



# 한국 성인에서 비타민 D와 흔한 만성질환 지표 간의 연관성

## Associations between Vitamin D and Indicators of Common Chronic Diseases in Korean Adults

윤혜령<sup>1</sup> · 광혁신<sup>2</sup> · 나은희<sup>2</sup> · 조치현<sup>1</sup>

Hye-Ryung Yoon, M.D.<sup>1</sup>, Hyuksin Kwak<sup>2</sup>, Eun-Hee Nah, M.D.<sup>2</sup>, Chi-Hyun Cho, M.D.<sup>1</sup>

고려대학교 안산병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 한국건강관리협회<sup>2</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Korea University Ansan Hospital, Ansan; Korea Association of Health Promotion<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Background:** Vitamin D receptors exist in all cells throughout the human body regulating transcription and expression of various target genes. Recent studies have focused on the potential novel functions of vitamin D other than bone metabolism. We attempted to identify the status of vitamin D deficiency in Korean adults and elucidate associations between vitamin D and indicators of common chronic diseases, such as obesity, dyslipidemia, fatty liver, hypertension, diabetes, kidney disease, and depression.

**Methods:** From August to December 2021, 4,545 individuals (1,653 men and 2,892 women) over the age of 20 were studied. Serum total 25-hydroxyvitamin D was measured using an electrochemiluminescence immunoassay with a 25-hydroxyvitamin D kit (Roche Diagnostics, Germany). The corresponding results of a mental health questionnaire, waist circumference, body mass index, and blood pressure were collected, alongside blood levels of total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, AST, ALT,  $\gamma$ -GT, fasting blood glucose, HbA1c, and creatinine.

**Results:** Vitamin D levels increased with age. Prevalence of vitamin D deficiency ( $<10$  ng/mL) was the highest among people in their 20s. Overall, vitamin D levels were under 30 ng/mL in 83.7% of men and 73.4% of women. Vitamin D was inversely associated with waist circumference, body mass index, systolic blood pressure,  $\gamma$ -GT, total cholesterol, triglycerides, and LDL-cholesterol (each,  $P < 0.001$ ). Meanwhile, vitamin D was positively associated with HDL-cholesterol ( $P = 0.002$ ).

**Conclusions:** Lower serum vitamin D levels led to stronger associations with indicators of obesity, dyslipidemia, hypertension, and fatty liver. Ultimately, this suggests that vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome.

**Key Words:** 25-hydroxyvitamin D, Vitamin D deficiency, Prevalence, Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Fatty liver

## 서론

비타민 D는 한국인에서 부족의 정도가 심하다고 알려져 있다[1, 2]. 그러나 다양한 정보 매체를 통하여 비타민 D의 중요성이 알려

지고, 2018년부터 만 66세 여성뿐 아니라 만 54세 여성에 대해서도 국민건강보험공단에서 일반건강검진 검사항목으로서 골밀도검사를 제공하면서[3], 골다공증 위험군에서 비타민 D 보충이 활발해졌다. 따라서, 한국인에서 비타민 D 부족의 현황을 다시 살펴볼 필요가 있다.

또한, 비타민 D 작용은 vitamin D receptor (VDR)에 의해 매개되는데, VDR은 인체 전체에 걸쳐 모든 세포에 존재하면서[4] 비타민 D와 결합한 후에 전사를 조절하고 다양한 표적유전자의 발현을 조절한다고 알려져 있다[5]. 이에 따라 비타민 D가 골대사 외에도 어떤 새로운 기능을 다양하게 하는지 규명하는 연구가 활발하게 이뤄지고 있으며[6, 7], 비타민 D 부족은 골격계 질환 외에도 지방세포, 심혈관계, 췌장, 뇌, 면역계 등의 다양한 질환과 관련성이 있다고 보고하고 있다[4, 7]. 이에 본 연구진은 한국 성인에서 비타민 D 부족 현황을 파악하고, 일반건강검진에서 일상적으로 시행되는 검사를 이용해 비만, 이상지질혈증, 고혈압, 지방간, 당뇨, 신질

**Corresponding author:** Hye-Ryung Yoon, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0001-9783-2943>

Department of Laboratory Medicine, Korea University, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-6525, Fax: +82-31-412-5314, E-mail: msyhr4f@hotmail.com

Received: December 29, 2022

Revision received: February 16, 2023

Accepted: February 17, 2023

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

© 2023, 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.

환 및 우울증과 같이 흔한 만성질환의 지표와 비타민 D 간의 연관성을 규명하고자 했다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

2021년 8월부터 12월까지 한국건강관리협회 서울서부지부에 내원한 만 20세 이상의 남녀 일반건강검진 수검자 중에서 연구 참여에 서면으로 동의한 총 4,545명을 대상으로 하였다. 본 연구는 연구윤리심의위원회의 승인에 따라 이루어졌다(승인 번호: 130750-202104-HR-003).

### 2. 검사 방법

연구 대상은 일반건강검진과 병행하여 비타민 D 검사 및 우울증 관련 설문을 실시하였다.

#### 1) 혈청 비타민 D 측정

시약은 25-hydroxyvitamin D kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)를 사용하고 자동면역장비인 Cobas 8000 e801 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan)을 이용하여 전기화학발광면역분석법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)으로 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) total을 측정했다. 혈청 비타민 D 농도의 상태는 결핍(deficiency) <10.0 ng/mL, 불충분(insufficiency) 10.0–29.9 ng/mL 및 적정(optimal) ≥30.0 ng/mL의 3가지로 분류해 판정하였다[8]. 연구 대상의 성별과 연령군에 따라 혈청 비타민 D 농도의 평균과 표준편차를 산정하였다.

#### 2) 우울증 관련 정신건강검사

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)를 이용해 설문한 결과에 따라 우울증의 정도를 점수화하였다.

#### 3) 일반건강검진 항목의 데이터 수집

자동화학분석기인 Labospect 008AS (Hitachi High-Tech Co., Tokyo, Japan)를 사용하여 공복혈당(hexokinase법), 총콜레스테롤(cholesterol esterase법), 중성지방(enzymatic with free glycerol elimination법), HDL 콜레스테롤(enzymatic with detergent), AST (MDH without P5P법), ALT (LDH without P5P법),  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -glutamyl-carboxy-nitroanilide법), creatinine (kinetic Jaffe without compensation법)을 측정하고, LDL 콜레스테롤 값은 계산식을 사용하여 산출하였다. 당화혈색소는 고성능액체크로마토그래피 원리를 이용한 Tosoh HLC-723 G11 분석기(Tosoh Co., Tokyo, Japan)로써 측정했다. 이와 같이 측정된 혈액검사 결과와 함께 허리둘레, 체질량

지수, 수축기 혈압 및 이완기 혈압 측정치를 수집하였다.

### 3. 통계 방법

연구 대상의 성별과 연령군에 따라 혈청 비타민 D 농도의 평균과 표준편차를 산정하였다. 혈청 비타민 D 농도에 대하여, 성별 간 차이의 분석은 *t*-검정을 하였고, 전체 및 남녀 각각에서 연령군별 차이 비교는 일원분산분석(one-way ANOVA)과 다중비교(Scheffe test)를 하였다. 비타민 D 결핍률에 대하여, 성별 간 차이의 분석과 전체 및 남녀 각각에서 연령군별 차이의 분석은 카이제곱검정을 하였다. 또한, 비타민 D와 흔한 만성질환 지표 간의 상관관계를 알기 위해 피어슨 상관분석을 하였고,  $P < 0.05$ 에서 유의한 것으로 간주하였다. 상관분석에서 유의하게 상관성을 보인 만성질환 지표들을 상세하게 살펴보기 위해서, 비타민 D와 유의한 상관관계를 보였던 지표 간의 연관성에 대해 다중 선형회귀분석을 하였고,  $P < 0.05$ 에서 유의한 것으로 간주하였다. 혈청 비타민 D 농도를 독립변수, 각 지표의 측정치를 종속변수로 하고 성별과 연령을 통제변수로 사용하여 보정했다. 본 연구의 통계는 PASW Statistics 18.0 (IBM Co., Chicago, USA)으로 분석하였다.

## 결 과

### 1. 성별 및 연령군의 구성

연구 대상 4,545명 중 남성이 1,653명(36.4%), 여성이 2,892명(63.6%)이었고, 연령군별로 보면 20대 680명, 30대 585명, 40대 653명, 50대 848명, 60대 1,204명, 70대 이상 575명으로 분포되어 있었다(Table 1).

### 2. 혈청 비타민 D 농도의 현황

#### 1) 성별 및 연령군에 따른 혈청 비타민 D 농도의 분포

혈청 비타민 D 농도의 전체 평균값( $\pm$ 표준편차)은 여성에서 23.7 ( $\pm$ 12.5) ng/mL이었고, 남성에서 21.3 ( $\pm$ 9.9) ng/mL이었다(Table 1). 20대를 제외한 모든 연령군에서 여성이 남성보다 더 높았다( $P < 0.001$ ). 혈청 비타민 D 농도는 남성과 여성 모두에서 20대가 가장 낮은 값을 보였고, 그 다음으로 40대, 30대, 50대, 60대, 70대 이상 순으로 증가하였다( $P < 0.001$ ).

#### 2) 성별 및 연령군에 따른 비타민 D 적정률과 불충분율, 결핍률

비타민 D 적정률과 불충분율, 결핍률은 남성에서 16.3%와 76.2%, 75%였고 여성에서 26.6%와 64.3%, 9.0%였다(Table 2). 비타민 D 결핍률은 여성에서 남성보다 더 높았으며( $P < 0.001$ ), 남녀 모두 60대에서 가장 낮고, 20대에서 가장 높았다( $P < 0.001$ ). 특히 20대 여성에서 비타민 D 결핍률이 두드러지게 높았다( $P < 0.001$ ).

Table 1. Distribution of serum vitamin D levels across age and sex groups

Age group	Total					Male					Female				
	N	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	P*	Multiple comparison	N	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	P†	Multiple comparison	N	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	P*	Multiple comparison
20-29 <sup>a</sup>	680	17.6	8.1	<0.001	a < c < b < d < e < f	293	17.8	7.6	<0.001	a < c < b < d < e < f	387	16.0	8.3	<0.001	a < c < b < d < e < f
30-39 <sup>b</sup>	585	20.4	10.3			263	20.0	9.8			322	20.8	10.6		
40-49 <sup>c</sup>	653	19.8	9.5			264	19.4	9.3			389	20.0	9.7		
50-59 <sup>d</sup>	848	22.8	11.2			239	20.4	8.2			609	23.8	12.0		
60-69 <sup>e</sup>	1,204	26.6	12.0			370	24.2	10.6			834	27.7	12.5		
≥ 70 <sup>f</sup>	575	28.1	13.7			224	25.6	11.4			351	29.7	14.8		
Total	4,545	22.8	11.7			1,653	21.3	9.9			2,892	23.7	12.5		

Data are presented as the mean and SD.

Sex-difference for serum vitamin D levels was analyzed using t-test ( $P < 0.001$ ).

\*Age-difference in the total group was analyzed using ANOVA and multiple comparison (Scheffé's method); †Age-difference in the female group was analyzed using ANOVA and multiple comparison (Scheffé's method).

### 3. 비타민 D와 흔한 만성질환 지표 간의 상관관계(피어슨 상관분석)

비타민 D와 흔한 만성질환 지표 간의 상관관계를 알아보기 위하여 피어슨 상관분석을 한 결과(Table 3), 여성에서 그리고 연령이 많을수록 혈청 비타민 D 농도가 높다는 것을 재차 확인할 수 있었다( $P < 0.001$ ). 또한, 수축기 혈압( $P = 0.002$ ) 및 HDL 콜레스테롤( $P < 0.001$ )의 수치와 혈청 비타민 D 농도 간에 양의 상관관계를 보였다. 반면, 혈청 비타민 D 농도는 허리둘레( $P = 0.001$ ), 체질량지수( $P < 0.001$ ), ALT ( $P = 0.005$ ),  $\gamma$ -GT ( $P < 0.001$ ), 총콜레스테롤( $P < 0.001$ ), 중성지방( $P < 0.001$ ), LDL 콜레스테롤( $P < 0.001$ ), 우울증 점수( $P < 0.001$ )의 수치와 음의 상관관계를 보였다.

### 4. 비타민 D와 흔한 만성질환 지표 간의 연관성(다중 선형회귀분석)

상관분석에서 유의하게 상관성을 보인 만성질환 지표들(허리둘레, 체질량지수, 수축기 혈압, ALT,  $\gamma$ -GT, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 우울증 점수)과 비타민 D에 대하여 각각 다중 선형회귀분석한 결과를 Table 3에 요약하였다. 회귀분석 모형 모두가 F-검정통계량이 충분히 커서 모형이 적합했다( $P < 0.001$ ). 모형에 의하면, 허리둘레, 체질량지수, 수축기 혈압,  $\gamma$ -GT, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 각각에 대한 혈청 비타민 D 농도의 계수는 음의 값을 보여, 혈청 비타민 D 농도는 각 지표 수치와 반비례 연관성을 보였다( $P < 0.001$ ). 반면에, HDL 콜레스테롤에 대한 혈청 비타민 D 농도의 계수는 양의 값을 보여, 혈청 비타민 D 농도와 HDL 콜레스테롤 수치 간에는 비례 연관성을 보였다( $P = 0.002$ ). 상관분석에서 비타민 D 농도와 양의 상관관계를 보였던 수축기 혈압이 회귀분석에서 반비례 연관성을 보이게 된 이유는 연령을 수축기 혈압의 통제변수로 보정하여 회귀분석을 시행했기 때문이다. 또한, ALT 수치와 우울증 점수 각각은 혈청 비타민 D 농도와 상관관계가 있었으나, 혈청 비타민 D 농도의 변화에 따른 영향력은 유의하지 않았다(ALT,  $P = 0.098$ ; 우울증 점수,  $P = 0.058$ ).

## 고 찰

한국 성인의 국민건강영양조사 결과, 2008년도 한국인의 비타민 D 부족 상태는 매우 심하였다[1]. 게다가 2008년도부터 2014년도까지 매년 실시한 국민건강영양조사에서, DiaSorin RIA로 분석된 혈청 비타민 D 평균 농도는 19.2 ng/mL부터 16.1 ng/mL로 점차 낮아지는 추이를 보였다[1]. 정확도가 높은 LC-MSMS에 의한 25(OH)D 측정치를 다른 분석법에 의한 결과와 비교 시, DiaSorin RIA에 의한 측정치는 0.8976의  $R^2$ 값과 +0.6 ng/mL의 평균 바이어스를 보였

**Table 2.** Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency across age and sex groups

Age group	Total (N = 4,545)			Male (N = 1,653)			Female (N = 2,892)		
	Insufficiency* N (%)	Deficiency* N (%)	P <sup>†</sup>	Insufficiency* N (%)	Deficiency* N (%)	P <sup>†</sup>	Insufficiency* N (%)	Deficiency* N (%)	P <sup>‡</sup>
20-29	525 (77.2) 640 (94.1)	115 (16.9)	<0.001	240 (81.9) 273 (93.2)	33 (11.3)	<0.001	285 (73.6) 367 (94.8)	82 (21.2)	<0.001
30-39	448 (76.6) 504 (86.2)	56 (9.6)		203 (77.2) 229 (87.1)	26 (9.9)		245 (76.1) 275 (85.4)	30 (9.3)	
40-49	490 (75.0) 563 (86.2)	73 (11.2)		209 (79.2) 232 (87.9)	23 (8.7)		281 (72.2) 331 (85.1)	50 (12.9)	
50-59	590 (69.7) 657 (77.7)	67 (7.9)		197 (82.4) 213 (89.1)	16 (6.7)		393 (64.6) 444 (73.0)	51 (8.4)	
60-69	747 (61.9) 792 (65.7)	45 (3.7)		266 (71.7) 280 (75.5)	14 (3.8)		481 (57.6) 512 (61.3)	31 (3.7)	
≥ 70	321 (55.8) 349 (60.7)	28 (4.9)		145 (64.7) 156 (69.6)	11 (4.9)		176 (50.1) 193 (55.0)	17 (4.8)	
Total	3,121 (68.7) 3,505 (77.1)	384 (8.4)		1,260 (76.2) 1,383 (83.7)	123 (7.5)		1,861 (64.3) 2,122 (73.4)	261 (9.0)	

Sex-difference for deficiency was analyzed using chi-square test ( $P < 0.001$ ).

\*Definition of vitamin D status: Optimal ( $\geq 30.0$  ng/mL), Insufficiency (10.0–29.9 ng/mL), Deficiency ( $< 10.0$  ng/mL); <sup>†</sup>Age-difference in the total group was analyzed using chi-square test; <sup>‡</sup>Age-difference in the male group was analyzed using chi-square test; <sup>§</sup>Age-difference in the female group was analyzed using chi-square test.

**Table 3.** Summary of Pearson correlation and multiple linear regression analysis between serum vitamin D levels and indicators of common chronic diseases

Indicator	N	Serum vitamin D level		Serum vitamin D level	
		Pearson correlation coefficient	P	Regression coefficient	P
Sex	4,545	0.102*	<0.001		
Age	4,545	0.322*	<0.001		
Waist circumference	4,518	-0.051*	0.001	-7.185*	<0.001
Body mass index	4,518	-0.073*	<0.001	-6.034*	<0.001
Systolic pressure	4,512	0.046*	0.002	-3.389*	<0.001
Diastolic pressure	4,512	0.010	0.507		
Aspartate aminotransferase	4,516	0.025	0.087		
Alanine aminotransferase	4,516	-0.042*	0.005	-1.654	0.098
γ-glutamyl transferase	4,516	-0.068*	<0.001	-4.108*	<0.001
Total cholesterol	2,178	-0.129*	<0.001	-4.895*	<0.001
Triglycerides	2,178	-0.128*	<0.001	-4.862*	<0.001
HDL-cholesterol	2,178	0.086*	<0.001	3.094*	0.002
LDL-cholesterol	2,178	-0.116*	<0.001	-4.219*	<0.001
Fasting blood glucose	4,515	0.029	0.053		
Hemoglobin A1C	186	0.069	0.347		
Creatinine	4,515	-0.009	0.551		
Depression (PHQ-9) score	4,527	-0.010*	<0.001	-4.171	0.058

Multiple linear regression analysis was performed between serum vitamin D level and each indicator showing a correlation ( $P < 0.05$ ) via Pearson correlation analysis.

\* $P < 0.05$  indicates significance.

고 Roche ECLIA에 의한 측정치는 0.8741의  $R^2$ 값과 +8.4 ng/mL의 평균 바이어스를 보였던 결과를 참조할 때[9], 본 연구에서 Roche ECLIA로 측정한 2021년도 혈청 비타민 D 평균 농도가 22.8 ng/mL를 보였지만 이전보다 개선되었다고 판단하기는 어려웠다.

혈청 비타민 D 평균 농도의 성별 분포를 비교했을 때, 2013년도

MSMS법으로 측정된 혈청 비타민 D 평균 농도가 남성 21.9 ng/mL, 여성 19.2 ng/mL로 남성에서 더 높았던 반면에, 본 연구의 혈청 비타민 D 평균 농도가 남성 21.3 ng/mL, 여성 23.7 ng/mL로 여성에서 더 높았다[2]. 비타민 D 결핍( $< 10$  ng/mL) 유병률은 2010–11년 [10], 2013년[2], 2021년 흐름에 따라 각각 5.1%와 4.7%, 7.5%를 보였



던 남성에 비해, 여성에서 9.7%와 11.8%, 9.0%를 보여 2021년도에는 성별 간 격차가 좁혀진 것을 알 수 있었다. 여기에서 연령군별 결핍 유병률을 흐름에 따라 상세히 비교하면, 2021년도 비타민 D 결핍 유병률이 30-50대 남성에서는 이전보다 증가하고 60대 및 70대 이상 여성에서는 이전보다 감소되었다. 이는 국민건강보험공단의 생애전환기 건강진단 검사로서 만 66세 여성에게만 2007년부터 제공되었던 골다공증 검사가 2018년도부터 만 54세 및 만 66세 여성에게 확대 제공되어 점점 활발히 시행됨으로써[3] 진단 후 진료의 기회가 많아지면서[11] 골다공증 고위험군, 즉 폐경 후 여성의 비타민 D 수치가 개선된 결과도 반영된 것으로 추정해 볼 수 있다.

혈청 비타민 D 평균 농도의 연령군별 분포를 비교했을 때, 2010-11년[10]과 2013년[2], 2021년 조사 모두에서 20대부터 70대 이상까지 연령이 증가할수록 비타민 D 평균 농도는 증가하였다. 비타민 D 결핍(<10 ng/mL) 유병률이 가장 낮은 연령군이 2010-11년 및 2013년에 50대 및 60대에서 2021년에 60대 및 70대 이상으로 이동했다. 비타민 D 결핍 유병률이 가장 높은 군은 2010-11년과 2013년, 2021년 모두에서 20대 여성군이었다. 20대 여성에서 심한 비타민 D 결핍을 보인 이유는 주로 실내에서 학업이나 디지털 기기의 이용에 많은 시간을 보낼 뿐 아니라[12], 빈번한 자외선 차단제를 사용하여 피부가 자외선에 의해 비타민 D를 효율적으로 합성할 수 있는 기회가 부족하기 때문으로 추측해 볼 수 있다[2]. 그러므로 20대 한국인 여성에서 자외선에 노출된 야외활동이나 비타민 D 보충제의 복용이 더욱 절실하다.

비타민 D는 1세기 전에 발견된 이후로 지식이 진보함에 따라, 이제는 비타민이 아니라 콜레스테롤을 근간으로 하는 스테로이드 호르몬과 같아서 VDR에 의해 매개되어 다양한 생리학적 기능을 하는 것으로 재정의되었다[13]. 비타민 D의 작용 기전을 보면, 지용성의 활성형 비타민 D(칼시트리올)가 비타민 D 결합단백에 결합하여 확산에 의해 핵막까지 쉽게 투과된다. 투과된 비타민 D가 VDR과 결합한 후, retinoid X receptor와 이형이합체를 형성하면, 표적 유전자의 프로모터부위나 먼 부위에서 vitamin D response element에 결합해 전사를 조절한다[5]. VDR은 상하부장관과 신장, 골격, 부갑상선에 존재하여 골대사 및 칼슘과 인의 항상성 조절에 관여한다[14]. 그뿐 아니라 VDR은 지방세포, 근육, 심혈관계, 면역계, 췌장, 뇌 등 인체 전체에 걸쳐 모든 세포 유형에 존재하여[4, 15, 16], 다양한 병태생리학적 과정을 조절하면서 다양한 역할을 한다고 알려져 있다[17].

한국인 국민건강영양조사 2012년과 2013년도 자료를 이용한 연구에서, 비타민 D 결핍군을 30 ng/mL 미만, 적정군을 30 ng/mL 이상으로 구분하고, modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III 2007 기준에 따라 대사증후군을 정의했을 때, 비타민 D 결핍군은 적정군보다 대사증후군의 위험도

가 1.336배 높았다[18]. 42,024명을 대상으로 한 21개의 코호트연구 및 55개 연구의 메타분석에 의하면, 체질량지수가 높을수록 혈청 비타민 D 농도가 낮은 결과를 보임을 확인하였다[19, 20]. 본 연구에서도 비타민 D 농도가 낮을수록 비만 지표(허리둘레와 체질량지수)의 수치가 높았다. 비만이 25-hydroxylase를 코드화하는 CYP2R1 유전자의 발현을 억제하여 25(OH)D 생성을 억제한다는 실험적인 데이터들도 나오고 있다[21, 22]. 본 연구에서는 비타민 D 농도가 낮을수록 이상지질혈증 지표인 총콜레스테롤, 중성지방 및 LDL 콜레스테롤의 수치가 높았고 HDL 콜레스테롤 수치가 낮았는데, 당뇨약 복용력이 없는 909명 남성 대상의 단면연구(cross-sectional study)에서 활성형 1,25(OH)<sub>2</sub>D 농도는 HDL 콜레스테롤 수치와 비례하는 반면, 저장형 25(OH)D 농도는 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 중성지방 수치와 반비례하여 비타민 D 결핍과 이상지질혈증 간에 연관성을 보였다[23].

비타민 D는 항증식성, 항염증성 및 항섬유화 특성을 갖고 있어서 비알코올성지방간을 포함한 만성간질환의 질병 진행에 영향을 미칠 수 있다는 게 드러났다[24]. 본 연구에서도 비타민 D 농도가 낮을수록 지방간 지표( $\gamma$ -GT 및 중성지방)의 수치가 높았다. 그러나, 비알코올성지방간 환자 대상의 6개 관찰연구와 무작위 배정 임상시험을 검토했을 때, 비타민 D 농도가 낮을수록 비알코올성지방간의 유병률과 심각도에 영향을 미치거나 비타민 D 보충제가 비알코올성지방간의 치료에 효과적이라는 결론은 내릴 수 없었다[25]. 본 연구에서는 비타민 D 농도가 낮을수록 수축기 혈압의 수치가 높았는데, 이전 보고에서 VDR이 결핍된 돌연변이 마우스를 이용한 실험과 세포배양에서, 활성형 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>는 VDR 의존 메커니즘에 의해 레닌 유전자의 전사를 직접 억제함으로써 레닌-안지오텐신 시스템의 과활성화를 방지하는 역할을 하며, 비타민 D 결핍은 고혈압과 심혈관질환의 위험도를 높인다고 밝혔다[26]. 비타민 D 농도가 낮을수록 인슐린 분비가 감소하고, 인슐린 감수성과 베타 세포의 기능을 감소시켜 인슐린 저항성과 비인슐린의존형 당뇨병을 촉발시킨다는 다수의 연구[27]와 달리, 542명 대상의 단면연구 결과상 포도당불내성을 보인 남성에서 혈당정상군보다 더 낮은 비타민 D 수치를 보였으나 여성에서는 이런 차이가 없었다[28]. 본 연구에서는 비타민 D 농도와 당뇨 지표(공복혈당과 당화혈색소)의 수치 간에 유의한 연관성은 없었다. 본 연구결과, 우울증 점수(PHQ-9 점수)가 혈청 비타민 D 농도와 상관성은 있었으나, 혈청 비타민 D 농도의 변화에 따른 영향력은 유의하지 않았다. 이와 관련하여 ‘비타민 D’ 및 ‘우울증’과 관련되어 2017년까지 발행된 모든 출판물에 대해 검토를 한 결과, 우울증과 비타민 D 간에 유의한 연관성을 보였다는 보고가 있었다[29]. 그러나 우울증 환자는 야외 활동이 적어지거나 영양섭취가 취약해지면서 혈청 비타민 D 수치가 낮아질 수 있기에, 비타민 D 결핍이 우울증의 원인인지 또는 결

과인지 명확하지 않다고 하였다.

본 연구의 결과를 요약하면, 비타민 D 농도가 낮을수록 비만과 이상지질혈증, 고혈압, 지방간 지표의 수치가 높게 나타나 비타민 D 결핍이 대사증후군과 연관성이 있음을 시사한다. 그러나 본 연구에 한계점이 남아 있다. 첫째, 연구 대상에서 당뇨약 복용 여부에 대한 정보를 미처 얻지 못하여 공복혈당/당화혈색소와 비타민 D 간의 연관성을 보는데 이를 반영하지 못했다. 둘째, 비타민 D와 각 만성질환 지표 간의 인과관계에 영향을 미칠 수 있는 교란변수들(예: 햇빛에 노출시간, 흡수장애증후군, 비타민 D 대사를 변화시키는 약물 복용력, 모유 수유 등) [29]의 영향을 다양하게 고려하지 못하였다. 셋째, 단면연구이므로 비타민 D와 각 만성질환 지표 간에 선후 관계와 인과 관계를 확인하기가 어려웠다. 한편, 이러한 한계점을 극복하고자 무작위 배정 임상시험으로 연구할 경우, 비타민 D 보충제가 치료 효과를 볼 수 있는 용량, 복용횟수, 복용기간 등을 질환마다 결정하기가 어렵고, 장기적인 연구가 필요한 점 등의 또 다른 한계점을 가진다. 따라서 비타민 D가 관련된 만성질환을 치료하거나 예방하는데 비타민 D 보충제를 쓰기 전에, 유전학적 증거나 실험적 증거로서 비타민 D가 이런 만성질환에 영향을 미치는 병태생리학적 경로를 밝히기 위한 노력이 앞으로 더 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**배경:** 비타민 D 수용체가 인체의 모든 세포에 존재하면서 비타민 D와 결합한 후에 전사를 조절하고 다양한 표적유전자의 발현을 조절한다고 알려짐에 따라, 비타민 D가 골대사 외에도 어떤 새로운 기능을 하며 다양한 질환들과 관련성이 있는지 규명하는 연구가 활발하다. 이에 본 연구에서 한국 성인의 비타민 D 결핍 현황을 파악하고, 비만, 이상지질혈증, 지방간, 고혈압, 당뇨, 신질환 및 우울증과 같은 흔한 만성질환의 지표들과 비타민 D 간의 연관성을 밝히고자 하였다.

**방법:** 2021년 8월부터 12월까지 한국건강관리협회 서울서부지부에서 건강검진을 시행한 만 20세 이상의 남녀 중 연구 참여에 동의한 4,545명(남, 1,653명; 여, 2,892명)을 연구 대상으로 하였다. 혈청 total 25-hydroxyvitamin D는 25-hydroxyvitamin D kit (Roche Diagnostics, Germany)를 이용하여 전기화학적발광면역분석법으로 측정했다. 또한, 정신건강검사 설문(Patient Health Questionnaire-9), 허리둘레, 체질량지수, 혈압, 공복혈당, 당화혈색소, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, AST, ALT,  $\gamma$ -GT, 크레아티닌의 결과를 수집했다. 이를 근거로 성별과 연령군에 따른 혈청 비타민 D 농도를 비교했으며, 비타민 D와 각 만성질환 지표 간에 대해 피어슨 상관분석 및 다중 선형회귀분석을 했다.

**결과:** 혈청 비타민 D 농도는 여성에서 남성보다 더 높았고, 연령대가 증가할수록 높아졌다. 비타민 D 결핍(10 ng/mL 미만) 유병률은 남녀 모두 20대에서 가장 높았고, 특히 20대 여성에서 현저히 높았다. 30 ng/mL 미만의 비타민 D 농도를 보이는 비율은 남성에서 83.7%, 여성에서 73.4%를 보였다. 피어슨 상관분석과 다중 선형 회귀분석을 종합한 결과, 혈청 비타민 D 농도는 허리둘레, 체질량지수, 수축기 혈압,  $\gamma$ -GT, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 수치와 각각 반비례 연관성을 보였다(각각,  $P < 0.001$ ). 반면, 혈청 비타민 D 농도는 HDL 콜레스테롤 수치와 비례 연관성을 보였다( $P = 0.002$ ).

**결론:** 비타민 D 농도가 낮을수록, 비만, 이상지질혈증, 고혈압, 지방간 관련 지표의 수치가 높았다. 이는 비타민 D 결핍이 대사증후군에 연관성이 있음을 시사한다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## 감사의 글

한국건강관리협회의 연구비 지원에 감사드립니다.

## REFERENCES

1. Jung SJ, Hwangbo Y, Jung JH, Kim J, Kim H, Jeong KH, et al. Recent trends in serum vitamin D levels among Korean population: Korea national health and nutrition examination survey 2008-2014. *Korean J Clin Geri* 2018;19:55-62.
2. 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.
3. Ministry of Health and Welfare. All amendments to the standards for conducting health examinations (notice) [Enforced on January 1st, 2018.] Ministry of Health and Welfare Notice No. 2017-228. Official e-government website of the Republic of Korea: Ministry of Health and Welfare's health department, 2017.
4. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
5. Feldman D, Krishnan A, et al. eds. Vitamin D: biology, actions, and clinical implications. In: Marcus R, Feldman D, et al. eds. *Osteoporosis*. 4th ed. Waltham, MA: Elsevier, 2013:283-328.

6. Carlberg C. Molecular approaches for optimizing vitamin D supplementation. *Vitam Horm* 2016;100:265-71.
7. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96:365-408.
8. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:287-301.
9. Kwak HS, Chung HJ, Cho DH, Park MH, Ku ES, Park EJ, et al. Efficacy of the measurement of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 levels by using PerkinElmer liquid chromatography-tandem mass spectrometry vitamin D kit compared with DiaSorin radioimmunoassay kit and Elecsys vitamin D total assay. *Ann Lab Med* 2015;35:263-5.
10. Jung IK. Prevalence of vitamin D deficiency in Korea: results from KNHANES 2010 to 2011. *J Nutr Health* 2013;46:540-51.
11. Health Insurance Review and Assessment Service. Analysis of the status of treatment for nutritional deficiency and obesity over the past five years (2017-2021). <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020041000100&brdScnBltno=4&brdBltno=10575#none> (Updated on Apr 2022)
12. Joo MH, Lee SH, Lee YK, Ryu SY. Vitamin D deficiency of the twenties in Korea: based on Korea national health and nutrition examination survey V. *Journal of the Korea Academia-Industrial Cooperation Society* 2018;19:303-11.
13. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest* 2017;127:1146-54.
14. van Driel M and van Leeuwen JP. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *Bonekey Rep* 2014;3:493.
15. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab* 2018;72:87-95.
16. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
17. Deluca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 2008;66:S73-87.
18. Park SJ, Lee HY, Cho CH, Lee JH, Lee JS. The correlation of vitamin D deficiency on metabolic syndrome in Korean adults using the propensity score matching. *Korean J Fam Pract* 2018;8:882-9.
19. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013;10:e1001383.
20. Rafiq S and Jeppesen PB. Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10:1182.
21. Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2019;34:1068-73.
22. Elkhwanky MS, Kumm O, Piltanen TT, Laru J, Morin-Papunen L, Muttikainen M, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. *JBM Plus* 2020;4:e10397.
23. Karhapää P, Pihlajamäki J, Pörsti I, Kastarinen M, Mustonen J, Niemelä O, et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010;268:604-10.
24. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Pierimarchi P, Chiesa C. Association between vitamin D levels and nonalcoholic fatty liver disease: potential confounding variables. *Mini Rev Med Chem* 2019;19:310-32.
25. Zhang Z, Thorne JL, Moore JB. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:449-58.
26. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-92.
27. Martin T and Campbell RK. Vitamin D and diabetes. *Diabetes Spectr* 2011;24:113-8.
28. Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care* 2010;33:1373-5.
29. Giordano N, Goracci A, Fagioli A. Depression and vitamin D deficiency: causality, assessment, and clinical practice implications. *Neuropsychiatry* 2017;7:606-14.