

연속된 두 검체의 비타민 D분류 상태의 변화에 따른 혈청 부갑상선호르몬과 골대사 산물의 변화

Changes in the Serum Levels of Parathyroid Hormone and Bone Metabolites in Two Serial Samples with Different Vitamin D Status

박필환¹ · 박일규²

Pil Whan Park, M.D.¹, Ille Kyu Park, M.D.²

가천대학교 길병원 진단검사의학과¹, 한양대학교 구리병원 진단검사의학과²

Department of Laboratory Medicine¹, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; Department of Laboratory Medicine², Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Background: Vitamin D increases serum calcium levels by promoting calcium absorption in intestines. Vitamin D deficiency raises the serum levels of parathyroid hormone (PTH) and bone metabolites. Generally, vitamin D status is classified into three groups named deficiency, insufficiency, and adequacy by its level. Deficient level affect bone health, while insufficient level influence the soft tissue disease. We observed the effect of changes in vitamin D status on serum PTH and bone metabolite levels using two different samples taken from the same individual.

Methods: Serum PTH, osteocalcin (OST), carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), and 25(OH) vitamin D was evaluated in 857 patients. The levels were measured again after six months or later. The changes in the levels of each biomarker based on the change in vitamin D status in two serial samples were estimated through paired *t*-test. Vitamin D status was classified into three groups: deficiency (<10 ng/mL), insufficiency (10-30 ng/mL), and adequacy (>30 ng/mL).

Results: No statistically significant changes in PTH, OST and, CTX levels were found in the group without altered vitamin D status. The same biomarkers were decreased in the group where vitamin D status improved from deficiency or insufficiency to adequacy.

Conclusions: Maintaining vitamin D at the adequate level was not only helpful in preventing soft tissue disease but also seemed to promote bone health as indicated by the change in PTH and bone metabolites levels during the transition of vitamin D status from both deficient and insufficient states to the adequate state.

Key Words: 25(OH) vitamin D, Parathyroid hormone, Osteocalcin, Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen

서론

비타민 D는 주로 장에서 칼슘의 흡수를 증가시켜 칼슘의 혈중 농도를 높이는 작용을 한다. 비타민 D의 부족으로 인한 혈중 칼슘

의 감소는 혈중 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)을 증가시키며 증가된 혈중 PTH는 골대사를 촉진하여 뼈에서 칼슘을 혈중으로 끌어오며 결과적으로 osteocalcin (OST), carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) 등 골대사 산물의 혈중 농도를 증가시킨다[1].

체내 비타민 D 양의 적정성은 혈청 25(OH) Vitamin D (25(OH) VD)의 농도를 기준으로 평가한다. 일반적으로 25(OH)VD의 농도가 10 ng/mL (25 nmol/L)미만이면 부족한 비타민 D 상태로 삼으며 뼈의 무기질화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[2]. 한편, 25(OH)VD의 농도가 30 ng/mL을 넘지 않는 경우 뼈 이외의 질환을 잘 일으켜 장기적으로 개인의 건강에 나쁜 영향을 미칠 수 있으므로 10-30 ng/mL 범위를 불충분한 비타민 D 상태로 정의하고 30 ng/mL 이상으로 높은 상태를 유지할 것을 권장하며 체내 비타민 D 상태를 부족(deficiency), 불충분(insufficiency), 적정(adequacy)의 3가지로 분류하고 있다[2].

Corresponding author: Ille Kyu Park, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-8140-2700>

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 153 Geongchun-ro, Guri 11923, Korea

Tel: +82-31-560-2484, Fax: +82-31-560-2489, E-mail: ikpark@hanyang.ac.kr

Received: June 10, 2022

Revision received: June 24, 2022

Accepted: July 1, 2022

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2022, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

비타민 D 상태와 PTH, 골대사산물의 혈중 농도를 비교한 기존의 대부분의 연구들은 대상환자들이 연구 시작 단계에서 비타민 D 부족증을 가지고 있으며 비타민 D 투여 후 적정 농도로 호전된 분류 상태로 올라가는 것이 일반적이었다[3-5]. 우리는 같은 사람에서 기간 차이를 두고 25(OH)VD를 2회 측정한 환자에서 첫 번째 측정 결과의 비타민 D분류 상태가 부족인 상태뿐 아니라, 불충분, 적정 상태를 모두 포함하고 두 번째 측정한 비타민 D 분류 상태가 호전된 환자들뿐 아니라 변화가 없거나 상태가 나빠진 환자군을 포함하여 비타민 D 분류 상태의 변화에 따른 PTH와 골 지표들의 농도의 변화를 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 환자 진료기록을 조사하여 이루어졌다. 2015년 4월부터 2020년 12월까지 병원에서 진료를 받으며 25(OH)VD와 함께 PTH, 골대사 산물 중 OST, CTX를 동시에 측정한 후 최소 6개월 이상이 지난 후 다시 같은 검사를 시행한 857명의 환자를 대상으로 하였다. 857명 중 122명이 입원한 상태에서 첫 검사를 실시하였고 나머지는 외래에 방문하여 검사하였으며 검사를 의뢰한 진료과는 정형외과 618명 내분비내과 234명 기타 과 5명이었다. 비타민 D의 분류 상태는 25(OH)VD의 혈액 농도에 따라 10 ng/mL 미만은 부족군, 10-30 ng/mL 불충분군, 30 ng/mL 이상 80 ng/mL 미만인 경우 적정군으로 분류하였다. 이전 검사의 비타민 D의 분류 상태와 비교하여 이후 검사의 비타민 D 분류상태의 변화에 따른 25(OH)VD, PTH, OST, CTX의 두 번째 검사 결과에서 첫 번째 검사 결과를 뺀 값의 변화를 살펴보았다. 본 연구는 기관 내 연구 윤리위원회의 심의를 통과하였다(문서 번호; 2022-05-011).

2. 검사 방법

25(OH)VD와 PTH, OST, CTX의 측정은 자동면역화학장비인 Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)으로 측정하였다. 측정 원리는 전기화학적 발광 면역 분석법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)이었고 시약 이름은 각각 25-hydroxy vitamin D total, Parathyroid hormone Intact, N-mid osteocalcin, Beta-CrossLaps이었다. 25-hydroxy vitamin D total 경우 D2와 D3 분획의 구별없이 25(OH)VD를 모두 측정하였다. 각 검사의 측정 범위는 25(OH)VD와 PTH, OST, CTX의 순으로 3-70 ng/mL, 1.20-5,000 pg/mL, 0.5-300 ng/mL, 0.010-6.00 ng/mL이었다. 정밀도는 25(OH)VD는 CV가 15.8 ng/mL에서 5.2%, 28.3 ng/mL에서 2.78%, PTH는 21.9 pg/mL에서 2.0%, 35.0 pg/mL에서 1.2%, OST는 6.95 ng/mL에서 0.7%, 24.8 ng/mL에서 0.5%, CTX는 0.14

ng/mL에서 5.5%, 0.45 ng/mL에서 2.0%이었다.

3. 통계 방법

25(OH)VD, PTH, OST, CTX의 농도 변화의 평가는 같은 사람에서 이후에 측정된 검사결과에서 이전 검사결과를 뺀 차이 값을 구하고 그 값이 0 이라는 가설하에 대응 표본 *t* 검정(paired *t* test)으로 분석하였다. 통계적으로 유의한 차이가 없는 군에 대하여는 유의한 통계적 차이를 보일 수 있는 최소 검체 크기를 구하였다. 통계는 IBM SPSS Statistics software (SPSS) 통계 프로그램을 사용하였다. 검체 크기는 인터넷상의 통계 프로그램을 사용하여 구하였다[6].

결 과

857명의 첫 번째 검사 당시 검사 실험자의 나이는 68.0 ± 10.4 이었고 남자는 43명 여자는 814명이었다. 이 중 부족군 70명, 불충분군 434명, 적정군 353명이었다. 두 번째 검사에서 실험자의 나이는 69.9 ± 10.4 이었고 부족군 7명, 불충분군 299명, 적정군 551명이었다. 첫 번째와 두 번째 각각의 25(OH)VD, PTH, OST, CTX의 농도는 Table 1에 정리되어 있다.

총 857명의 2회 연속 검사 사이의 비타민 D의 상태의 변화를 9가지로 구별했을 때 연구 분석에 충분한 개체를 가진 군이 5군이 있었으며 이들은 분류 상태가 변하지 않은 불충분→불충분, 적정

Table 1. Characteristics of the subjects and concentrations of 25(OH) vitamin D, parathyroid hormone, osteocalcin, and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen in samples collected from the subjects at different Vitamin D statuses

	Deficiency*	Insufficiency*	Adequacy*	Total
First sample				
N	70	434	353	857
Age [†]	72.6 ± 10.7	66.9 ± 10.7	68.4 ± 9.79	68.0 ± 10.4
Sex, male (%)	4.3	5.8	4.2	5.0
VD (ng/mL) [†]	6.90 ± 2.16	20.8 ± 5.72	40.4 ± 9.7	27.8 ± 13.5
PTH (pg/mL) [†]	64.4 ± 33.0	48.4 ± 22.1	43.3 ± 19.2	47.6 ± 22.3
OST (ng/mL) [†]	20.2 ± 15.4	17.9 ± 9.72	14.9 ± 7.05	16.8 ± 9.51
CTX (ng/mL) [†]	0.53 ± 0.35	0.37 ± 0.25	0.29 ± 0.19	0.35 ± 0.25
Second sample				
N	7	299	551	857
Age [†]	77.1 ± 7.84	69.3 ± 10.5	70.2 ± 10.3	69.9 ± 10.4
Sex, male (%)	0.0	6.4	4.4	5.0
VD (ng/mL) [†]	7.02 ± 2.14	23.7 ± 5.23	40.1 ± 8.53	34.1 ± 11.1
PTH (pg/mL) [†]	124.3 ± 97.6	46.4 ± 23.5	44.4 ± 22.5	45.8 ± 25.2
OST (ng/mL) [†]	18.3 ± 8.43	15.4 ± 9.23	14.6 ± 7.84	14.9 ± 8.36
CTX (ng/mL) [†]	0.44 ± 0.15	0.31 ± 0.24	0.29 ± 0.23	0.31 ± 0.23

*Vitamin D status: Deficiency (< 10 ng/mL), Insufficiency (10-30 ng/mL), Adequacy (> 30 ng/mL); [†]Data are presented as the mean ± standard deviation. Abbreviations: VD, 25(OH) vitamin D; PTH, parathyroid hormone; OST, osteocalcin; CTX, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen.

Table 2. Serum levels and differences in serum levels of 25(OH) vitamin D, parathyroid hormone, osteocalcin, and C-terminal telopeptide of type I collagen between two serial samples collected at different vitamin D statuses

Parameters	Insuf → Insuf* (N=183)	Ade → Ade* (N=257)	Def → Ade* (N=43)	Insuf → Ade* (N=251)	Ade → Insuf* (N=96)
Age [†]	66.6 ± 10.9	68.7 ± 9.9	71.2 ± 11.0	67.1 ± 10.6	67.7 ± 9.4
Sex, male (%)	8.7	4.4	4.7	4.0	3.1
Duration (yr) [†]	2.0 ± 1.25	2.0 ± 1.34	1.9 ± 0.96	2.0 ± 1.30	2.1 ± 1.12
VD (ng/mL) [†]					
1st	20.9 ± 5.8	41.1 ± 10.3	6.82 ± 1.94	20.8 ± 5.6	38.6 ± 7.7
2nd	23.2 ± 5.3	41.0 ± 9.3	41.6 ± 10.1	38.8 ± 7.2	25.2 ± 4.2
Diff	2.28 ± 6.72 (<i>P</i> <0.001) [‡]	-0.08 ± 9.78 (<i>P</i> =0.895) [‡]	34.81 ± 10.36 (<i>P</i> <0.001) [‡]	17.98 ± 9.50 (<i>P</i> <0.001) [‡]	-13.33 ± 8.40 (<i>P</i> <0.001) [‡]
PTH (pg/mL) [†]					
1st	47.5 ± 21.8	42.8 ± 18.7	60.8 ± 27.7	49.1 ± 22.3	44.6 ± 15.6
2nd	45.5 ± 22.8	43.0 ± 22.8	45.6 ± 22.8	45.7 ± 22.2	47.7 ± 24.4
Diff	-2.05 ± 20.81 (<i>P</i> =0.185) [‡]	0.12 ± 17.03 (<i>P</i> =0.913) [‡]	-15.18 ± 28.53 (<i>P</i> =0.001) [‡]	-3.40 ± 18.29 (<i>P</i> =0.004) [‡]	3.06 ± 24.45 (<i>P</i> =0.223) [‡]
OST (ng/mL) [†]					
1st	17.2 ± 10.0	14.7 ± 6.1	21.9 ± 17.7	18.5 ± 9.5	15.4 ± 9.2
2nd	15.9 ± 9.5	13.9 ± 6.8	15.6 ± 10.5	15.1 ± 8.3	14.2 ± 9.2
Diff	-1.26 ± 10.05 (<i>P</i> =0.092) [‡]	-0.83 ± 7.44 (<i>P</i> =0.077) [‡]	-6.32 ± 19.57 (<i>P</i> =0.040) [‡]	-3.42 ± 8.98 (<i>P</i> <0.001) [‡]	-1.16 ± 10.48 (<i>P</i> =0.281) [‡]
CTX (ng/mL) [†]					
1st	0.36 ± 0.28	0.29 ± 0.18	0.57 ± 0.39	0.37 ± 0.23	0.29 ± 0.21
2nd	0.34 ± 0.24	0.29 ± 0.20	0.32 ± 0.39	0.30 ± 0.23	0.30 ± 0.21
Diff	-0.02 ± 0.28 (<i>P</i> =0.253) [‡]	-0.01 ± 0.22 (<i>P</i> =0.690) [‡]	-0.26 ± 0.51 (<i>P</i> =0.002) [‡]	-0.08 ± 0.24 (<i>P</i> <0.001) [‡]	0.01 ± 0.20 (<i>P</i> =0.582) [‡]

*Vitamin D status: Deficiency (< 10 ng/mL), Insufficiency (10-30 ng/mL), and Optimum (> 30 ng/mL); [†]Data are presented as the mean ± standard deviation; [‡]*P* value: Paired *t*-test between the first and second samples.

Abbreviations: VD, 25(OH) vitamin D; PTH, parathyroid hormone; OST, osteocalcin; CTX, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; 1st, First sample; 2nd, Second sample Diff, Difference (subtraction of first value from second value); Def, deficiency; Insuf, insufficiency; Ade, Adequacy.

→적정군이 각각 183명과 257명이었고, 분류 상태가 적정 상태로 변한 부족→적정, 불충분→적정이 각각 43명과 251명이었으며 적정에서 불충분으로 변한 96명이 있었다. 한편, 부족→부족(7명), 부족→불충분(20명), 불충분→부족(0명), 적정→부족(0명)군 등 4군의 총 27명의 경우 실험대상 수가 적어 분석에서 제외하였다. 충분한 개체를 가진 5군 각각의 전후 검사 사이의 간격, 25(OH)VD, PTH, OST, CTX의 전후 두 검사 농도값, 농도 간의 차이와 통계적 유의성은 Table 2에 정리되어 있다.

첫 번째 검사 후 두 번째 검사를 실시한 기간 간격은 6개월에서 5년 7개월까지 다양하였으며(평균 2.0±1.2년) 두 검사 사이에 비타민 D분류 상태가 변하지 않은 183명의 불충분→불충분군에서 PTH, OST, CTX의 전후 평균값은 각각 순서대로 47.5 pg/mL → 45.5 pg/mL, 17.2 ng/mL → 15.9 ng/mL, 0.36 ng/mL → 0.34 ng/mL로 대응 표본 *t* 검정 결과 순서대로 각각 *P* value 0.185, 0.092, 0.25 이었고, 257명의 적정→적정군에서 PTH, OST, CTX의 전후 평균값은 각각 순서대로 42.8 pg/mL → 43.0 pg/mL, 14.7 ng/mL → 13.9 ng/mL, 0.29 ng/mL → 0.29 ng/mL로 대응 표본 *t* 검정 결과 순서대로 각각 *P* value 0.913, 0.077, 0.69로 분류 상태가 변하지 않은 두군 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 같은 기간 동안 적정 상태로 변한 43명의 부족→적정군의 PTH, OST, CTX의 전후 평균값은 각각 순서대로 60.8 pg/mL → 45.6 pg/mL, 21.9 ng/mL → 15.6 ng/mL, 0.57 ng/mL → 0.32 ng/mL로 대응 표본 *t* 검정 결과 각각 순서대로 *P* value 0.001, 0.040, 0.002로 통계적으로 유의하게 낮아진 것이 관찰되었고 251명의 불충분→적정으로 변경된 군의 PTH,

OST, CTX의 전후 평균값은 각각 순서대로 49.1 pg/mL → 45.7 pg/mL, 18.5 ng/mL → 15.1 ng/mL, 0.37 ng/mL → 0.30 ng/mL로 대응 표본 *t* 검정 결과 각각 순서대로 *P* value 0.004, <0.001, <0.001로 모두 통계적으로 유의하게 낮아졌다. 한편, 적정에서 불충분으로 바뀐 96명의 경우 PTH, OST, CTX의 전후 평균 값은 각각 순서대로 44.6 pg/mL → 47.7 pg/mL, 15.4 ng/mL → 14.2 ng/mL, 0.29 ng/mL → 0.30 ng/mL로 대응 표본 *t* 검정 결과 각각 *P* value 0.223, 0.281, 0.582로 유의한 통계적 차이를 보이지 않았다.

통계적 유의성을 보이는 최소 검체 크기는 유의수준 0.05에서 10%의 2형 오류를 허용한 경우 PTH, OST, CTX 각각 순서대로 불충분→불충분군에서 1,085, 671, 2,062명이었고 적정→적정군에서 211,626, 847, 5,088명, 적정→불충분군에서 673, 860, 4,205명이었다.

고 찰

25(OH)VD의 혈액 농도에 따라 체내 비타민 D 상태를 부족, 불충분, 적정의 3가지로 분류하고 평균 2년의 기간을 두고 2회 측정 한 결과 비타민 D의 상태 분류가 불충분, 적정에서 변화없이 그대로 유지된 경우 PTH, OST, CTX의 농도의 변화가 없으며 비타민 D의 상태가 부족과 불충분에서 적정으로의 변화를 보일 때 PTH의 농도와 함께 OST, CTX의 농도는 감소하는 것을 관찰하였다. 그러나, 비타민 D의 상태가 적정에서 불충분으로 변화한 경우는 PTH, OST, CTX 모두에서 농도 변화가 관찰되지 않았다.

비타민 D 농도의 혈액 상태 분류 기준에 관해서는 보편적인 합

의가 없이 다양하다. Peacock 등[7]이 1985년 불충분증의 개념을 도입할 때, 비타민 D 투여에 대해서 활성형인 $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{VD}$)의 반응을 기준으로 비타민 D 농도의 혈액 상태를 분류하였다. $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ 농도의 변화를 보이지 않는 사람들의 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도인 20 ng/mL 이상을 적정 상태, $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ 의 농도의 변화가 정상보다 높게 나타나는 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도 10 ng/mL 이하를 부족증 상태로 분류하고, 그 사이인 10-20 ng/mL을 불충분증으로 규정하였다. 그러나 1998년 Malabanan 등[8]이 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도가 기존의 불충분증인 약 11-19 ng/mL 인 사람에게 비타민 D를 투여한 경우 PTH가 뚜렷한 감소를 보이므로 이 범위에 뼈에 영향을 미치는 범위이기 때문에 불충분증이 아니라 부족증이라고 규정하고 그 이상을 적정으로 하였다. 2006년 골밀도, 골절예방, 구강건강, 대장 암 등의 기존 연구들을 종합하여 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도가 약 30 ng/mL 이상은 되어야 이득을 얻는 시작점이라고 발표하였고[9,10] 이후 관련 전문가가 모여 심혈관 질환과 자가면역 질환까지 고려하여 비타민 D 적정 기준 농도를 30 ng/mL로 상향 조정하였다[11]. 이상의 결과 2011년 미국 내분비 학회의 비타민 D 임상진료 가이드의 제시값인 21-29 ng/mL이 비타민 D 불충분증의 구간으로 통용된다[12]. 그러나 2011년 미국 내과 학회의 비타민 D 섭취 참조(Dietary Reference Intake, DRI)는 12-20 ng/mL을 불충분증의 구간으로 제시하고 있으며 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도 30 ng/mL 이상에서 얻는 이익이 크지 않은 것으로 보았다[13]. 이에 따라 영국 왕립 골다공증 학회 가이드는 지금도 여전히 11-20 ng/mL을 불충분증의 구간으로 규정한다[14]. 또한, 미국 국립 신장 재단의 16-30 ng/mL 경우처럼 다른 학회와 약간 다른 범위의 불충분증의 구간을 제시하는 가이드도 있다[15].

부족증의 기준이 $25(\text{OH})\text{VD}$ 10 ng/mL에서 20 ng/mL으로 상향 조정하게 된 Malabanan 등[8]의 연구에서 비타민 D 투여 시 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도가 11-19 ng/mL인 사람과 달리 20-25 ng/mL인 사람은 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도가 66% 증가했음에도 PTH가 뚜렷한 감소를 보이지 않는다고 보고하였으나 이들의 연구 대상이 7명으로 너무 적은 것이 원인일 수도 있다고 우리는 생각하였다. 부족증의 기준을 $25(\text{OH})\text{VD}$ 20 ng/mL으로 상향조정된 연구를 신뢰할 수 없었으며 비타민 D 혈액 상태 분류 기준이 다양하여 영국 등에서 10 ng/mL 이하를 부족증 상태로 분류하고 있는 것을 기반으로 우리는 $25(\text{OH})\text{VD}$ 의 혈액 농도에 따라 10 ng/mL 미만은 부족군, 10-30 ng/mL 불충분군, 30 ng/mL 이상 80 ng/mL 미만인 경우 적정군으로 분류하였다. 국내에서는 비타민 D 결핍의 기준이 제시되어 있지 않은 것으로 알려져 있으며[16], Nah 등[17]의 연구에서 비타민 D 분류 상태별 유병률을 구하는 기준으로 우리처럼 $25(\text{OH})\text{VD}$ 10-30 ng/mL을 불충분군의 농도 기준으로 사용하였다.

단면 연구에서 일반적으로 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도가 높을수록 PTH 농

도가 낮은 상관성이 있는 것으로 보고되고 있으며[18] 백인 산모를 대상으로 한 연구에서 비타민 D와 PTH의 상관 관계는 상관계수 $r = -0.311$, $P < 0.001$ [19], 한국인에서 남성 $r = -0.249$ 여성 $r = -0.228$ 을 보였으며[20] 아프리카계 미국인을 대상으로 한 연구에서 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도가 높을수록 PTH 농도가 낮은 것을 보고하며 PTH 혈중 농도가 부갑상선호르몬 증가증의 기준인 65 pg/mL보다 높은 사람과 낮은 사람을 구별할 수 있는 $25(\text{OH})\text{VD}$ 의 상대 수행능 곡선에서 곡선화 면적 0.69를 보였다[21].

비타민 D를 투여하고 일정 기간이 지난 후 기존의 비타민 D 혈중 상태와 비교하여 PTH와 골대사산물의 혈중 농도를 쌍을 지어 비교한 연구가 있기는 하지만 대부분의 연구에서 연구대상의 기저 비타민 D 상태가 부족증이었다[3-5]. Björkman 등[3]의 연구에서 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도 중앙값 9.1 ng/mL로 비타민 D 부족증 환자를 대상으로 6개월간 비타민 D 복용 후 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도 중앙값 28.7 ng/mL을 보였으며 전후의 PTH, CTX 결과를 비교한 결과 PTH는 비타민 D 농도 증가와 연관성을 보였으나 CTX는 연관성이 약하였다. Wamborg 등[4]의 연구에서는 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도가 평균 13.7 ng/mL에서 비타민 D 투여 6개월 후 평균 44.0 ng/mL으로 증가하였는데 이때 대응 표본 t 검정 결과 PTH는 유의하게 감소하였으나 CTX는 변화가 없었다. Zittermann 등[5]의 연구에서는 $25(\text{OH})\text{VD}$ 중앙값이 14.0 ng/mL에서 비타민 D 투여 36개월 후 40.9 ng/mL으로 증가하였는데 대응 표본 t 검정 결과 PTH는 유의하게 감소하였으나 OST와 CTX는 유의한 변화가 없었다. 위의 보고들은 PTH 감소는 대부분 관찰되었으나 CTX는 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않았다. 그러나 우리는 부족, 불충분에서 적정 상태로 변환 두 군 모두에서 PTH 뿐 아니라 OST와 CTX도 대응 표본 t 검정 결과 유의한 감소를 보였다. 폐경기 여성 대상으로 비타민 D 투여 6개월 후 $25(\text{OH})\text{VD}$ 농도가 평균 10 ng/mL에서 25 ng/mL로 증가 시 PTH가 48 pg/mL에서 42 pg/mL로, OST가 27 ng/mL에서 24 ng/mL로 우리 결과처럼 유의하게 감소한 것을 관찰한 보고도 있다[22].

한편, 적정에서 불충분으로 변화한 경우는 PTH, OST, CTX의 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데 100-200명이 아닌 최소 600명 이상은 되어야 유의한 통계적 차이를 보이는 것으로 보아 검체 크기 96명이 너무 작아서 생긴 결과는 아닌 것으로 사료되었다. 일단 적정 상태에 도달한 경우는 비타민 D가 약간 감소되어도 뼈에 대한 영향이 크지 않거나 영향의 결과가 인지되기까지는 오랜 시간 지속되어야 하는 것이 아닌가 생각되었으며 다른 연구자들의 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

본 논문의 약점은 다른 조건(비타민 D 투여 여부, 투여 양 및 종류, 투여 기간, 칼슘 투여 정도, 기저 질환 유무 및 종류)을 모르는 상태에서 최종 검사결과인 비타민 D 상태만 가지고 분류를 했다는 점이다. 그럼에도 불구하고 연구 대상이 병원에서 직접 임상 진

료를 하여 상태의 변화를 가진 사람들의 자료이다. 결과적으로 다양한 조건에서도 비타민 D 상태의 변화가 없으면 PTH와 골대사 물질의 변화가 없으며 비타민 D 상태가 호전 쪽으로 변화하면 PTH와 골대사 물질의 변화를 동반한다는 사실로, 환자의 다양한 조건에서 25(OH)VD를 비타민 D 투여 치료의 효과를 반영하는 지표의 제 일선으로 삼을 수 있을 것이다.

결론적으로, 비타민 D의 상태가 “부족”에서뿐 아니라 “불충분”에서 “적정”으로의 변화를 보일 때도 골대사에 대한 영향을 주므로 불충분 상태보다 적정 상태를 유지하는 것이 다른 연조직 질환의 예방뿐 아니라 골 건강에도 도움을 줄 것으로 생각되었다.

요 약

배경: 비타민 D는 장에서 칼슘을 흡수하여 혈중 농도를 증가시키는 역할을 한다. 비타민 D의 혈중 감소는 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)을 증가시키고 골대사와 관련된 골합성 대사산물, 골파괴 대사물질의 혈중 농도를 증가시킨다. 일반적으로 비타민 D 혈중 상태는 25(OH) vitamin D (25(OH)VD)의 혈중 농도에 따라 뼈 건강 유지를 위한 기준인 부족증, 연조직 질환의 예방을 위한 불충분증과 적정상태의 3가지 상태로 분류한다. 우리는 같은 사람에서 2회 측정된 검사 결과에서 비타민 D 혈중 상태의 변화에 따른 혈청 PTH와 골대사산물의 변화를 관찰하였다.

방법: 6개월 이상 간격을 두고 혈청 PTH, osteocalcin (OST), carboxyterminal-telopeptide of type I collagen (CTX)과 25(OH)VD를 2회 측정된 857명의 환자에서 비타민 D 혈중 상태의 변화에 따른 PTH, OST, CTX의 차이를 각각 쌍을 이룬 *t* 검정으로 비교하였다. 비타민 D 혈중 상태는 25(OH)VD 농도 <10 ng/mL은 부족, 10-30 ng/mL은 불충분, >30 ng/mL은 적정 상태로 분류하였다.

결과: 비타민 D 혈중 상태의 변화가 없는 군에서는 PTH, OST, CTX는 통계적으로 유의한 농도 변화는 없었다. 부족과 불충분에서 적정 상태로 비타민 D 혈중 상태가 호전된 군에서는 PTH, OST, CTX는 통계적으로 유의하게 감소하였다. 그러나 적정에서 불충분으로 비타민 D 혈중 상태가 악화된 군에서는 PTH, OST, CTX는 통계적으로 유의한 농도 변화를 보이지 않았다.

결론: 비타민 D의 상태가 “부족”에서 뿐 아니라 “불충분”에서 “적정”으로의 변화를 보일 때도 골 대사에 대한 영향을 주므로 불충분 상태보다 적정 상태를 유지하는 것이 다른 연조직 질환의 예방뿐 아니라 골 건강에도 도움을 줄 것으로 생각되었다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-28.
2. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence, Consequences and Correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:287-301.
3. Björkman M, Sorva A, Risteli J, Tilvis R. Vitamin D supplementation has minor effects on parathyroid hormone and bone turnover markers in vitamin D-deficient bedridden older patients. *Age Ageing* 2008;37:25-31.
4. Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, Rejnmark L. The effect of high-dose vitamin D supplementation on calciotropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin D: results from a randomized controlled study. *Calcif Tissue Int* 2013;93:69-77.
5. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, et al. Vitamin D supplementation and bone turnover in advanced heart failure: the EVITA trial. *Osteoporos Int* 2018;29:579-86.
6. Dhand NK and Khatkar MS. Statulator: An online statistical calculator (2014). Sample Size Calculator for Comparing Two Paired Means. <http://statulator.com/SampleSize/ss2PM.html> (Last Accessed on August 2022).
7. Peacock M, Selby PL, et al. Vitamin D deficiency, insufficiency, sufficiency and intoxication: What do they mean? In: Norman AW, Schaefer K, et al. eds. *Vitamin D: Chemical, Biochemical and Clinical Update*. Berlin, Germany: Walter de Gruyter, 1985:569-70.
8. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
9. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
10. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
11. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-15.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.

13. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
14. Royal Osteoporosis Society. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. <https://strwebprdmedia.blob.core.windows.net/media/ef2ideu2/ros-vitamin-d-and-bone-health-in-adults-february-2020.pdf> (Last Accessed on May 2022).
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
16. Park HA and Kim SY. Recent advance on vitamin D. *J Korean Med Assoc* 2013;56:310-8.
17. Nah EH, Kim S, Cho HI. Vitamin D Levels and Prevalence of Vitamin D Deficiency Associated with Sex, Age, Region, and Season in Koreans. *Lab Med Online* 2015;5:84-91.
18. Park IK and Kim TY. Concentration of serum hormone and substances related with bone metabolism according to the new classification of vitamin D concentration. *Ann Lab Med* 2012;32(Suppl):S98
19. Hemmingway A, O'Callaghan KM, Hennessy Á, Hull GLJ, Cashman KD, Kiely ME. Interactions between Vitamin D Status, Calcium Intake and Parathyroid Hormone Concentrations in Healthy White-Skinned Pregnant Women at Northern Latitude. *Nutrients* 2018;10:916.
20. Kim G, Oh KW, Jang EH, Kim MK, Lim DJ, Kwon HS, et al. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in elderly Koreans. *J Korean Med Sci* 2012;27:636-43.
21. McKee A, Lima Ribeiro SM, Malmstrom TK, Perry HM, Miller DK, Farr SS, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Black Americans: Comparison of Total, Free, Bioavailable 25 Hydroxy Vitamin D Levels with Parathyroid Hormone Levels and Bone Mineral Density. *Nutr Health Aging* 2018;22:1045-50.
22. Gannagé-Yared MH, Azoury M, Mansour I, Baddoura R, Halaby G, Naaman R. Effects of a short-term calcium and vitamin D treatment on serum cytokines, bone markers, insulin and lipid concentrations in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2003;26:748-53.