의 역할 등이 관심의 대상이 되고 있으며, 비타민D 결핍 또는 부족이 심혈관계질환, 당뇨병, 암, 감염성질환, 자가면역질환 등과 관련이 있음이 보고 되고 있다(Figure 1) [1].

최근 들어 비타민D의 상태가 정상 이하인 상태, 즉 비타민 D 부족 상태라는 것이 있고, 이런 경우 명백한 증상이 나타나지는 않지만 여러가지 문제를 일으킬 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 하지만 현대에 들어 많은 사람들이 도시에서 생활하고 대부분의 시간을 실내에서 보내면서 피부의 비타민D 합성을 위한 충분한 햇빛을 쬌지 못하고 있다. 따라서 비타민D 부족은 현대사회의 중요한 건강문제로 대두되었다.

Received: March 10, 2017 Accepted: March 21, 2017

Corresponding author: Jae Hyuk Lee

E-mail: jaehyug93@naver.com

© Korean Medical Association

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.

비타민D 역학

적정 비타민D 농도와 관련하여 발표된 여러 연구에서 비타민D 농도가 증가함에 따라 골밀도가 증가하고 낙상이 감

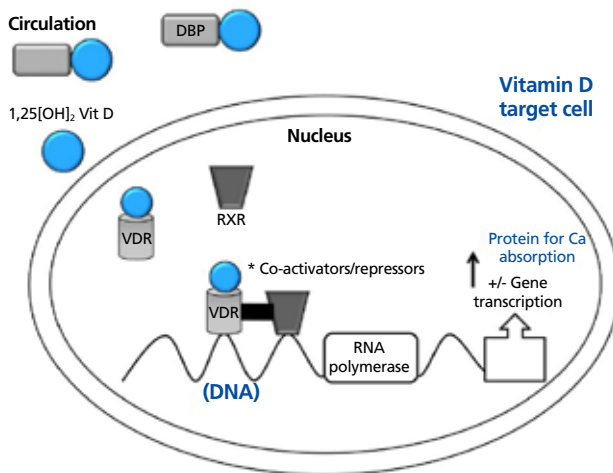


Figure 1. Cell signaling and the regulation of protein expression by vitamin D. Active vitamin D ($1,25[\text{OH}]_2 \text{ Vit D}$), which is synthesized by kidney cells and secreted into the blood vessels, combines with vitamin D-binding protein (DBP) in the blood, and then move into the cells which are the target cells of vitamin D. Within the cytosol, vitamin D receptor protein (VDR) can recognize this vitamin D-DBP complex and once vitamin D-DBP complex is detached, then vitamin D combines at this time with VDR to get into the nucleus. Within the nucleus, vitamin D-VDR-retinoid X receptor (RXR) complex combines with a particular vitamin D-dependent DNA elements and regulates the vitamin D-dependent gene expression (transcription). Reproduced from Shin MY, et al. J Nutr Health 2016;49:1-7, according to the Creative Commons license [1].

소하는 것으로 보고된 바 있다. 미국의 국민건강영양조사인 National Health and Nutrition Examination Survey 자료의 분석에서는 1988-1994년에 비해서 2001-2004년의 혈청 25-hydroxyvitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$)가 감소한 것이 보고되었다. 또한 혈청 $25(\text{OH})\text{D}$ 의 농도가 10 ng/mL 미만인 비타민D 결핍의 유병률은 2%에서 6%로 증가하였으며, 30 ng/mL 이상인 경우는 45%에서 23%로 감소하였다[2].

우리나라의 비타민D 부족 역시 매우 흔한 것으로 나타났다. 우리나라 국민건강영양조사 자료를 바탕으로 비타민D 농도와 골밀도를 분석한 연구에서는 $25(\text{OH})\text{D}$ 농도 20-30 ng/mL 이상을 적정 비타민D 농도로 보고하고 있다[3]. 다만, 골다공증을 치료하거나 골절 예방을 위해서는 $25(\text{OH})\text{D}$ 농도를 30 ng/mL 이상으로 유지시키는 것이 바람직할 것으로 보인다. 2008년 국민건강영양조사 자료를 바탕으로 한 연구결과에서 평균 혈청 $25(\text{OH})\text{D}$ 농도는 남성에서 21.2 ± 7.5 ng/mL, 여성에서 18.2 ± 7.1 ng/mL였다. 남성의 47.3%, 여성의 64.5%에서 $25(\text{OH})\text{D}$ 농도가 20 ng/mL 미만으로 부족하였으며, $25(\text{OH})\text{D}$ 농도가 30 ng/mL 이상으로 충분한 경우는 남성의 13.2%, 여성의 6.7% 밖에 되지 않았다. 또한

혈청 $25(\text{OH})\text{D}$ 농도는 20대에 가장 낮은 수치를 보였으며, 20대부터 증가하여 60대에 가장 높았고 이후 다시 감소하는 양상을 보였다. 비타민D 부족의 위험인자로는 20-40대의 젊은 나이, 봄과 겨울의 계절적 요인, 도시 거주, 실내에서 일하는 직업 등으로 나타났다[4].

비타민D의 보충

비타민D 부족에 대한 많은 연구가 있는 반면에 비타민D 보충요법의 효과 여부에 대한 연구는 일관성이 없고, 비타민D 종류와 용량, 칼슘과 동반투여 여부에 따라 다양한 결과가 보고되고 있다. 비타민D를 충분히 얻기 위한 방법으로 햇빛 쬐기, 음식을 통한 섭취, 비타민D 보충제 복용 등이 있다. 햇빛의 경우 여름철에 전신에 10-15분 정도 햇빛을 쬐면 비타민D 15,000-20,000 IU가 합성되는 것으로 알려져 있으며, 얼굴, 손, 팔 등 신체의 일부만 노출한 경우에도 1000 IU 정도는 생성되는 것으로 알려져 있다. 하지만, 여름 이외의 계절의 경우 햇빛이 약해 피부의 비타민D 합성이 어려울 수 있으며, 특히 피부색이 어둡거나 노인의 경우 피부에서의 비타민D 합성은 더욱 어렵다. 비타민D를 함유한 음식으로 생선, 육류, 버섯, 계란 등이 알려져 있으나 많은 양이 포함되어 있지 않다. 서양의 경우 유제품, 주스, 시리얼 등 서양인이 즐겨 먹는 음식에 비타민D를 강화시키고 있으나 우리나라의 경우 비타민D 강화 음식 섭취가 적어서 음식을 통한 비타민D 보충은 어려운 실정이다. 하지만, 비타민과 호르몬의 특성을 동시에 가지고 있는 비타민D가 뼈 건강을 촉진시키는 작용 이외에, 근래에 와서는 만성질환을 예방할 수 있는 다양한 생리적 기능이 있다는 연구결과들이 많이 보고되고 있다 (Figure 2) [1].

비타민D의 근골격계 효과

골밀도에 대한 비타민D의 영향은 비타민D 단독투여는 위약과 차이가 없으며[5], 칼슘을 같이 투여한 경우 효과적이다[6].

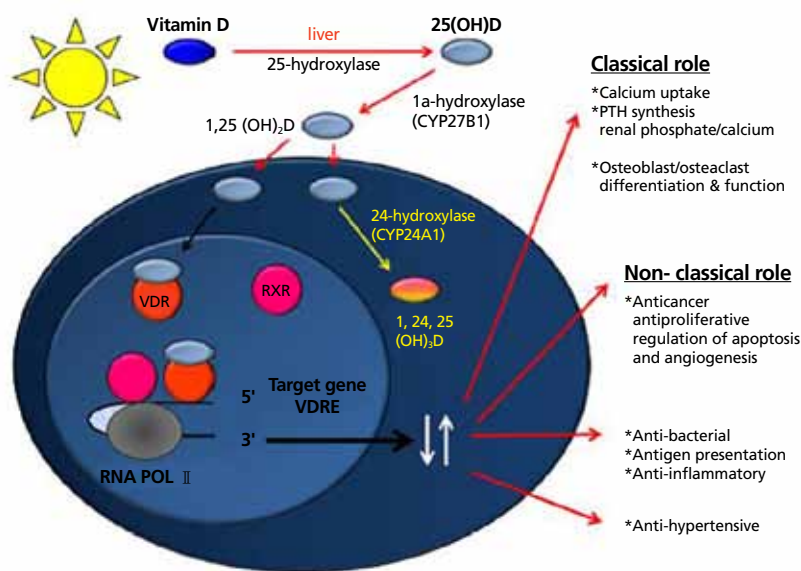


Figure 2. The nutrient and hormone-like roles of vitamin D. Traditionally, vitamin D is well known as the nutrient which promotes bone health by stimulating Ca absorption by upregulating the protein expression and synthesis for Ca absorption and osteoblast differentiation etc. (as nutrient). In these days, numerous studies show that vitamin D is also having various functions of anticancer through up-regulating the proteins for preventing cancer cell proliferation, anti-cardiovascular and anti-diabetic function, which are not considered only as the nutrient but cell signaling molecule (hormone-like nutrient). 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; VDR, vitamin D receptor protein; RXR, retinoid X receptor; RNA POL II, RNA polymerase II; VDRE, vitamin D response element. Reproduced from Shin MY, et al. J Nutr Health 2016;49:1-7, according to the Creative Commons license [1].

골밀도 증가의 효과는 비활성형보다 활성형이 효과적이었다 [7]. 비타민D와 골절위험 감소는 일일 700 IU 이상 비타민 D 보충으로 혈청농도가 충분히 올라갈 경우 골절감소 효과가 유의하게 나타났다[6,8,9]. 골절예방을 위해서는 비타민 D를 칼슘과 함께 투여해야 하는 것으로 보인다[6,9]. 2014 National Osteoporosis Foundation에서는 50세 이상의 성인에서는 하루 800–1,000 IU의 비타민D를 칼슘과 함께 섭취할 것을 권유하고 있으며, 비타민D 결핍의 위험이 높은 노인의 경우 혈청농도를 측정하여 30 ng/mL 이상을 유지할 수 있도록 비타민D를 보충할 것을 권유하고 있다[10]. 일반 성인에서 하루 4,000 IU의 비타민D 보충을 넘기지 않도록 권고하고 있다. 대한골대사학회의 2015 골다공증 진단 및 치료지침에 의하면 골절 및 낙상을 예방하기 위해서 비타민 D 단독투여는 효과가 없으며, 칼슘과 비타민D를 같이 투여한 경우 효과적이다[11]. 50세 이상의 인구에서 골절예방을 위해서는 1일 1,200 mg의 칼슘과 일일 800 IU의 비타민D를 권장하였다[12]. 하지만 아직 한국인에서 골절예방을 위한 적절한 비타민D 권장량을 연구한 결과가 없는 상태이다.

기저 25(OH)D의 농도가 25 ng/mL 이하로 낮았던 대상자들에게는 비타민D 보충이 둔부근력의 유의한 호전을 보였다 [13]. 비타민D를 하루 700–1,000 IU 보충하면 낙상의 위험이 19% 감소하였고, 혈청 25(OH)D 농도를 24 ng/mL 이상으로 유지한 경우는 낙상위험도가 17% 감소함을 확인하였다[8]. 하지만 낙상예방을 위한 비타민D 복용의 내용을 담은 국내지침은 아직 개발되어 있지 않다.

비타민D의 비근골격근계 효과

비타민D의 심혈관질환 관련성에서 관심을 끄는 주제는 칼슘과 심혈관질환과의 관련성이다. 칼슘 단독 혹은 비타민D와 같이 투여한 Women's Health

Initiative 연구를 포함하여 3편의 무작위임상시험연구를 분석하였을 때 심혈관질환 특히 심근경색의 발생위험이 증가하였다[14]. 또한 비타민D 보충이 일반적으로는 의미 있는 혈압감소 효과를 보여주지 못했으며[15], 저밀도콜레스테롤을 3.23 mg/dL을 낮추었지만 중성지방과 고밀도콜레스테롤에는 영향을 미치지 않았다[16]. 항염증 효과와 내피세포 기능개선에 대해서도 비타민D 보충이 효과를 입증하지 못한 것으로 볼 때[17], 현재까지의 결과로는 비타민D의 보충이 심혈관질환 예방에 도움을 준다는 근거는 매우 미약하다고 할 수 있다.

비타민D는 세포성장을 조절하는 호르몬의 역할을 하기 때문에 암 예방효과에 대한 가능성이 제기되고 있다. 관찰연구들을 분석한 메타분석 결과, 비타민D 섭취가 높아지고 혈중 25(OH)D 농도가 상승하면 대장암 위험이 줄어들었다[18]. 하지만 이후 연구들에서 칼슘과 비타민D를 보충하였을 때 대장암과 유방암의 발생 위험을 줄이지 못하였다[19,20]. 따라서 암 예방을 위해 비타민D 복용을 권유하기는 어렵다고 할 수 있다.

췌장의 베타세포에는 비타민D에 대한 수용체가 있고, 여러 실험, 역학 연구에서 비타민D 결핍은 인슐린 분비 감소와 인슐린 민감도 악화 및 제2형 당뇨병에 영향을 미친다. 동물 실험에서 비타민D는 췌장에서 인슐린 분비를 증가시키고, 비타민D 결핍 시 체지방량이 증가하여 인슐린 저항성이 악화되고, 역학연구들에서 대사증후군의 발생이 늘어나는 경향도 보였다[21]. Nurses Health Study 및 메타분석에서 비타민D와 칼슘을 보충하였을 때 제2형 당뇨병 발생 위험이 감소하였다[22]. 하지만 당뇨병 발생 위험을 살펴본 무작위임상시험연구에 대한 메타분석 결과는 일관적인 결과를 보여주지 못했다[23]. 따라서 현재까지의 근거로 비타민D가 당뇨병 예방에 어떠한 영향을 미칠지에 대해서 명백한 근거는 없다고 할 수 있다. 따라서 당뇨 환자에게 비타민D를 보충할지 여부를 결정하기에 근거가 부족하다고 할 수 있다[24].

염증성 장질환[25], 다발성 경화증[26], 천식, 습진 등에 대한 비타민D 효과를 다양한 연구에서 입증하지 못했다. 역사적으로도 항결핵제가 개발되기 전 결핵 감염 시 햇볕을 쬐으면 결핵이 호전되는 것으로 알려져 왔다. 활동성 결핵 환자에서 건강대조군보다 혈중 비타민D 농도가 낮은 것으로 관찰되지만[27], 결핵과 감기에 대한 비타민D의 효과는 입증되지 못했다[28,29].

비타민D의 약물적 보충

우리나라 남성의 경우 하루 160 IU, 여성의 경우 104 IU 정도만을 음식으로 보충하고 있는 것으로 보고되었다. 따라서 비타민D 보충제 사용이 가장 현실적이고 쉬운 방법이 될 수 있다. 우리나라의 대한골다공증학회, 대한골대사학회에서는 하루 800 IU의 비타민D 섭취를 권고하고 있다. 비타민D 보충의 가장 좋은 방법은 매일 800 IU의 비타민D를 경구로 보충하는 것이다. 다만, 흡수장애가 있는 경우, 경구섭취가 어려운 경우, 약제 순응도가 낮은 경우 등에서는 비타민D 주사제를 고려해 볼 수 있다[11]. 비타민D 주사제 200,000 IU의 경우 근육주사 후 약 8주 경에 25(OH)D 농도를 최대 20 ng/mL 증가시키는 것으로 알려져 있다. 다만, 외국의

연구에서 비타민D를 고용량(300,000 또는 500,000 IU) 투약 후 골절이나 낙상이 증가했다는 보고가 있으므로 주의할 필요가 있다. 비타민D 농도의 경우 일반적으로는 25(OH)D 20 ng/mL 이상으로 유지하면 적절하다고 볼 수 있으며, 골다공증을 치료하거나 골절 예방 목적인 경우 30 ng/mL 이상을 유지하는 것이 필요하다. 다만, 40–45 ng/mL 이상으로 더 높이는 것에 대해서는 낙상 및 골절 증가 등 부정적인 결과도 있으므로 주의할 필요가 있으며, 추가적인 연구결과를 지켜봐야 할 것으로 보인다.

비타민D 독성

비타민D는 음식으로 인한 섭취나 자외선 노출로 얻게 될 경우 과도하더라도 독성이 거의 드물다. 하지만, 약물로 비타민D를 과도하게 섭취 시에 소아나 성인에서는 드물게 심각한 부작용이 나타나는 경우도 있다. 고칼슘혈증, 신결석 뿐만 아니라 연부조직과 혈관의 석회화까지 보고되고 있다. Women's Health Initiative 연구에서도 칼슘과 비타민D를 같이 복용 시 요관결석이 증가한다고 보고하였으나[30,31] 비타민D 단독 복용 시에는 그런 경향성이 보이지 않았다. 장기간의 비타민D 보충요법이 고칼슘혈증과 고칼슘뇨증을 유발할 수 있지만, 용량의존적이지 않다고 보고하였으며, 신결석은 증가시키지 않는다는 보고도 있다[31]. 최근 비타민D와 사망률을 분석한 코호트 관찰연구에서는 혈청농도 20–24 ng/mL를 기준으로 심혈관 및 전체 사망률이 J shape curve를 보인다고 보고하였다[32,33]. 하지만 전체 사망률은 비타민D에 의해 증가하지 않고, 오히려 감소시킨다고 보고한 메타분석도 보고되었다[34,35]. 일반적으로 비타민D를 보충 시 사망률 감소 효과는 칼슘과 같이 보충하는지, 보충하는 비타민D의 종류가 무엇인지에 따라서 달라질 수 있기 때문에 아직 불확실하다고 하겠다. 비타민D 농도와 비타민D의 독성을 유발하는 수치의 한계에 대해서는 아직 명확한 결론이 없는 상태이지만, European Food Safety Authority 등에서는 유아에서는 2,000 IU/day, 성인에서는 4,000 IU/day의 용량을 최대 용량으로 권고하고 있다.

결론

비타민D 부족은 한국뿐만 아니라 전 세계적인 현상이며 보건학적으로 중요하다. 적절한 양의 칼슘과 보충 시 비타민D는 골절 및 골다공증 예방, 치료에 효과적이며, 낙상의 감소를 가져올 수 있다. 다양한 장기 및 질환에서 비타민D의 역할 및 효과에 대한 가능성이 제기되고 있으나 아직 명확한 근거가 부족한 상태이다. 성인에서는 4,000 IU/day의 용량을 최대치로 하여 한국에서는 하루 800 IU의 비타민D 섭취를 권고하고 있으며, 가장 좋은 방법은 매일 800 IU의 비타민D를 경구로 보충하는 것이다.

찾아보기말: 비타민D; 골다공증; 골절; 사망률; 심혈관질환

ORCID

Jae Hyuk Lee, <http://orcid.org/0000-0001-5453-9480>

REFERENCES

- Shin MY, Kwun IS. Vitamin D: hormone-like nutrient. *J Nutr Health* 2016;49:1-7.
- Scragg R, Sowers M, Bell C; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-2818.
- Kim KM, Choi SH, Lim S, Moon JH, Kim JH, Kim SW, Jang HC, Shin CS. Interactions between dietary calcium intake and bone mineral density or bone geometry in a low calcium intake population (KNHANES IV 2008-2010). *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2409-2417.
- Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK. Vitamin D insufficiency in Korea: a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:643-651.
- Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1052-1058.
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; (158):1-235.
- Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005;76:176-186.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
- Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838.
- National Osteoporosis Foundation. NOF's clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
- Kim KM, Choi HS, Choi MJ, Chung HY. Calcium and vitamin D supplementations: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Metab* 2015;22:143-149.
- Korean Society of Bone Metabolism, Committee for Practice Guidelines. Physician's guide for diagnosis and treatment of osteoporosis. Seoul: Korean Society of Bone Metabolism; 2010.
- Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22:859-871.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
- Wu L, Sun D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2017 Feb 23 [Epub]. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.12>.
- Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2012;11:42.
- Agbalalah T, Hughes SF, Freeborn EJ, Mushtaq S. Impact of vitamin D supplementation on endothelial and inflammatory markers in adults: a systematic review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017 Jan 23 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.015>.
- Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Pottern L, Prentice RL, Robbins J, Rohan TE, Sarto GE, Sharma S, Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Bonds DE, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Cochrane B, Garland C, Gass

- M, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Judd H, Kooperberg CL, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Manson JE; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-696.
20. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, Rossouw J, Lane D, O'Sullivan MJ, Yasmeen S, Hiatt RA, Shikany JM, Vitolins M, Khandekar J, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581-1591.
21. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Dec 5 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.021>.
22. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-2029.
23. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1005-1015.
24. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29:e142-e150.
25. Joseph AJ, George B, Pulimood AB, Seshadri MS, Chacko A. 25 (OH) vitamin D level in Crohn's disease: association with sun exposure & disease activity. *Indian J Med Res* 2009;130:133-137.
26. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-2838.
27. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113-119.
28. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, Jennings LC, Stewart AW, Priest PC, Florkowski CM, Livesey JH, Camargo CA, Scragg R. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1333-1339.
29. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blind trial among young Finnish men. *J Infect Dis* 2010;202:809-814.
30. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, Masaki K. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 2011;94:270-277.
31. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1039-1051.
32. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2644-2652.
33. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjaer J, Lind B, Heegaard AM, Schwarz P. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2339-2346.
34. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.
35. Sousa Nanji L, Torres Cardoso A, Costa J, Vaz-Carneiro A. Analysis of the Cochrane Review: thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD002783. *Acta Med Port* 2015;28:12-14.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근에 많은 주목을 받고 있는 비타민D의 근골격계 작용과 더불어 암 예방, 당뇨병 예방 및 각종 질환과의 상관관계 등 비근골격계 작용, 그리고 비타민D 부족 현상 등 역학조사 결과, 보충요법 등에 대해 광범위하면서 일목요연하게 정리되어 있어 독자들에게 유익한 지식과 정보를 제공하고 있다. 비타민D 보충요법이 다양한 기전 및 기대 효과로 매우 각광을 받고 있는 현실이지만, 아직 근거가 부족한 경우도 있고, 대용량 주사제 등 과량 투여했을 때 부작용의 발생도 가능하기 때문에 좀 더 자세한 추가 연구가 필요하며 신중한 투여가 요구된다. 필자의 기술과 같이 현재 비타민D 투여의 가장 바람직한 방법은 유관 학회에서 권고하듯이 하루 800IU의 비타민D를 경구 투여하는 것이다.

[정리: 편집위원회]