

# 비타민 D에 대한 최신지견

박 현 아<sup>1</sup> · 김 수 영<sup>2</sup> | <sup>1</sup>인제대학교 의과대학 서울백병원 가정의학과, <sup>2</sup>한림대학교 의과대학 강동성심병원 가정의학과

## Recent advance on vitamin D

Hyun Ah Park, MD<sup>1</sup> · Soo Young Kim, MD<sup>2\*</sup>

Department of Family Medicine, <sup>1</sup>Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, <sup>2</sup>Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

\*Corresponding author: Soo Young Kim, E-mail: pclove@hallym.or.kr

Received March 11, 2013 · Accepted March 25, 2013

Vitamin D is not only a nutrient, but also a hormone that affects the musculoskeletal system. Recently, extensive attention has been drawn to the autocrine and paracrine functions of vitamin D. Consequently, its extraskelatal effect and its known effects on the skeletal system have drawn particular interest. The socioeconomic development and aging of the population of Korea have also raised interest in dietary supplements. Because vitamin D deficiency is high among Koreans, both physicians and patients are questioning whether vitamin D supplements are needed. This review assessed the skeletal and extraskelatal efficacy of vitamin D with regard to mortality, cancer, cardiovascular disease, and diabetes via an evidence-based approach. The recent interest surrounding vitamin D can be expected to motivate many more studies on its effects and adverse effects, and accordingly, the level of evidence and recommendations will be adjusted. Clinicians should familiarize themselves with updated evidence about vitamin D, and must counsel patients with that evidence in mind.

**Keywords:** Vitamin D; Evidence-based medicine; Accidental falls; Osteoporosis; Neoplasms; Mortality; Cardiovascular diseases

### 서 론

최근 들어 의학계에서는 비타민 D에 대한 관심이 커지고 있다. 여러 학회 등에서 비타민 D에 대한 강좌가 이루어지고 수많은 연구결과가 발표되고 있다. 실제로 PubMed에서 *vitamin D AND meta-analysis [pt]*로 검색하였을 때 비타민 D에 대한 메타분석 문헌 224건 중 최근 2년 동안 출판된 것이 전체의 40%가 되었다. 의학계뿐만 아니라 신문, 방송 같은 미디어나 일반인 사이에서도 비타민 D에 대한 관심이 증가하였다. 비타민 D에 대한 최근 연구결과가 연이어

미디어에 소개되고 있으며 진료 중에 환자로부터 비타민 D 보충에 대해 질문을 받는 경우도 많아 졌다.

이러한 관심은 몇 가지 이유 때문으로 보인다. 첫째, 비타민 D 부족에 대한 여러 가지 충격적인 연구결과가 발표되었다. 우리나라뿐만 아니라 전 세계적으로 비타민 D가 부족하다는 사실이 알려지면서 비타민 D에 대한 관심을 높이는 계기가 되었다. 둘째, 비타민 D는 근골격계에 영향을 줄 뿐만 아니라 암, 심혈관질환, 당뇨병 등 수많은 질환과 연관성이 알려지게 되었다. 셋째, 비타민 D의 측정이 보편화되었다. 비타민 D 상태를 정확히 측정할 수 있는 기법이 알려지

© 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.

게 되었고 이것이 보편화된 것이 비타민 D에 대한 관심이 높이는 역할을 했다고 할 수 있다.

비타민 D는 구루병(rickets)이 대구 간유로 치료되고, 치료에 기여하는 성분을 비타민 D로 명명하면서 세상에 알려지게 되었고, 구루병의 원인은 비타민 D 결핍(deficiency)이라는 것이 증명되었다. 곧바로 우유에 비타민 D를 추가하는 프로그램을 시작하였고 곧 구루병은 사라지게 되었다[1].

최근 들어 비타민 D의 상태가 결핍은 아니지만 정상 이하인 상태, 즉 비타민 D 부족(insufficiency) 상태라는 것이 있고 이런 경우 명백한 증상이 나타나지는 않지만 여러 가지 문제를 일으킬 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 비타민 D가 뼈의 성장과 유지에 중요한 역할을 하기 때문에 비타민 D 부족에 대한 관심은 골절, 낙상, 골밀도와 같은 골격계적 문제에 일차적으로 집중되었다. 하지만 최근 몇 년 동안 비타민 D의 부족이 근골격계 이외의 문제를 일으킬 수도 있다는 사실이 관심을 받게 되면서 이에 대한 수많은 연구가 쏟아져 나오게 되었다. 하지만 연구에 따라 비타민 D의 효과 여부에 대한 일관성이 없고, 비타민 D 종류와 용량, 칼슘과 동반 투여 여부에 따라 다양한 결과를 보고되어, 여러 연구들을 종합적으로 분석하여 평가하는 것이 필요하게 되었다. 그런 이유로 이번 리뷰에서는 비타민 D 대사, 생리작용, 비타민 D 급원과 섭취량, 상태 평가, 역학 등 비타민 D에 대한 이해와 골격계와 비골격계 질환에 있어서 비타민 D 보충의 효과에 대해서 근거중심의학적적인 방법론을 적용하여 평가하도록 하겠다.

## 리뷰 방법

비타민 D에 대한 이 리뷰는 임상지침 검색, 체계적 문헌 고찰 검색, 최신 리뷰문헌에 대한 검토 등을 통해 이루어졌다. 임상지침 검색은 National guideline clearing-house 검색(검색어: *비타민 D*), PubMed(검색어: *vitamin D AND guideline [pt]*)에서 검색하였고, 체계적 문헌고찰은 PubMed에서 *vitamin D AND meta-analysis [pt]*로 검색하였다. 최신 리뷰문헌은 Trip database (<http://www.tripdatabase.com>) 검색을 통해 검토하였다. 이들 문헌들을 검토하여 비타민 D에 대한 최신지견에 대해 정리하였다.

## 비타민 D에 대한 이해

### 1. 비타민 D 대사

비타민 D는 체내에서 합성되어, 비타민이라기보다는 내분비 기능뿐만 아니라 자가분비(autocrine)와 측분비(paracrine) 기능을 가지는 호르몬으로 볼 수 있다. 비타민 D는 D1, D2, D3의 세 종류가 있지만 사람에게는 에르고칼시페롤(비타민 D2)과 콜레칼시페롤(비타민 D3)만 존재한다. D2는 주로 식물에 의해서 합성되고, D3는 주로 자외선 B에 노출되었을 때 피부에서 만들어진다.

피부가 290-315 nm 파장의 자외선을 받으면 피부에 있는 프로비타민 D3가 비타민 D3로 전환된다. 비타민 D는 자연식품과 강화식품 등 식품으로부터도 공급되는데, 생성되거나 흡수된 비타민 D는 지방세포에 저장되어 필요 시 유리된다. 비타민 D는 간에서 합성된 비타민 D 결합단백질과 결합하여 간으로 이동되고 간에서 1- $\alpha$  hydroxylase에 의해서 25-hydroxylation이 일어나 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]가 된다. 25(OH)D는 비활성형으로 신장에서 25(OH)D-1 $\alpha$ -hydroxylase에 의해 수산화되어 활성형인 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D)가 된다. 이 과정은 부갑상선호르몬과 저칼슘혈증, 저인산혈증에 의해 촉진되고, 칼슘과 1,25(OH)2D에 의해 억제된다[2].

### 2. 생리기능

비타민 D가 표적장기에 미치는 영향은 두 가지 경로를 거치는 것으로 추정된다. 첫 번째는 비유전체 효과(non-genomic effect)로 세포막의 전압의존성 칼슘채널을 통해 일어나는 빠른 작용이고, 두 번째는 핵막 비타민 D 수용체와 결합함으로써 단백질 합성을 자극하는 유전체 효과(genomic action) 경로로 상대적으로 천천히 일어난다[3].

1,25(OH)2D의 가장 중요한 역할은 체내 칼슘농도를 정상으로 유지하는 것이다. 이를 위해 1,25(OH)2D는 소장에서는 비타민 D 의존 칼슘수송단백질의 생성을 조절하여 칼슘과 인의 흡수를 증가시킨다. 25(OH)2D는 조골세포를 자극하여 receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)의 발현을 증가시키고, 이는 파골전구세포의 receptor acti-

vator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) 수용체와 결합하여 파골전구세포의 파골세포로의 분화를 촉진한다. 파골세포는 골흡수를 증가시켜 혈청의 칼슘과 인의 농도를 유지시킨다.

비타민 D의 고전적인 내분비 기능인 칼슘의 항상성을 유지하는 이외에도 세포의 분열, 분화, 면역기능에 관여하는 자가분비와 측분비 기능도 지닌다. 새롭게 밝혀지고 있는 비타민 D의 자가분비와 측분비기능이 비타민 D가 면역질환, 암, 심혈관계 질환과의 관련성을 설명할 수 있는 주요 기전이다. 인체 대부분의 세포에서는 비타민 D 수용체와 활성형 비타민 D를 생성하는 1- $\alpha$  hydroxylase, 분해하는 24-hydroxylase를 가지고 있다. 피부, 대장, 전립선, 유방, 췌장, 심장, 면역세포가 대표적이며 여기서 생성된 활성형 비타민 D는 골대사에 관여하지 않고, 비타민 D 수용체와 결합하여 세포성장과 분화, 면역기능에 관여하는 유전자 발현을 조절하는데, 사람에서는 0.8-5% 정도의 유전자가 1,25(OH)<sub>2</sub>D의 조절을 받고 있다[4].

### 3. 비타민 D 급원과 섭취량

비타민 D는 대부분 태양광선에 의해 만들어 지며, 식품으로 섭취되는 비타민 D는 많지 않다. 비타민 D가 풍부한 자연식품은 연어, 고등어, 청어, 정어리 같은 기름진 생선, 대구간유, 달걀노른자 등으로 이들은 콜레칼시페롤(cholecalciferol, D3)을 함유하고 있다. 반면, 에르고칼시페롤(ergocalciferol, D2)은 버섯 등과 같은 식물성 스테롤인 에르고스테롤의 자외선 조사에 의해 합성된다. 비타민 D 강화식품이 많은 미국에서는 비타민 D가 강화된 우유나 시리얼, 오렌지주스로 인한 섭취가 식품으로 인한 비타민 D 섭취의 대부분을 차지하지만[5], 국내에서는 미국만큼 우유 소비량이 많지 않고, 또 비타민 D 강화 우유가 소아용 우유만으로 한정되어 있어 식품으로의 섭취가 제한적이다.

한국인에서 음식으로 섭취하는 비타민 D의 양을 확인할 수 있는 자료는 많지 않다. 2005년 국민건강영양조사에 의하면 학동기부터 중년층까지는 비타민 D 섭취량은 남성에서는 일일 160-200 IU (4-5  $\mu$ g, 전환계수 1 IU=0.025  $\mu$ g), 여성에서는 130-160 IU 정도이며, 65세 이후로는 남녀모두 섭취량이 반 정도로 감소한다[6].

### 4. 비타민 D 상태 평가

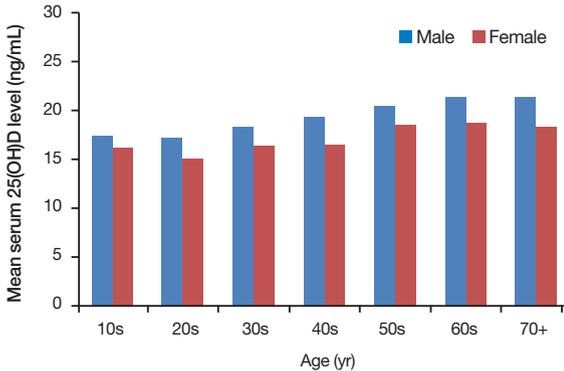
활성형인 1,25(OH)<sub>2</sub>D는 반감기가 4시간으로 짧고, 비타민 D부족이 있는 경우라도 부갑상선호르몬의 작용에 의해 정상이거나 오히려 증가할 수 있기 때문에, 체내 비타민 D 상태를 나타내지 못한다. 그러므로 비타민 D의 인체 저장은 반감기가 2-3주로 상대적으로 긴 25(OH)D로 측정한다.

골건강을 위한 비타민 D의 적정수준은 부갑상선호르몬을 최소한으로, 칼슘흡수를 최대한으로 하는 범위에서 결정된다[7]. 혈청 25(OH)D와 부갑상선호르몬은 반비례 관계를 보이다가, 어느 수준 이상에서는 혈청 25(OH)D가 증가하여도 부갑상선호르몬이 더 이상 감소하지는 않게 된다. 이 임계 농도는 연구마다 차이가 있는데, 대부분의 연구에서 20 ng/mL에서 30 ng/mL 사이를 제시하고 있다[8]. 칼슘흡수율을 관찰한 연구들에서 25(OH)D 농도가 20-30 ng/mL 사이에서 최대한이 되는 것으로 보고 있다[9].

세계보건기구에서는 25(OH)D 농도가 10 ng/mL 이하인 경우를 결핍, 20 ng/mL 이하인 경우를 부족으로 정의하였고[10], 미국 Institute of Medicine (IOM)에서는 12 ng/mL 이하를 결핍, 20 ng/mL 이상을 정상으로 보고 있다[11]. 하지만 여전히 기준의 통일이 이루어지고 있지 않아 20 ng/mL (50 nmol/L) 미만을 비타민 D 결핍으로, 21-29 ng/mL를 상대적 부족, 30 ng/mL 이상을 충분상태로 정의하기도 한다[12]. 국내에서는 비타민 D 결핍의 기준이 제시되어 있지 않다.

### 5. 비타민 D 역학

혈청 25(OH)D 20 ng/mL 이하를 기준으로 하였을 때 전 세계적으로 비타민 D 결핍(혹은 부족) 인구는 약 10억 명에 이를 것으로 추정된다. 비타민 D 결핍은 연령, 인종, 거주지역, 질병상태가 다른 다양한 인구집단에서 높은 비율로 보고되고 있다[2]. 특히 우리나라는 전세계적으로 비타민 D 결핍(혹은 부족)이 가장 심한 국가 중에 하나이다[13]. 2010년 국민건강영양조사에 참여한 10세 이상 한국인의 혈청 25(OH)D의 평균 농도는 모든 연령구간에서 25(OH)D 농도가 결핍(혹은 부족)의 기준인 20 ng/dL를 넘지 못하였다[14] (Figure 1).



**Figure 1.** Mean serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] by 10-year age categories (From Ministry of Health and Welfare. Korea health statistics 2010: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1). Seoul: Ministry of Health and Welfare; 2011) [14].

혈청 25(OH)D 20 ng/mL 이하를 비타민 D 부족 기준으로 하였을 때 한국인의 비타민 D 부족 비율은 남성 47.3%, 여성 64.5%이고, 30 ng/mL을 기준으로 하면 각각 86.8%, 93.3%에 이른다. 비타민 D 부족은 남녀 모두 20대에 최고 유병률을 보이고(남성 65.0%, 여성 79.9%) 나이가 들면서 감소하여 남성에서는 60대, 여성에서는 50대에서 최저 유병률을 보인 후 다시 증가한다[15]. 우리나라 젊은 층의 햇빛 노출 감소로 인한 높은 비타민 D 부족 비율은 영국의 National Diet and Nutrition Survey에서도 관찰되는 현상이다[16].

## 비타민D의 근골격계 효과

### 1. 비타민 D와 골밀도, 골절

골밀도에 대한 비타민 D의 영향은 비타민 D 단독투여는 위약과 차이가 없으며[17], 칼슘을 같이 투여한 경우 효과적이다[18]. 골밀도 증가의 효과는 비활성형보다 활성형이 효과적이었다[19].

비타민 D와 골절위험감소는 비타민 D 복용량을 고려하지 않은 메타분석에서는 관련성이 없게 나왔지만[20], 최근의 메타분석에서는 비타민 D의 골절감소 효과가 유의하게 나타났다[18,21,22]. 단, 비타민 D의 복용량이 일일 700 IU 이상인 경우와 비타민 D 혈청농도가 높게 유지된 경우 유의

하였으며[21], 지역사회거주자보다 시설거주자에서 더 효과적이었다[22]. 비타민 D의 효과를 칼슘의 효과와 분리해서 산출해낼 수는 없기 때문에, 골절예방을 위해서는 비타민 D를 칼슘과 함께 투여해야 하는 것으로 보인다[18,22].

2010 National Osteoporosis Foundation (NOF)에서는 50세 이상의 성인에서는 하루 800-1,000 IU의 비타민 D를 칼슘과 함께 섭취할 것을 권유하고 있으며, 비타민 D 결핍의 위험이 높은 노인의 경우 혈청농도를 측정하여 30 ng/mL 이상을 유지할 수 있도록 비타민 D를 보충할 것을 권유하고 있다[23]. 2010 북미폐경학회도 폐경 후 여성의 비타민 D섭취에 대해 NOF의 권고를 받아들이고 있다[24].

2012 US Preventive Services Task Force (USPSTF)에서는 골절위험감소를 위한 칼슘과 비타민 D의 보충이 이득과 위해를 평가하기에는 근거가 불충분하다는 다소 혼동스러운 결론을 제시하고 있다[25]. 이러한 결론을 내린 이유는 가장 대규모 연구였던 Women's Health Initiative (WHI)에서 비타민 D 400 IU과 1,000 mg의 칼슘보충이 골절위험을 감소시키지 못하였기 때문이다.

대한골대사학회의 2011 골다공증 진단 및 치료지침에서는 골다공증을 예방하고 치료하기 위해서 적절한 칼슘과 비타민 D의 섭취는 반드시 필요하다고 하였으며, 권장 섭취량은 일일 800 IU로 제안하였다[26].

### 2. 비타민 D와 근력, 낙상

비타민 D와 근력의 관련성을 본 17개의 임상시험에 대한 메타분석에서 비타민 D보충은 악력과 하지근력에는 영향을 미치지 못하였지만, 기저 25(OH)D의 농도가 25 ng/mL 이하로 낮았던 연구들을 모은 하위분석에서는 둔부근력의 유의한 호전을 보였다[27].

비타민 D와 낙상의 관련성을 본 8개의 임상시험에 대한 메타분석에서는 비타민 D를 하루 700-1,000 IU 보충하면 낙상의 위험이 19% 감소한 반면, 낮은 용량에서는 의미 있는 위험도 감소가 없었으며, 혈청 25(OH)D 농도를 24 ng/mL 이상으로 유지한 경우는 낙상위험도가 17% 감소한 반면, 이하의 농도에서는 낙상위험에 영향을 미치지 못하는 용량의 존적인 관계를 확인하였다[21].

비타민 D 보충은 비교적 비용이 낮고 안전한 낙상예방법으로, 특히 기저 비타민 D 결핍이 있는 군에서 더 효과적인 것으로 보인다. 2012 USPSTF 지역사회 거주하는 낙상위험이 높은 노인에서는 낙상을 예방하기 위해 비타민 D 보충을 권유하고 있으며[28], 2010 American Geriatrics Society와 British Geriatrics Society의 낙상예방에 대한 공동 진료지침에서도 지역사회거주노인과 시설거주노인 모두에서 비타민 D의 결핍이 있거나, 결핍이 의심되는 경우, 낙상의 위험이 높은 경우에서 최소 일일 800 IU 비타민 D 보충을 권고하고 있다[29]. 낙상예방을 위한 비타민 D 복용의 내용을 담은 국내지침은 아직 개발되어 있지 않다.

## 비타민 D의 비근골격계 효과

### 1. 전체 사망률 감소

대부분의 관찰연구 결과는 혈중 25(OH)D 농도가 낮은 군에서 사망률이 높고, 높은 군에서 사망률이 낮았다. 14편의 전향적 코호트연구에 대한 메타분석 결과 25(OH)D가 가장 높은 군에 속한 경우 가장 낮은 군에 비해 사망위험이 29% 낮았다[30]. 하지만 대체로 질병이 있거나 거동이 불편한 사람들은 대체로 햇빛을 받을 기회가 적고 영양상태가 불량하기 때문에 25(OH)D의 농도가 낮을 가능성이 있기 때문에 관찰 연구에서 25(OH)D의 농도가 사망 위험에 영향을 미치는 것은 원인이라기보다는 교란요인일 가능성을 배제할 수 없다. 무작위대조 비교임상시험은 비타민 D의 사망위험 감소효과가 관찰연구에서의 결과만큼 뚜렷하지 않았다. 13개 무작위대조연구(randomized clinical trials, RCT)에 대한 메타분석 결과에 의하면 비타민 D 보충은 사망위험을 7% 줄였지만, 칼슘과 같이 보충한 경우를 제외하면 사망률 감소가 의미가 없었다[31]. 비타민 D의 사망위험 감소에 대한 코크란리뷰에 의하면 50개 RCT를 분석하였을 때 비타민 D3를 투여하였을 때만 유의하게 사망률 감소효과가 있었지만 비타민 D3를 투여한 경우 신석의 위험이 높아졌다[32].

전체적으로 비타민 D를 보충하는 것이 사망률 감소효과는 불확실하거나 있더라도 매우 작다고 할 수 있으며 칼슘과 같이 보충하는지, 보충하는 비타민 D의 종류가 무엇인지에 따라

서 달라질 가능성이 있다. 하지만 RCT의 경우 사망 위험이 일차결과인 경우가 드물기 때문에 전체적인 효과의 크기가 과대평가되거나 과소평가될 가능성을 배제할 수는 없다[1].

### 2. 심혈관질환

심혈관질환 발생 혹은 사망위험의 경우도 전체 사망률과 유사한 경향을 보인다. 우선 9개 전향적 코호트연구에 대한 메타분석 결과에 의하면 혈중 25(OH)D 농도가 가장 높은 3분위수에 속하면 가장 낮은 3분위수에 비해서 심혈관질환 발생 위험이 40% 낮았다[33]. 하지만 51개 RCT에 대한 메타분석 결과 비타민 D 보충은 심근경색, 뇌졸중 발생에 영향을 주지 않았다[34].

비타민 D의 심혈관질환 관련성에서 관심을 끄는 주제는 칼슘과 심혈관질환과의 관련성이다. 왜냐하면 대부분의 경우 비타민 D는 칼슘과 같이 투여되기 때문이다. 칼슘 단독 혹은 비타민 D와 같이 투여한 WHI 연구를 포함하여 3편의 RCT를 분석하였을 때 심혈관질환 특히 심근경색의 발생 위험이 증가하였다[35].

12개 임상시험 결과에 대한 메타분석 결과 비타민 D 보충은 저밀도콜레스테롤을 3.23 mg/dL을 낮추었지만 중성지방과 고밀도콜레스테롤에는 영향을 미치지 않았으며[36], 전향적 연구에 대한 분석에서 1,000 IU 이상의 비타민 D 투여는 고혈압, 당뇨병 등 심혈관질환 위험인자의 발생을 다소 감소시켰지만, 그 이하에서는 효과가 없었다[37]. 따라서 현재까지의 결과로는 비타민 D의 보충이 심혈관질환 예방에 도움을 준다는 근거는 매우 미약하다고 할 수 있다.

### 3. 암

비타민 D는 낙상, 골절, 골밀도에 대한 효과뿐만 아니라 세포성장을 조절하는 호르몬의 역할을 하기 때문에 암 예방 효과에 대한 가능성이 제기되고 있다. 상당수 연구에서 혈중 비타민 D 농도와 일부 암의 관련성에 대한 연구를 하였다. 그 결과 후향적 관찰연구에 대한 메타분석에서 대장암과 유방암의 경우 혈중농도가 높을수록 암의 위험이 낮았다[38,39]. 전향적 9개 전향적 코호트연구만을 분석한 메타분석결과 비타민 D 섭취가 높아지고 혈중 25(OH)D 농도가 상승하면 대

장암 위험이 줄어들었다[40]. 또한 비타민 D와 밀접하게 연관되어 있는 칼슘 섭취가 늘어나면 대장암과 유방암의 발생 위험이 낮았다[41]. 하지만 대규모 RCT인 WHI 연구에서는 칼슘과 비타민 D를 보충하였을 때 대장암과 유방암의 발생 위험을 줄이지 못하였다[42,43]. 실제로 USPSTF에서 비타민 D 보충과 암 발생 위험에 대한 RCT에 대해 메타분석한 결과에 따르면 암 발생 위험을 줄이지 못하였다[44]. 따라서 비타민 D의 암 예방에 대한 효능이 확립되어 있지 않은 반면, 장기복용에 대한 안전성 역시 확립되어 있지 않으므로 암 예방을 위해 비타민 D 복용을 권유하기는 어렵다고 할 수 있다.

암 환자가 비타민 D를 보충한 25개 연구에 대한 메타분석에서 비타민 D 농도가 낮았던 일부 환자에서 예후가 나빠지만 비타민 D를 보충하였을 때 환자에서 이득은 없었다. 현재까지 근거로 암 환자에서 비타민 D를 보충하도록 권고하는 것에는 근거가 불충분하다고 할 수 있다[45].

#### 4. 당뇨병

췌장의 베타세포에는 비타민 D에 대한 수용체가 있고 비타민 D는 인슐린 분비와 인슐린 민감성에 영향을 미치기 때문에 비타민 D의 섭취는 당뇨 발생 혹은 당뇨병 환자의 치료에 도움이 될 수 있다.

5개의 관찰 연구에 대한 메타분석 결과 소아에서 비타민 D를 보충하면 제1형 당뇨병 발생 위험이 30% 감소하였다[46]. 또한 Nurses Health Study 결과에 따르면 비타민 D와 칼슘을 보충하였을 때 제2형 당뇨병 발생 위험이 감소하였으며[47], 이런 사실은 메타분석을 통하여도 확인되었다[48]. 하지만 당뇨병 발생 위험을 살펴본 RCT에 대한 메타분석 결과는 전체적인 근거의 질이 불충분하였으며 명백한 결론을 내리기 어렵다고 하였다[49].

비타민 D와 당뇨병의 관련성을 살펴본 대부분의 연구는 관찰연구이며 이 경우 비타민 D를 보충에 영향을 준 특성 혹은 소아의 경우 소아에게 비타민 D를 보충하도록 한 특성이 당뇨병의 발생에 영향을 미칠 수 있기 때문에 해석에 주의가 필요하다. 또한 당뇨 관련 연구는 대부분 교란변수에 대한 보정을 충분히 하지 않았거나, 사후 비교이거나, 칼슘과 비타민 D 중 어떤 성분이 주요한 성분인지에 대해 명확

하게 구분되지 않는 등의 문제가 있다. 따라서 현재까지의 근거로 비타민 D가 당뇨병 예방에 어떠한 영향을 미칠지에 대해서 명백한 근거는 없다고 할 수 있다.

당뇨병 환자를 대상으로 비타민 D의 효과를 본 연구도 다수 있다. 15개 RCT에 대한 메타분석 결과에 따르면 당뇨 환자의 혈당 수치, 인슐린 저항성 등에서 매우 적은 효과가 있었지만, 합병증 발생 등에 대해서는 어떠한 결론을 내릴 수 없다고 하였다. 따라서 당뇨 환자에게 비타민 D를 보충할지 여부를 결정하기에 근거가 부족하다고 할 수 있다[50].

#### 5. 감염과 면역계 질환

면역에 관여하는 세포는 대부분 비타민 D 수용체를 가지고 있어, 비타민 D가 면역조절기능을 가지는 것으로 추정된다. 관찰연구에서 비타민 D는 염증성 장질환[51], 다발성경화증[52] 등과 관련되어 있는 것으로 보이나, RCT로 증명되지는 못하였다.

비타민 D가 알레르기성 질환인 천식이나 습진과의 관련성을 살펴본 연구에서는 관찰연구에서도 결론이 일관적이지 않았다.

비타민 D와 감염의 관련성에 대한 연구들을 주로 결핵과 감기에 대해서 이루어져 왔다. 역사적으로도 항결핵제가 개발되기 전 결핵감염 시 햇볕을 쬐으면 결핵이 호전되는 것으로 알려져 왔다. 7개의 관찰연구에 대한 메타분석[53]에서는 활동성결핵 환자에서 건강대조군보다 혈중 비타민 D 농도가 낮은 것으로 관찰되었다. 하지만 소규모 RCT들[54,55]에서는 결과가 일관적이지 않았다. 감기발생의 계절적인 변이가 감기와 비타민 D의 관련성에 대한 근거가 되지만, 소규모 RCT들에서 모두 비타민 D 보충이 감기의 이환과 경과에 주는 영향은 일관적이지 않았다[56,57].

## 결론

비타민 D가 낙상을 예방하고 골밀도와 골절에 좋은 영향을 미친다는 부분에서는 어느 정도 근거가 확립된 상태이다. 하지만 새로 대두되는 근골격계 외 효능인 사망과 암, 당뇨병, 심혈관계질환에 대해서는 부작용에 대한 우려를 뛰어

넘는 효능에 대해 근거가 부족한 형편이다. 그러므로 비타민 D의 보충 필요여부는 비타민 D의 근골격계 효능에 맞추어 권유되어야 한다. 비타민 D에 대한 높은 관심으로 인해 앞으로는 비타민 D의 효능에 대해서는 많은 연구가 이루어질 예정이다. 일선에서 환자를 진료하는 의사들은 새로운 근거의 도출에 따라 비타민 D에 대한 권고가 최신에 지견에 합당한지 검토할 필요가 있다. 더불어 역할을 제외한 비타민 D에 대한 대부분의 근거가 외국자료이므로 한국인을 대상으로 한 비타민 D 효능에 대한 종적연구와 RCT가 필요하다.

**핵심용어:** 비타민 D; 근거중심의학; 낙상; 골다공증; 증양; 사망률; 심혈관질환

## REFERENCES

1. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
3. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ; American Society for Bone and Mineral Research, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 106-114.
4. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
5. Hill KM, Jonnalagadda SS, Albertson AM, Joshi NA, Weaver CM. Top food sources contributing to vitamin D intake and the association of ready-to-eat cereal and breakfast consumption habits to vitamin D intake in Canadians and United States Americans. *J Food Sci* 2012;77:H170-H175.
6. Korean Nutrition Society. *Improvement of dietary reference intakes for Koreans*. Seoul: Korean Nutrition Society; 2010.
7. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-373.
8. Heaney RP. Vitamin D endocrine physiology. *J Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2:V25-V27.
9. Rosen CJ. Clinical practice: vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-254.
10. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. *Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group*. Geneva: World Health Organization; 2003.
11. Ross AC; Institute of Medicine (US), Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
12. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
13. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-254.
14. Ministry of Health and Welfare. *Korea health statistics 2010: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1)*. Seoul: Ministry of Health and Welfare; 2011.
15. 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.
16. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008;66(10 Suppl 2):S153-S164.
17. 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.
18. 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, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(158):1-235.
19. Richey 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.
20. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-1423.
21. 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.
22. 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.
23. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
  24. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.
  25. Crandall CJ, Gellad WG, Diamant A, Lim YW, Suttorp M, Motala AE, Roth B, Timmer M, Shanman R, Shekelle PG. Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of a 2007 report. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
  26. The Korean Society of Bone Metabolism. Physician's guide for diagnosis & treatment of osteoporosis. Seoul: The Korean Society of Bone Metabolism; 2011.
  27. 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.
  28. US Preventive Services Task Force. Prevention of falls in community-dwelling older adults: clinical summary of US Preventive Services Task Force recommendation. Rockville: US Preventive Services Task Force; 2012.
  29. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:148-157.
  30. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:91-100.
  31. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM, Salovaara K, Cooper C, Smith HE, Jacobs ET, Torgerson D, Jackson RD, Manson JE, Brixen K, Mosekilde L, Robbins JA, Francis RM, Abrahamsen B. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2670-2681.
  32. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007470.
  33. Chowdhury R, Stevens S, Ward H, Chowdhury S, Sajjad A, Franco OH. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2012;27:581-591.
  34. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Hensrud DD, Murad MH, Montori VM. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-1942.
  35. 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.
  36. 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.
  37. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-323.
  38. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:113-125.
  39. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:469-477.
  40. 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.
  41. Pufulete M. Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia. *Nutr Res Rev* 2008;21:56-67.
  42. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Potters 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.
  43. 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.
  44. 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.
  45. Buttigliero C, Monagheddu C, Petroni P, Saini A, Dogliotti L,

- Ciccione G, Berruti A. Prognostic role of vitamin d status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. *Oncologist* 2011;16:1215-1227.
46. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-517.
47. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-656.
48. 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.
49. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1005-1015.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113-119.
54. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, Andersen PL, Glerup H, Sodemann M. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:843-850.
55. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* 2006;38:3-5.
56. 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.
57. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamaki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis* 2010;202:809-814.



## Peer Reviewers Commentary

비타민 D는 지난 수년간 역학과 임상분야 모두에서 관심이 고조되고 있는 주제이다. 이 논문은 비타민 D의 작용에 대한 소개와 함께, 기존에 다룬 비타민 D의 골격계, 비골격계 질환에 대한 치료효과 메타분석 결과를 일목요연하게 정리하였다. 골격계 질환에서 비타민 D의 효능이 잘 알려져 보충요법을 권고하지만 암, 당뇨병, 심혈관계질환, 결핵, 천식 등 비골격계 질환에서 비타민 D의 치료효과에 대한 메타분석은 일관성이 떨어져 아직 명확한 근거가 부족하다는 점을 이해하고 임상에서 처방 여부를 고려하여야 한다. 세계보건기구의 기준으로 보면 한국인의 비타민 D 부족 비율은 남성 47.3%, 여성 64.5%이므로 인구의 반 이상에서 보충이 필요하지 언급하기 무척 어렵다. 우리나라 인구를 대상으로 한 비타민 D의 효과와 부작용에 대한 증적연구와 무작위대조연구가 부족하기 때문이다. 앞으로 더욱 많은 연구를 통하여 과학적 근거에 기반하여 비타민 D 처방을 고려하여야 한다고 제안한 점은 필자들이 우리나라 근거중심의학(evidence-based medicine)에 전문기임에 비추어 시의적절한 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]