

정상 성인에서 Vitamin D 결핍과 폐기능과의 연관성에 관한 연구

김영욱¹, 류동수², 이주석³

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 ¹직업환경의학과, ²비뇨기과, ³소아청소년과

Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and lung function among Korean adults

Young Wook Kim¹, Dong Soo Ryu², Ju Suk Lee³

Departments of ¹Occupational and Environmental Medicine, ²Urology, and ³Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Purpose: The relationship between vitamin D status and pulmonary function has been investigated in several studies. But previous study results are controversial. We want to know the relationship between vitamin D status and pulmonary function in Korean adults in small regional area.

Methods: The medical records of 3,253 subjects were reviewed retrospectively, those visited for routine health examination in Samsung Changwon Hospital between January and December 2013. All of them were workers in one company and lived in one island ('Geojedo').

Results: Vitamin D deficiency group (serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] < 20 ng/mL) showed lowered % forced vital capacity in one second (%FEV₁; $P < 0.01$), forced vital capacity (FVC; $P < 0.01$) and higher FEV₁/FVC ($P < 0.01$). Serum 25(OH)D was positively correlated with %FEV₁ ($R = 0.035$, $P < 0.05$), %FVC ($R = 0.081$, $P < 0.01$), FVC ($R = 0.125$, $P < 0.01$) and negatively with FEV₁/FVC ($R = -0.083$, $P < 0.01$). After adjustment for smoking history, we found serum 25(OH)D level was positively correlated with %FVC ($R = 0.058$, $P < 0.01$), FVC ($R = 0.093$, $P < 0.01$) and negatively with FEV₁/FVC ($R = -0.055$, $P < 0.01$). After adjustment for smoking and asthma history, we found serum 25(OH)D level was positive correlated with %FVC ($R = 0.103$, $P < 0.01$) and negatively with FEV₁/FVC ($R = -0.119$, $P < 0.01$).

Conclusion: Serum 25(OH)D level was associated with pulmonary function. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:35-39)

Keywords: Vitamin D, Respiratory function tests, Forced expiratory volume

서론

비타민 D의 결핍은 전 세계적으로 증가하는 추세이며^{1,2)} 한국 성인 남자 49.9%에서 비타민 D 결핍이 동반된다.³⁾ 비타민 D는 뼈의 대사작용과의 연관성은 널리 알려져 있으며,⁴⁾ 최근에는 심혈관계 질환, 자가면역질환 등과 같은 질환과의 연관성에 대해서도 많은 보고가 이루어지고 있다.⁵⁻⁷⁾ 천식, 결핵과 같은 폐질환과 비타민 D의 연관성에 대해서는 널리 알려져 있으나^{8,9)} 폐기능과의 연관성에

대해서는 일관된 보고가 이루어지고 있지 않다.¹⁰⁻¹³⁾ 현재 보고된 대규모 연구의 결과를 보면 비타민 D 농도와 폐기능이 연관성이 있다는 기존의 보고들은 여러 지역에 거주하는 대상으로 하는 연구인 반면,¹⁰⁻¹²⁾ 한 지역에 거주하는 대상으로 실시한 연구에서는 상반된 결과가 보고되었다.¹³⁾ 국내 보고의 경우에도 대규모이기는 하지만 연구 대상자들의 거주가 한 지역으로 국한되어 있지 않으며²⁾ 비타민 D 농도는 위도, 생활습관에 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 이에 연구자들은 이전 연구에서 보인 폐기능과 비타민 D 농도와와의 관

Correspondence to: Ju Suk Lee

Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 158 Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 630-723, Korea

Tel: +82-55-290-6045, Fax: +82-55-290-6044, E-mail: ljs8952194@lycos.co.kr

Received: June 26, 2014 Revised: October 5, 2014 Accepted: October 18, 2014

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

계에 의한 결과 차이가 연구 참여자들의 거주지의 차이 때문에 일어난 선택 뼈тол림의 영향을 배제할 수 없으리라는 의문으로 한 지역에 거주하며 동일 직장인으로 실외 활동이 유사하리라 생각되는 군에서 비타민 D와 폐기능 사이에 연관성을 알아본다면 이전 연구 결과의 선택 뼈тол림에 의한 영향을 배제할 수 있으리라 추론하였다.

따라서 본 연구자들은 거제 한 지역에 거주하고 동일 직장에 근무하며 동일 실외활동을 하게 되는 성인을 대상으로 비타민 D와 폐기능과의 관계에 대한 연구를 시행하였다

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 검진 자료를 이용한 후향적 단면 연구로 2013년 거제 지역 일개 조선소에서 사무직으로 근무하면서 2013년 1월 1일부터 12월 31일까지 삼성창원병원에서 건강검진을 받았던 19세 이상의 성인을 연구 대상으로 선정하였다. 총 건강 진단 수진자 4,187명 중 흉부방사선 및 폐활량검사를 받지 않은 경우(52명), 흉부 방사선검사상 활동성 폐결핵, 만성 기관지염, 무기폐 등 폐질환이 의심되는 경우(21명), 설문에 충실히 대답하지 않아 연구에 필요한 기록이 미비하거나 연구에 필요한 혈액검사 결과가 누락된 경우(861명)를 제외한 3,253명을 최종 연구 대상으로 선정하였다.

2. 비타민 D 농도의 측정

비타민 D의 농도는 혈중 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)를 측정하였고 검체는 측정 전까지 냉동보관하여 Modular E (Hitachi Co., Tokyo, Japan) 장비를 이용하여 전기적 화학발광 면역측정법 (electrochemiluminescence immunoassay)으로 측정하였다. 25(OH)D 농도가 20 ng/mL 이하인 경우를 비타민 D 결핍으로 정의하였고 10 ng/mL 이하인 경우를 중증 비타민 D 결핍으로 정의하였다.^{3,14)}

3. 폐기능 측정

정상 폐활량 예측치는 Knudson 등¹⁵⁾의 폐활량 예측식을 사용하여 나이, 신장, 성별, 인종 등과 같은 폐활량에 영향을 미치는 요인을 보정하였다. 폐활량검사 실시 전 호흡기질환, 근무 경력, 업무 내용 등에 대한 설문조사를 시행하였으며, 폐활량검사에 결격 사유가 있는 경우에는(감기, 검사 전 흡연, 호흡기질환, 약물 복용, 수술, 심한 피로감) 검사 가능한 상태가 될 때까지 연기하여 검사를 실시하였다. 폐활량검사는 폐활량검사 정도관리 교육을 이수한 숙련자를 통해 실시하였으며, 하루 2회 보정을 시행하였고 센서를 교체할 경우 다시 보정하였다. 보정은 3 L 보정용 시린지로 2.91-3.09 L 이내의 범위에 들도록 하였다. 검사 시 온도와 습도를 기록하여 입력하였으며 폐활량 측정기는 HI-801 (CHEST.M.I. Inc., Tokyo,

Japan)을 이용하여 American thoracic society/European respiratory society 지침에 따라 2명의 기사에 의해 수행되었다.¹⁶⁾

4. 다른 변수 정의

체질량지수는 < 23, 23-25, ≥ 25 kg/m²을 기준으로 세 군으로 나누었고 이는 정상, 과체중, 비만으로 정의하였다. 흡연의 경우는 흡연을 한번도 하지 않았던 군, 이전에 흡연을 하였지만 현재 금연을 한 군, 현재도 흡연을 하고 있는 군으로 나누었으며 금연군은 금연 시행 후 흡연을 한번도 하지 않은 군으로 정의하였고 간헐적 흡연이 있었던 군은 흡연군으로 분류하였다. 계절은 3월에서 5월까지를 봄으로, 6월에서 8월까지를 여름으로, 9월에서 11월까지를 가을로, 11월에서 2월까지를 겨울로 정의하였다.

5. 통계 방법

자료 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였고 2군에서 빈도, 평균비교는 chi-square, t-test를 사용하였고 비타민 D와 폐기능과의 상관관계는 Pearson correlation analysis를 사용하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있다고 판단하였다.

결 과

1. 대상자들의 특성

본 연구 대상자 중 혈중 농도 20 ng/mL 이하를 보인 비타민 D 결핍군은 2,212명(68.0%)이었고 정상군은 1,041명(32.0%)이었으며 남성은 2,796명(86.0%)이었다($P < 0.01$). 비타민 D 결핍군에서 정상군에 비해 유의하게 여성이 많았고 체질량지수가 낮았으며 비흡연 경우가 많았다($P < 0.01$). 비타민 D 결핍군의 빈도는 겨울철에 높았고 여름철에 가장 낮았으며 나이 분포에 있어서 40세 이전의 경우에는 비타민 D 결핍군의 빈도가 높았으나 이후에는 정상군의 빈도가 높았다($P < 0.01$). 천식 유무를 확인할 수 있었던 1,332명 중 천식 환자는 16명으로 천식 빈도는 1.2%였고 비타민 결핍 유무에 따른 천식 빈도의 차이는 없었다(Table 1).

2. 비타민 D 결핍과 폐기능과의 연관성

비타민 D 결핍군은 정상군에 비해 1초간강제호기량비(% forced vital capacity in one second, %FEV₁), 노력성폐활량(functional vital capacity, FVC)이 낮게 측정되었으나 FEV₁/FVC는 높게 측정되었다($P < 0.01$) (Table 2).

3. 비타민 D와 폐활량 상관관계

비타민 농도와 %FVC의 상관계수는 0.081 ($P < 0.01$), FVC와의 상관계수는 0.125 ($P < 0.01$), %FEV₁와의 상관계수는 0.035 ($P <$

Table 1. Clinical characteristics of vitamin D deficiency subjects

Variable	25(OH)D (ng/mL)		P-value
	<20 (n=2,212)	≥20 (n=1,041)	
Sex			<0.01
Male	1,828 (82.7)	968 (93.0)	
Female	384 (17.3)	73 (7.0)	
Age (yr)			<0.01
<30	672 (30.4)	273 (26.2)	
30–39	1,066 (48.2)	471 (45.2)	
40–49	354 (16.0)	196 (18.8)	
≥50	120 (5.4)	101 (9.7)	
Body mass index (kg/m ²)			<0.01
<23	869 (39.3)	339 (32.6)	
23–25	582 (26.3)	300 (28.8)	
≥25	761 (34.4)	402 (38.6)	
Smoking			<0.01
Never	1,174 (53.1)	415 (39.9)	
Ex-smoker	420 (19.0)	240 (23.1)	
Current	618 (27.9)	386 (37.1)	
Season			<0.01
Spring	199 (9.0)	35 (3.4)	
Summer	639 (28.9)	447 (42.9)	
Fall	1,173 (53.0)	528 (50.7)	
Winter	201 (9.1)	31 (3.0)	
Asthma (n=1,332)	n=902	n=430	>0.60
Yes	12 (1.3)	4 (0.9)	
No	890 (98.7)	426 (99.1)	

Values are presented as number (%).
25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

0.05)로 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으나 비타민 D와 FEV₁/FVC의 상관계수는 -0.083 ($P < 0.01$)으로 유의한 음의 상관관계를 보였다. 흡연 유무를 보정 후 비타민 D 농도와 %FVC ($R = 0.058, P < 0.01$), FVC ($R = -0.093, P < 0.01$)는 유의한 양의 상관관계를 보였고 FEV₁/FVC ($R = -0.055, P < 0.01$)은 유의한 음의 상관관계를 보였다. 천식 유무를 확인 할 수 있었던 1,332명에서 흡연과 천식 유무를 보정한 후 비타민 D 농도와 %FVC ($R = 0.103, P < 0.01$)는 유의한 양의 상관관계를 보였고 FEV₁/FVC ($R = -0.119, P < 0.01$)는 유의한 음의 상관관계를 보였다(Table 3).

고 찰

본 연구는 비타민 D 결핍과 폐기능의 연관성이 거주지역 범위에 영향을 받는지 알아보고자 실시하였다. 이전 연구에서 한 지역에 국한된 거주자를 대상으로 하였던 Shaheen 등¹³⁾은 비타민 D와 폐기능 사이에 유의한 통계적 관계는 없었다고 하였고 여러 지역 거주자를 대상으로 하였던 Black 등¹¹⁾과 Choi 등¹²⁾은 비타민 D 농도가

Table 2. Lung function by serum 25(OH)D deficiency in subjects

Variable	25(OH)D (ng/mL)		P-value
	<20	≥20	
%FEV ₁	94.6±12.3	95.1±12.2	<0.01
FVC (L)	4.38±0.83	4.55±0.71	<0.01
%FVC	94.7±12.9	96.4±12.9	0.13
FEV ₁ /FVC	83.3±6.7	82.3±6.7	<0.01

Values are presented as mean ± standard deviation.
25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; %FEV₁, % forced vital capacity in one second; %FVC, % forced vital capacity.

Table 3. Relationship of serum vitamin D and lung function

Variable	25(OH)D, correlation coefficient		
	Model 1 (n=3,253)	Model 2 (n=3,253)	Model 3 (n=1,332)
%FVC	0.081**	0.058**	0.103**
%FEV ₁	0.035*	0.019	0.012
FEV ₁ /FVC	-0.083**	-0.055**	-0.119**
FVC	0.125**	0.093**	-0.042

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; model 1, unadjusted; model 2, adjusted by smoking; model 3, adjusted by smoking and asthma; %FVC, % forced vital capacity; %FEV₁, % forced vital capacity in one second.
* $P < 0.05$. ** $P < 0.01$.

낮은 경우에 FEV₁, FVC이 낮다고 보고하여 이러한 차이가 거주지역 범위 차이에 따른 결과인지를 알아보고자 본 연구를 실시하였다. 본 연구에서 비타민 D 결핍군은 정상군에 비해 %FEV₁, FVC가 낮게 측정되어 비타민 D 결핍과 폐기능의 관계는 거주지역 범위에 따른 영향을 받지 않았다. 본 연구에서 비타민 D 농도가 증가함에 따라 %FVC는 증가하고 FEV₁/FVC는 감소하는 경향을 보였는데 이러한 이유는 혈중 비타민 D가 증가에 따른 폐기능 증가에 있어서 FEV가 FEV₁보다 가파르게 증가하기 때문으로 생각되며 다른 연구에서도 비타민 D 증가에 따른 폐기능 증가에 있어서 FVC가 FEV₁보다 가파르게 증가하는 경향을 보인다.^{10,11,13)}

이전 많은 연구에서 비타민 D의 천식, 폐질환에서의 연관성, 기전은 알려져 있으나 폐기능과의 연관성에 대해서는 명확한 기전이 알려져 있지 않다.^{8,9)} 그러나 최근에 비타민 D가 항염증 효과와 폐기능에 영향을 미치는 유전자 발현에 관여한다는 보고가 있어 비타민 D의 폐기능에 대한 영향이 유전자 발현에 의하여 발생할 가능성이 제안되고 있다.¹⁷⁾ 또한 비타민 D는 선천, 후천 면역 모두에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데 cathelicidin과 같은 항균 펩티드(antimicropeptide)의 발생에 영향을 미치며, 또한 T 세포의 활성화 과정, 항원표출 세포(antigen presenting cell)의 기능에 영향을 미쳐 후천면역반응을 조절하기도 한다.¹⁸⁻²¹⁾ 비타민 D가 결핍되면 면역기능 장애에 의해 발생하는 반복되는 호흡기 감염에 의해 폐기능 감소가 발생할 가능성도 있어 FEV₁보다 FVC가 더욱 비타민 D의 농도에 영향을 받으리라 생각된다. 최근 흡연과 비타민 D와

의 관계에 대한 연구에서 흡연이 일으키는 폐기능 감소를 비타민 D가 줄인다는 보고가 있는데 이는 비타민 D의 항염증 작용과 항산화 작용에 의한 것으로 알려져 있으며²²⁾ 본 연구에서도 흡연을 보정한 이후에 비타민 D의 증감에 따른 폐기능 변화가 감소하는 경향을 보였다. 성인 천식 환자의 60%에서는 천식이 충분히 조절되지 않고 정상인에 비해 낮은 폐기능을 보이는 것으로 알려져 있다.²³⁾ 국내 성인 환자의 유병률은 약 2%로 보고되고 있으나^{24,25)} 본 연구에서는 천식 유병률이 1.2%로 국내 다른 연구에 비해 낮게 측정되었고 조절되지 않은 천식이 폐기능에 영향을 미칠 수 있으나 본 연구에서는 천식 중등도와 조절 유무에 대해서는 조사하지 못하였다. 비타민 D와 폐기능의 관계에 대한 다른 견해로는 비타민 D가 섬유아 세포의 증식과 기도 콜라겐 형성에 영향을 미쳐 기도 개형에 관계함으로써 폐기능에 영향을 준다는 보고도 있다.^{26,27)}

본 연구의 단점은 첫째 후향적 단면 연구로 비타민 D 농도와 폐기능 사이의 인과관계를 밝히기 어렵고 대상자 선정에서 선택 편향이 발생할 수 있다. 둘째 연구 참여자의 기록에 의하므로 회상 편향이 발생할 수 있으며 비록 동일 직장인들로 연구 대상자를 정하였지만 이들 각각의 실외 근무 시간을 조사하지 못하였고 비타민 D 보조제 섭취와 같은 식생활 습관도 조사하지 못하였다. 그럼에도 불구하고 이 연구의 장점은 단일 기관 연구이므로 검사자, 검사 시설이 동일하였고 동일한 방법으로 모든 검사가 시행되었다. 또한 연구 대상자를 한 지역 거주자로 국한하여 위도와 날씨의 비타민 D에 대한 영향을 줄이려고 하였고 동일 사업장에서 실내 근무를 하는 사무직 직장인들을 대상으로 함으로써 생활활동에 따른 영향을 줄이려고 노력하였다.

결론적으로 비타민 D 결핍군에서 정상군에 비해 FEV₁, FVC의 감소를 발견할 수 있었으며 이전 연구 결과의 차이가 거주지역 범위에 의한 영향은 아닌 것으로 생각된다. 비타민 D 농도와 각 폐기능 단위 검사인 FEV₁, FVC에 있어서 앞으로 보다 많은 연구가 필요하리라 생각되며 이에 대한 연구 결과가 비타민 D의 폐기능에 미치는 영향에 대해 보다 많은 정보를 제공하리라 생각된다.

REFERENCES

- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
- van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:671-80.
- Choi EY. 25(OH)D status and demographic and lifestyle determinants of 25(OH)D among Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:526-35.
- 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;155:827-38.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
- Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:179-85.
- Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113-9.
- Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hypponen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr* 2011;106:1433-40.
- Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792-8.
- Choi CJ, Seo M, Choi WS, Kim KS, Youn SA, Lindsey T, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and lung function among Korean adults in Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1703-10.
- Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, Boucher BJ, Syddall HE, Sayer AA, et al. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* 2011;66:692-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-34.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Reardon BJ, Hansen JG, Crystal RG, Houston DK, Kritchevsky SB, Harris T, et al. Vitamin D-responsive GGPP2 variants associated with lung cell expression and lung function. *BMC Med Genet* 2013;14:122.
- Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:437-41.
- Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:154-62.
- Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:96-108.
- Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, Blumberg HM, Ziegler TR, Ray SM, et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:603-11.
- Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, Litonjua AA. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:616-21.
- Mincheva R, Ekerljung L, Bjerg A, Axelsson M, Popov TA, Lundback B, et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma: results from the population-based West Sweden Asthma study. *Respir Res* 2014;15:79.
- Kim H, Oh SY, Kang MH, Kim KN, Kim Y, Chang N. Association between Kimchi intake and asthma in Korean adults: the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2011). *J Med Food* 2014;17:172-8.

25. Kim SY, Jung JY, Park MS, Kang YA, Kim EY, Kim SK, et al. Increased prevalence of self-reported asthma among Korean adults: an analysis of KNHANES I and IV data. *Lung* 2013;191:281-8.
26. Dobak J, Grzybowski J, Liu FT, Landon B, Dobke M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1994;8:18-24.
27. Koli K, Keski-Oja J. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ* 2000;11:221-9.