

비타민 D 결핍과 임신의 주산기 예후

고려대학교 의과대학 산부인과학교실
진혜미·조금준

The Association between Vitamin D Deficiency and Perinatal Outcomes of Pregnancy

Hye-Mi Ji, M.D., Geum Joon Cho, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Vitamin D deficiency is a global health problem that increases risk for metabolic bone diseases in children and adults as well as many chronic illnesses including autoimmune diseases, type 2 diabetes, cardiovascular disease, infectious disease, and cancer. This has raised important questions concerning the physiological and clinical impact of low vitamin D levels during pregnancy, with implications for functions of vitamin D. The review describes the pathways that are required for metabolism and function of vitamin D, the various clinical complications that have been linked to impaired vitamin D status during pregnancy, and effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcomes.

Key Words: Vitamin D deficiency, Preeclampsia, Gestational diabetes, Perinatal outcome, Vitamin D supplementation

최근 피부암 예방을 위한 태양광 노출 회피 및 태양광 차단제의 사용 등 사회적 환경의 변화 추세에 따라 비타민 D 부족이 전세계적인 건강문제로 대두 되고 있다. 미국의 연구에 의하면 전 인구의 25%에서만이 비타민 D가 충분한 상태이고 호주의 경우 지역에 따라 37.4–67.3%가 비타민 D가 부족 상태에 해당하였다.^{1,2} 우리나라 산모를 대상으로 한 연구에서도 8%에서 비타민 D 결핍 상태, 70%에서 부족 상태를 보였다.³ 비타민 D의 골격계 이외 다른 장기에서의 역할이 규명되고 있고, 비타민 D 결핍이 자가면역 질환,

고혈압, 심혈관 질환, 당뇨병, 암 등과 같은 만성 질환들과의 연관성이 보고되면서 만성 질환에 대한 예방 및 치료적 수단으로써의 비타민 D에 대한 관심도 증가하고 있다.⁴

대부분의 나라에서 임신 중 비타민 D와 미네랄 섭취를 권장함에도 불구하고 임신 중 많은 여성에서 비타민 D가 부족한 것으로 알려져 있고, 이러한 임신 중의 비타민 D 부족과 임신, 태아 및 신생아의 예후와의 연관성이 보고되고 있다. 따라서 비타민 D의 부족이 임신 및 태아, 신생아의 건강에 미치는 영향에 대해 살펴보고 비타민 D를 보충하는 것이 부족과 관련된 질환에 효과적일 수 있는 지에 대해서도 살펴보도록 하겠다.

Received: 9 September 2015

Revised: 29 September 2015

Accepted: 30 September 2015

Correspondence to: Geum Joon Cho, M.D., Ph.D

Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148, Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel: +82-2-2626-3145, Fax: +82-2-838-1560

E-mail: md_cho@hanmail.net

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

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 that the original work is properly cited.

The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

본 론

1. 비타민 D의 대사와 기능

자외선은 피부조직에서 비타민 D 전구체(Vitamin D₃, cholecalcitriol)를 합성하고 비타민 D 전구체는 간으로 이

동하여 간세포에 의해서 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D)로 합성된다. 그 후 신장으로 이동하여 1,25(OH)₂D로 합성되면 이후 온 몸의 각 조직세포에 이동하여 비타민 D의 기능을 하게 된다. 신장세포가 합성하는 마지막 단계의 비타민 D의 형태, 즉 1,25(OH)₂D를 활성형 비타민 D라고 한다. 활성형 비타민 D는 혈액 중에 비타민 결합 단백질(vitamin D-binding protein, DBP)과 결합한 후 세포막을 통과하여 세포 내로 이동하고 세포 내의 세포질에서 비타민 결합 단백질과 분리되어 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)에 결합하게 된다.

일반적으로 활성형 비타민 D는 소장세포에 작용하여 비타민 D 의존성 칼슘 이송단백질의 생성을 조절함으로써 칼슘과 인의 흡수를 유발한다. 체내 비타민 D가 결핍되었을 경우, 식이에 포함된 칼슘의 10-15% 정도만이 흡수되지만 비타민 D가 충분한 경우에는 30-40%까지 칼슘의 흡수가 증가된다. 이러한 소장을 통한 칼슘 흡수 증가는 부갑상선 호르몬의 분비를 억제하여 뼈 흡수를 간접적으로 억제하게 된다. 활성형 비타민 D는 주로 부갑상선 호르몬과 섬유모세포인자 23 (fibroblast growth factor 23)에 의해 합성이 조절된다. 비타민 D 수용체는 뼈 외에 단핵구, 대식세포, 림프구 등의 면역 세포를 비롯한 인체 여러 조직에서 발현된다. 또한 비타민 D 대사에 관여하는 1 α -수산화효소(1 α -hydroxylase)가 신장 이외에 피부, 전립선, 호흡기 및 소화기계 조직에 분포하여 상황에 따라 활성형 비타민 D를 생성하기도 한다. 이러한 과정에서 활성형 비타민 D는 세포의 증식, 분화, 혈관생성, 면역 작용과 같은 숙주 방어 기전을 담당한다. 따라서 비타민 D는 뼈 대사의 고유 기능 이외에도 암세포의 증식 저하, 염증 및 염증 관련 질병을 예방할 수 있는 기능, 심혈관계 질병 및 고혈압 예방, 항당뇨병성 기능 등 여러 연구 결과들이 보고되고 있다.⁴

2. 임신 중 vitamin D의 대사

태아 발육에 필요한 칼슘을 충분히 제공하기 위해 임신 중 모체의 칼슘 대사는 커다란 변화가 일어난다. 태아의 뼈 성장을 위해 임신 중 모체의 장관을 통한 칼슘 흡수는 약 33% 증가하게 되며 특히 임신 제 3 삼분기에 흡수율이 가장 높다. 이러한 변화는 임신 중 활성형 비타민 D

의 증가에 일부 기인하며 부갑상선 관련 단백, 난포호르몬(estradiol), 태반유선자극호르몬(placental lactogen), 유즙호르몬(prolactin) 등의 조절인자에 의해 발생한다. 비타민 D 대사체 중 25(OH)D 만이 태반을 통과하며 체대혈의 25(OH)D 수치는 모체 혈중 농도의 약 80-100% 정도로 유지된다.⁵

3. 임신 중 Vitamin D 부족의 발생률

2011년 Endocrine society에서는 비타민 D 결핍은 혈중 25(OH)D 농도 20 ng/mL (50 nmol/L) 미만으로 정의하였으며 부족은 21-29 ng/ml (52.5-72.5 nmol/L)로 정의하였다.⁶ 비타민 D 결핍은 북유럽 특히 어두운 피부색을 가진 여성에서 흔하다. 겨울과 봄이 여름과 가을과 비교하여 세 배 높게 발생한다. 미국^{7,8}과 캐나다,⁹ 유럽,¹⁰ 호주,¹¹ 아시아¹²에서도 임신 중 높은 비타민 D 결핍 또는 부족이 보고되면서 임신부와 수유부를 비타민 D 결핍의 고위험군으로 분류하였다.⁶

4. 임신 중 비타민 D 결핍과 임신 예후

1) 임신 중 임신성 고혈압 발생과의 연관성

임신성 고혈압의 원인에 대한 가설 중 모체의 칼슘 상태가 중요하며 특히 칼슘의 섭취가 낮은 모체에서 칼슘의 보충이 임신성 고혈압의 위험성을 감소시킨다는 연구가 있다.¹³ 따라서 비타민 D를 포함한 calciotropic hormones의 역할이 합리적으로 접근 될 수 있다. 여러 환자-대조군 연구와 전향적 코호트 연구에서 임신 초기,¹⁴⁻¹⁶ 중기,^{17,18} 후기^{14,19,20}에서 임신성 고혈압이 발생한 경우 대조군보다 혈중 비타민 농도가 낮았고 비타민 D 결핍이 있을 경우 임신성 고혈압의 위험성이 증가하였다. 한 단면조사 연구에서는 임신 22주 이전에 혈중 비타민 농도가 37.5 nmol/L 보다 낮을 경우 높은 임신부보다 임신성 고혈압 발생의 위험성이 5배 높았다.¹⁴ 23,425명의 노르웨이 임신부를 대상으로 한 코호트 연구에서도 임신 22주에 비타민 D의 섭취가 낮은 산모에서 임신성 고혈압 발생의 위험성이 증가하는 비슷한 결과를 보였다.²¹

최근에 임신부의 비타민 D 농도와 임신성 고혈압 발생과의 연관성에 대한 여러 메타 분석 연구가 보고되었다.²²⁻

²⁷ 하지만 이러한 메타분석은 일관적인 결과를 보이지 않았다. 특히 한 연구에서는 비타민 D가 높더라도 임신성 고혈압의 위험성을 낮추지 못한다고 보고하였다.²²

2) 임신성 당뇨와의 연관성

임신성 고혈압과 유사하게 임신성 당뇨와 비타민 D 상태와 관련된 상반된 결과들이 보고 되었다.²⁸⁻³⁶ 한 연구에서는 혈중 비타민 D 농도가 낮은 경우(<50 nmol/l) 공복 혈당, 당화혈색소, 인슐린 저항성이 높았다고 보고하였다.³⁷ 최근 메타 분석 연구에서는 임신성 당뇨가 있는 임신부에서 낮은 비타민 D 농도(3.9-7.4 nmol/L)를 보였으며 비타민 D 결핍이 있는 경우 임신성 당뇨병 발생의 위험이 40-60%로 증가하는 결과를 보였다.^{25, 27, 38} 1,953명의 중국 임신부를 대상으로 한 전향적 연구에서는 임신 16-20주에 비타민 D 결핍을 갖는 경우 임신성 당뇨병의 발생 위험이 증가하였다(OR 1.02, 95% CI 1.00, 1.04).³⁹ 반면 호주의 대규모의 전향적 코호트 연구에서 5,109명의 산모를 대상으로 7.4%의 임신성 당뇨 발생률을 보였고 나이와 산과력, 흡연, 모체의 나이, 이전 임신에서 고혈압, 당뇨, 검사 시 계절 및 경제적 상태를 보정한 후에 임신 1삼분기의 비타민 D 결핍과 임신성 당뇨는 관련성을 보이지 않았다.²⁸

3) 조산과의 연관성

임신부의 혈중 비타민 D 농도와 조산과의 연관성에 관해서는 그 관계가 명확히 확립되어 있지 않다. 그러나 현재는 비타민 D 결핍과 조산의 연관성이 있다.^{37, 40, 41}는 결과보다 연관성이 없다.^{28, 42-48}는 결과를 더 많은 연구에서 보고하고 있다. Zhou 등은 임신 16-20주에 혈중 비타민 D가 높을 수록 조산의 높은 교차비를 가진다고 보고하였고,³⁹ Hossain 등도 조산아의 제대혈 내 비타민 D 농도가 만삭아에서 보다 오히려 높다고 보고 하였다(55 nmol/L vs 40 nmol/L, $P=0.009$).⁴⁹ 두 연구에서는 비타민 D 결핍이 조산의 위험성을 증가시킨다고 하였고 이 연구들에서는 조산을 35주 이하로 정의하였다.^{40, 41} 반면에 한 연구⁴⁸를 제외하고는 비타민 D 결핍과 조산과 관계가 없다고 한 모든 연구에서 조산을 37주 미만으로 정의하였으며 다양한 교란변수의 보정 여부가 결과에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

4) 기타

최근에 임신부의 비타민 D 농도와 분만 시기 및 분만 방

법과 관련된 연구들이 증가하고 있으나 아직 관계가 확립되어 있지 않다. 세 연구에서 다른 교란변수를 보정한 후에도 임신 초기 비타민 D 농도가 낮을수록 제왕절개에 의한 분만의 위험성이 증가한다고 보고하였다.^{37, 50, 51} 반면에 다른 두 연구에서는 임신 제 1 삼분기의 비타민 D 농도와 연관성이 없음을 보고하였다.^{39, 43} 분만 방법에 대한 비타민 D 결핍의 영향에 대한 평가는 제왕절개의 시행 원인과 관련하여 고려하여야 한다. Savvidou 등의 연구에서는 응급 제왕절개의 원인에 대해 태아절박가사(fetal distress)와 진행부전(failure to progress)으로 나누었고 두 그룹 모두에서 임신 초기의 25(OH)D 농도는 자연분만 산모와 차이가 없었다.⁵²

비타민 D 결핍과 세균질증(bacterial vaginosis)과의 연관성에 관하여 한 연구에서 임신 제 1삼분기의 비타민 D 결핍이 임신 중 세균질증 발생 위험성을 증가시키며 임신 중 비타민 D 결핍이 세균질증의 위험인자가 될 수 있다고 보고하였다.⁵³

5. 임신 중 비타민 D 결핍과 태아 및 신생아 예후

초기 구루병(rickets)과 증상 발현이 있는 신생아 저칼슘혈증은 비타민 D 결핍 산모에서 태어난 신생아에서 보고되어 왔다.⁵⁴⁻⁵⁶ 그러나 이런 결과들은 백인 산모에서는 매우 드물게 보고되나 어두운 피부색을 가진 산모에서 비타민 D 결핍이 있는 경우는 흔하게 나타난다. 태아의 근골격계 발달은 모체의 칼슘에 의존적이다. 비타민 D와 칼슘이 태아의 성장과 뼈의 발달에 중요하지만 아직 모체의 보충요법의 효과에 대해서는 밝혀지지 않았다.⁵⁷

1) 저체중아 발생과의 연관성

여러 연구에서 모체의 비타민 D 농도와 출생체중과의 연관성을 보고하였다. 한 연구에서 비타민 D 농도와 출생체중 백분위와는 양의 상관관계가 보고하였다.⁵⁸ 호주의 한 연구에서는 비타민 D 결핍 산모에서 태어난 신생아의 출생체중이 200 g 작았다고 보고하였다.¹¹ 네덜란드의 연구에서는 비타민 D 결핍이 있는 임신부에서 부당경량아의 위험성이 2.4배 높다고 보고하였다.⁵⁹ 다른 연구에서도 산모의 비타민 D 농도가 낮은 경우(<37.5 nmol/L) 부당경량아가 7.5배 증가한다고 보고하였다.⁶⁰ 반면 다른 연구에서는 임

신 초기의 산모의 비타민 D 농도가 출생체중과는 연관성이 없음을 보고하였다.⁶¹

2) 근골격계와의 연관성

임신 중 임신부의 비타민 D 상태와 태아 근골격계 발달과의 연관성이 보고되고 있다. 한 연구에는 임신 중 혈중 비타민 D 농도가 낮은 임신부에서는 산전초음파상 태아의 대퇴골 부피의 감소를 보고하였고⁶² 다른 연구에서는 대퇴골 골간단 확장을 보고하였다.⁶³

71명의 한국 신생아를 대상으로 한 연구에서는 출생 시 시행한 전신 골무기질량(bone mineral content)이 여름(6-9월)에서 겨울(1-3월)보다 6% 더 높았다.⁶⁴ 반면 미국에서 진행된 동일 연구자에 의한 연구에서는 여름에 태어난 신생아에서 골무기질량이 8-12%로 낮은 결과를 보였다.⁶⁵ 이러한 결과 차이의 원인으로는, 미국에서는 제 1삼분기에 비타민 D 보충이 잘 이루어지지 않으며, 따라서 겨울에 제 1삼분기를 보낼 경우 그 영향으로 여름에 태어나는 신생아의 골무기질이 감소된 조건을 보이게 되는 반면 한국에서는 임신 전기간에 걸쳐 비타민 D 결핍 상태를 보이며 또한 비타민 D 보충이 거의 없어 겨울에 태어난 신생아에서 제대 비타민 D 농도가 감소되어 있고 골무기질이 감소한 결과를 보이게 된 것으로 생각된다. Weiler 등은 임신 전기간 동안 비타민 D를 섭취 한 임신부에서 8월부터 4월까지 태어난 신생아의 제대혈 내 비타민 D 농도가 낮을 경우 키가 더 크고 무거웠다고 보고하였다. 그러나 뼈 크기는 증가되어 있지 않았고 전신 및 대퇴골의 골무기질량은 출생체중과 비교하여 유의하게 낮았다.⁶⁶

3) 기타

신생아 비타민 D의 농도는 임신부의 비타민 D의 농도와 연관이 있다. 따라서 비타민 D 결핍이 있는 임신부에서 태어난 신생아에서 역시 비타민 D 결핍의 위험성이 증가된다.¹¹ 한 연구에서 임신부의 15%에서 비타민 D 결핍이 있었고, 신생아의 11%가 비타민 D 결핍이 있었으며 비타민 D 결핍이 있는 임신부의 신생아에서 비타민 D 결핍의 위험성이 증가되었다고 보고하였다.¹¹ 비타민 D 결핍은 신생아 저칼슘 발작의 주요한 원인이다.⁶⁷ 한 연구에서는 저칼슘 발작이 있었던 신생아의 모체에서 비타민 D 결핍이 85%였으며 저칼슘 발작이 없었던 신생아의 모체에서는 50%였다.⁶⁷ 또

다른 연구에서도 저칼슘 발작이 있었던 신생아의 모체에서 모두 비타민 D 결핍이 있었다.⁶⁸

임신 중 모체의 낮은 비타민 D의 섭취는 자녀의 천식과 관련이 있다는 보고가 있다.⁶⁹ 제대혈 비타민의 D 농도가 낮을 때 바이러스성 기관지염 또는 호흡기 감염의 위험이 증가하며,^{70, 71} 신생아기의 낮은 비타민 D 농도는 아동기의 천식으로 연결된다.^{69, 72} 모체의 비타민 D와 태아의 폐 발달 및 아동기의 알레르기와의 관련성에 대한 연구가 더 필요하다.

6. 임신 중 비타민 D의 보충이 이러한 불량한 주산기 예후를 막을 수 있을까?

최근 발표된 무작위 대조 실험에 대한 메타 분석에서는 임신 중 비타민 D를 보충한 경우 혈중 비타민 D의 농도가 증가하는 것을 보고하였다.⁷³ 또한 비타민 D를 보충한 그룹에서 통계적으로 유의하게 큰 출생체중과 출생신장을 보였다. 하지만 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 부당경량아, 저체중아, 조산의 발생과, 제왕절개 시행 여부에 있어서는 차이를 보이지 않았다. 따라서 아직까지는 다양한 임신 관련 합병증을 줄이기 위해 임신 중 비타민 D의 보충을 권고하는 것은 그 이론적 근거가 부족한 것이 현실이다. 하지만 이러한 결과를 해석하는 데에는 몇가지 주의를 요한다. 우선 포함된 연구들마다 비타민 D의 용량과 사용기간, 모체 또는 신생아에서 연구 종료시점 등이 다르다는 것과 또한, 계절, 임신 중 체중 증가, 인종, 피부 특징 등의 교란변수에 대한 평가가 없는 경우도 많다는 것이다.

비록 임신성 고혈압과 임신성 당뇨 발생 감소에 대한 비타민 D 보충의 효과는 입증되지 않았지만 혈압의 감소나 당대사 미치는 효과를 지지하는 몇몇 증거는 보고되고 있다. 한 연구에서 비타민 D와 칼슘의 보충 후 수축기, 이완기 혈압 감소를 보고하였으며 비타민 D 단독 효과의 입증에 필요한 상태이다.⁷⁴ 또한 인슐린 저항성과 관련된 세 개의 연구가 있으나 아직 일관된 결과를 보이지 못했다.⁷⁵⁻⁷⁷ 따라서 더 높은 질의 대규모 무작위 대조 실험이 필요할 것이다.

현재 임신 중 비타민 보충요법의 이점에 대한 명확한 증거는 부족하다. 하지만 세계 많은 산모들의 비타민 D 섭취가 부족한 상황에서 적어도 매일 하루 600 IU의 섭취는 권

장하는 것은 타당할 것이다.⁷³

7. 임신 중 비타민 D 보충에 대한 가이드라인

2011년 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)에서는 비타민 D 결핍을 혈중 25(OH)D 농도가 32 ng/mL (80 nmol/L) 미만으로 정의하였으며 비타민 D 결핍이 있는 경우 매일 1,000–2,000 IU의 비타민 D를 보충할 것을 발표하였다 하지만 모든 임신부에서 비타민 D 결핍에 대한 선별검사(screening)을 권고 하고 있지 않다.⁷⁸

2011년 Endocrine Society의 clinical practice guideline에는 25(OH)D 측정에 대한 선별검사 적응증 안에 산모와 수유부가 포함되어 있다. 또한 비타민 D 결핍은 <20 ng/mL, 부족은 21–29 nL/mL으로 정의하였다. 비타민 결핍에 대한 보충요법으로 14–18세 산모에서 매일 600–1,000 IU, 19–50세 산모에서 매일 1,500–2,000 IU 권고 하고 있다.⁶

2014년 Royal College of Obstetricians & Gynaecologist (RCOG)에서 모든 임신부에서 선별검사를 권고 하지 않으며 피부색, 비만정도, 임신성 고혈압의 위험성, 비타민 D의 흡수를 제한하는 위장관계 상태 등의 위험인자를 고려하여 선별검사 할 것을 권고하고 있다.⁷⁹ 또한 저칼슘혈증이나 저칼슘혈증의 증상(뼈통증, 위장관계 질환, 알코올 남용, 이전 임신에서 구루병 자녀 출산, 비타민 D를 감소시키는 약물 복용)이 있을 시 검사할 것을 권고하고 있다. 비타민 D 보충요법은 모든 임신부에서 매일 400 IU, 임신성 고혈압 고위험 산모에서 매일 800 IU, 비타민 D 결핍 고위험 산모에서 매일 1,000 IU 권고하고 있다.⁷⁹

결론

현재 임신 중 비타민 D의 다양한 효과에 대한 연구가 많이 보고되고 있다. 비타민 D의 고전적인 역할인 모체의 칼슘 대사의 중요한 역할 뿐만 아니라 감염 및 면역에서의 역할도 밝혀지고 있다. 임신 중 비타민 D 농도와 산과적 합병증, 태아 성장, 뼈 발달과 관련된 관찰연구는 많이 보고되고 있다. 그러나 이런 관찰 연구들은 그 결과의 일관성이 떨어

지며 관찰연구 만을 근거로 전체 임신부에게 비타민 D 보충요법을 권고하기는 어려울 것이다. 따라서 대규모의 무작위 대조실험 및 임신 중 비타민 D의 기능에 대한 분자적, 세포학적 메커니즘에 대한 연구가 필요할 것이다.

References

- 1) Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519-27.
- 2) van der Mei IA, Ponsonby AL, Engelsen O, Pasco JA, McGrath JJ, Eyles DW, et al. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect* 2007;115:1132-9.
- 3) Na BM, No SJ, Kim MJ, Han HS, Jeong EH, Han YH, et al. Nutritional Status of Vitamin D in Korean Mothers and their Newborn Infants. *Korean J perinatol* 2007;18: 399-406.
- 4) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- 5) Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys* 2012;523:37-47.
- 6) 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.
- 7) Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:436 e1-8.
- 8) Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, McNeil RB, Ebeling M, Hollis BW. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol* 2011;28:7-12.
- 9) Sloka S, Stokes J, Randell E, Newhook LA. Seasonal variation of maternal serum vitamin D in Newfoundland and Labrador. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:313-21.
- 10) Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr* 2009;102:876-81.
- 11) Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:372-7.
- 12) Madar AA, Stene LC, Meyer HE. Vitamin D status among

- immigrant mothers from Pakistan, Turkey and Somalia and their infants attending child health clinics in Norway. *Br J Nutr* 2009;101:1052-8.
- 13) Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001059.
 - 14) Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3517-22.
 - 15) Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105-9.
 - 16) Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology* 2014;25:207-14.
 - 17) Wei SQ, Audibert F, Hidirolou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2012;119:832-9.
 - 18) Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:366 e1-6.
 - 19) Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:149 e1-7.
 - 20) Abedi P, Mohaghegh Z, Afshary P, Latifi M. The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. *Matern Child Nutr* 2014;10:206-12.
 - 21) Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009;20:720-6.
 - 22) Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18:1-190.
 - 23) Hyppönen E, Cavadin A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, et al. Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2013;63:331-40.
 - 24) Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;6 Suppl 1:75-90.
 - 25) Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
 - 26) Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3165-73.
 - 27) Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:889-99.
 - 28) Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2014;99:287-95.
 - 29) Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:27-32.
 - 30) Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008;25:678-84.
 - 31) Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze JL, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014;51:609-16.
 - 32) McManus R, Summers K, de Vrijer B, Cohen N, Thompson A, Giroux I. Maternal, umbilical arterial and umbilical venous 25-hydroxyvitamin D and adipocytokine concentrations in pregnancies with and without gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:635-41.
 - 33) Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:560 e1-8.
 - 34) Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K, Li W, Ping F, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci* 2012;25:399-406.
 - 35) Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:646-52.
 - 36) Whitelaw DC, Scally AJ, Tuffnell DJ, Davies TJ, Fraser WD, Bhopal RS, et al. Associations of circulating calcium and 25-hydroxyvitamin D with glucose metabolism in

- pregnancy: a cross-sectional study in European and South Asian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:938-46.
- 37) Perez-Ferre N, Torrejon MJ, Fuentes M, Fernandez MD, Ramos A, Bordiu E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract* 2012;18:676-84.
- 38) Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012;23:465-9.
- 39) Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:925-30.
- 40) Bodnar LM, Rouse DJ, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Spong CY, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D and preterm birth in twin gestations. *Obstet Gynecol* 2013; 122:91-8.
- 41) Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, Platt RW, Parks WT, Catov JM, et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am J Epidemiol* 2014;179:168-76.
- 42) Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia. *BJOG* 2010;117:1593-8.
- 43) Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR; Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D(3) status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:6-9.
- 44) Dunlop AL, Taylor RN, Tangpricha V, Fortunato S, Menon R. Maternal micronutrient status and preterm versus term birth for black and white US women. *Reprod Sci* 2012; 19:939-48.
- 45) Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, Spiegelman D, Manji KP, Giovannucci EL, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J Infect Dis* 2009;200:1022-30.
- 46) Delmas PD, Glorieux FH, Delvin EE, Salle BL, Melki I. Perinatal serum bone Gla-protein and vitamin D metabolites in preterm and fullterm neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:588-91.
- 47) Thorp JM, Camargo CA, McGee PL, Harper M, Klebanoff MA, Sorokin Y, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Vitamin D status and recurrent preterm birth: a nested case-control study in high-risk women. *BJOG* 2012;119:1617-23.
- 48) Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol* 2011;28:667-72.
- 49) Hossain N, Khanani R, Hussain-Kanani F, Shah T, Arif S, Pal L. High prevalence of vitamin D deficiency in Pakistani mothers and their newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:229-33.
- 50) Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:940-5.
- 51) Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients* 2012;4:319-30.
- 52) Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr* 2012;108:1972-5.
- 53) Folayan MO, Haire B, Harrison A, Fatusi O, Brown B. Beyond informed consent: ethical considerations in the design and implementation of sexual and reproductive health research among adolescents. *Afr J Reprod Health* 2014;18:118-26.
- 54) Innes AM, Seshia MM, Prasad C, Al Saif S, Friesen FR, Chudley AE, et al. Congenital rickets caused by maternal vitamin D deficiency. *Paediatr Child Health* 2002;7:455-8.
- 55) Anatoliotaki M, Tsilimigaki A, Tsekoura T, Schinaki A, Stefanaki S, Nicolaidou P. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency in a sunny island of Greece. *Acta Paediatr* 2003;92:389-91.
- 56) Orbak Z, Karacan M, Doneray H, Karakelleoglu C. Congenital rickets presenting with hypocalcaemic seizures. *West Indian Med J* 2007;56:364-7.
- 57) Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:194-204.
- 58) Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:556 e1-4.
- 59) Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijdsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010;104:108-17.
- 60) Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin

- D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010;140:999-1006.
- 61) Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:906-12.
 - 62) Ioannou C, Javaid MK, Mahon P, Yaqub MK, Harvey NC, Godfrey KM, et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E2070-7.
 - 63) Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25:14-9.
 - 64) Namgung R, Tsang RC, Lee C, Han DG, Ho ML, Sierra RI. Low total body bone mineral content and high bone resorption in Korean winter-born versus summer-born newborn infants. *J Pediatr* 1998;132:421-5.
 - 65) Namgung R, Tsang RC. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *Proc Nutr Soc* 2000;59:55-63.
 - 66) Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U, et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005;172:757-61.
 - 67) Mehrotra P, Marwaha RK, Aneja S, Seth A, Singla BM, Ashraf G, et al. Hypovitaminosis d and hypocalcemic seizures in infancy. *Indian Pediatr* 2010;47:581-6.
 - 68) Salama MM, El-Sakka AS. Hypocalcemic seizures in breastfed infants with rickets secondary to severe maternal vitamin D deficiency. *Pak J Biol Sci* 2010;13:437-42.
 - 69) Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
 - 70) Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpfen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513-20.
 - 71) Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180-7.
 - 72) Walker VP, Zhang X, Rastegar I, Liu PT, Hollis BW, Adams JS, et al. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1835-43.
 - 73) Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103:1278-88e4.
 - 74) Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:38-42.
 - 75) Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1837-44.
 - 76) Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojaoddiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:396-9.
 - 77) Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013;98: 1425-32.
 - 78) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:197-8.
 - 79) Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. Scientific Impact Paper No. 43 : Vitamin D in Pregnancy. 2014.

= 국 문 초 록 =

최근 비타민 D 부족이 전세계적인 건강문제로 대두 되고 있다. 비타민 D의 골격계에서의 역할과 더불어 비타민 D 결핍이 자가면역 질환, 고혈압, 심혈관 질환, 당뇨병, 암 등과 같은 만성 질환들과의 연관성이 보고되면서 이에 대한 예방 및 치료적 수단으로써의 비타민 D 역할에 대한 관심도 증가하고 있다. 대부분의 나라에서 임신 중 비타민 D와 미네랄 섭취를 권장함에도 불구하고 임신 중 많은 여성이 비타민 D가 부족한 것으로 알려져 있고, 이러한 임신 중의 비타민 D 부족은 임신과 태아 및 신생아의 예후에 영향을 미치게 된다. 비타민 D의 부족이 임신 중 미치는 영향 및 태아, 신생아의 건강에 미치는 영향에 대해 살펴보고 임신 중 비타민 D 보충요법에 의한 임신의 주산기 예후에 대해 고찰하고자 한다.

중심 단어: 비타민 D 결핍, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 주산기예후, 비타민 D 보충요법