

비타민 D 부족 환자에서 경구 비타민 D의 보충 효과

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

박태진 · 조영은 · 최용준 · 김연경 · 안상미 · 정선희 · 김대중 · 김혜진 · 이관우 · 정윤석

The Effects of Oral Vitamin D Supplement in Vitamin D Inadequacy

Tae Jin Park, M.D., Young Eun Jo, M.D., Yong Jun Choi, M.D., Yun Kyung Kim, M.D., Sang Mi Ahn, M.D., Sun Hye Jung, M.D., Dae Jung Kim, M.D., Kwan Woo Lee, M.D., Yoon-Sok Chung, M.D.

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Objectives: Vitamin D inadequacy was defined previously by the occurrence of osteomalacia and rickets. However, at present, the risk of secondary hyperparathyroidism creates the basis for the term vitamin D inadequacy, as this mainly asymptomatic condition enhances the risk of osteoporosis and skeletal fractures. The aim of the present study was to examine the effect of oral vitamin D supplement in Vitamin D inadequacy.

Methods: Vitamin D inadequacy were treated with calcium 600mg and cholecalciferol 400 IU (Cal-D-Vita) for 3, 6, 12months. Serum 25(OH)D₃ and PTH were checked at 3, 6, 12months.

Results: Vitamin D therapy significantly increased serum 25(OH)D₃ at 3 month and had tendency to increase at 6 and 12 months. Vitamin D therapy significantly decreased serum PTH at 3 month and had tendency to decrease at 6 and 12 months.

Conclusion: Supplementation of Vitamin D increased serum 25(OH)D₃ and decreased serum PTH in vitamin D inadequate patients.

Key Words: Oral vitamin D, Vitamin D inadequacy, Serum 25(OH)D₃, Serum PTH

비타민 D는 소장으로부터 칼슘의 흡수를 증가시킬 뿐만 아니라 뼈 세포들의 분화와 조골세포로 하여금 양질의 골 기질을 생성하는데 중요한 역할을 하므로 적절한 비타민 D 대사체의 혈중 농도를 유지하는 것은 골대사 및 골다공증 치료 효과 증대에 중요하다. 그러나 기름진 생선과 생선의 간유를 제외한 식사를 통해서만 충분한 비타민 D를 섭취하기 어려우며, 주로 햇빛을 통해 비타민 D를 피부에서 합성해야하지만 실내생활로 인한 부족한 햇빛

노출 및 노화로 인한 비타민 D 합성능력 저하로 인해 현대사회에선 비타민 D가 부족한 사람들이 늘어났다. 이런 비타민 D의 장기적인 감소는 이차적인 부갑상선 호르몬 증가와 함께 중년 이후 남성과 폐경후 여성에서 골다공증 및 골질의 원인이 되며 사망률을 높일 뿐만 아니라 삶의 질에도 큰 영향을 미친다. 따라서 본 연구는 한국인에서 25(OH)D₃의 혈중 농도가 감소된 비타민 D 부족 환자를 대상으로 비타민 D 보충 후 혈중 25(OH)D₃ 및 PTH 변화

책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

Tel: 031)219-5127, Fax: 031)219-4497, E-mail: yschung@ajou.ac.kr

를 알아보기 위해 계획되었다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2006년 4월까지 아주대학교병원 내분비대사내과 외래를 방문하여 골감소증 및 골다공증을 진단받은 환자중 혈중 25(OH)D₃ 농도가 75 nmol/L (30 ng/mL) 미만인 비타민 D 부족 환자 26명을 대상으로 하였으며, 비타민 D 제제 (디카팩스, 원알파, 로칼트론 등)를 복용했던 환자들은 제외하였다. 골감소증 환자 17명 (전체 대상자 중 65%)의 평균 요추 골밀도는 1.056±0.133 g/cm²이었으며, 평균 대퇴경부 골밀도는 0.884±0.117 g/cm²이었다. 골다공증 환자 9명 (전체 대상자중 35%)의 평균 요추 골밀도는 0.832±0.117 g/cm²이었으며, 평균 대퇴경부 골밀도는 0.757±0.045 g/cm²이었다.

2. 방법

Cholecalciferol 1일 400 IU로 Cal-D-Vita (바이엘헬스케어, elemental calcium 600 mg+Cholecalciferol 400 IU)를 통하여 보충 투여 전과 3, 6, 12개월 복용 후 혈중 25(OH)D₃ 및 PTH를 측정하여 비교 연구하였다. 혈중 25(OH)D₃는 미국 DiaSorin의 25(OH) vitamin D¹²⁵I RIA kit를 이용하여 방사면역법으로 측정하였으며, coefficient of variation은 8.2~11%이었다. 혈중 PTH는 프랑스 CIS bio international의 ELSA intact PTH IRMA kit를 이용하여 방사면역법으로 측정하였으며, coefficient of variation은 2.1~7.5%이었다. 혈중 25(OH)D₃는 conventional unit인 ng/mL에서 2.496을 곱하여 SI unit인 nmol/L로 변경 계산하였다.

3. 통계 처리

추적 관찰은 Cal-D-Vita 복용시부터 3, 6, 12개월 후 혈중 25(OH)D₃ 및 PTH를 측정하여 Mann-Whitney U test와 Kolmogorov-Smirnov Z test를 이용하여 통계적 분석을 하였으며 통계적 처리는 SPSS

11.0 프로그램을 이용하였고 P<0.05인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 혈중 25(OH)D₃ 및 PTH 농도 변화

1) 3개월간 경구 Cal-D-vita를 복용한 후 변화 (1) 혈중 25(OH)D₃

3개월 추적 관찰한 수는 26명으로 여자 21명, 남자 5명이었으며 평균 연령은 52.12±10.12세였다. 혈중 25(OH)D₃는 35.03±16.50 nmol/L (14.01±7.00 ng/mL)였으며, 3개월 후는 54.68±19.49 nmol/L (21.87±7.80 ng/mL)로 복용하기 전에 비해 56.1% 증가하였다 (P=0.001).

(2) 혈중 PTH

3개월 추적 관찰한 수는 20명으로 여자 17명, 남자 3명이었으며 평균 연령은 50.25±10.05세였다. 혈중 PTH는 63.25±30.38 ng/L였으며, 3개월 후는 38.10±19.85 ng/L로 복용하기 전에 비해 39.76% 감소하였다 (P=0.006).

2) 6개월간 경구 Cal-D-Vita를 복용한 후 변화 (1) 혈중 25(OH)D₃

6개월 추적 관찰한 수는 20명으로 여자 16명, 남자 4명이었으며 평균 연령은 51.47±11.67세였다. 혈중 25(OH)D₃는 36.50±18.05 nmol/L (14.60±7.22 ng/mL)였으며, 6개월 후는 50.65±21.75 nmol/L (20.26±8.70 ng/mL)로 복용하기 전에 비해 44.09% 증가하였다 (P=0.056).

(2) 혈중 PTH

6개월 추적 관찰한 수는 16명으로 여자 13명, 남자 3명이었으며 평균 연령은 50.13±11.44세였다. 혈중 PTH는 52.19±27.03 ng/L였으며, 6개월 후는 34.38±16.82 ng/L로 복용하기 전에 비해 34.13% 감소하였다 (P=0.094).

3) 12개월간 경구 Cal-D-Vita를 복용한 후 변화 (1) 혈중 25(OH)D₃

12개월 추적 관찰한 수는 10명으로 여자 6명, 남자 4명이었으며 평균 연령은 53.90±12.81세였다.

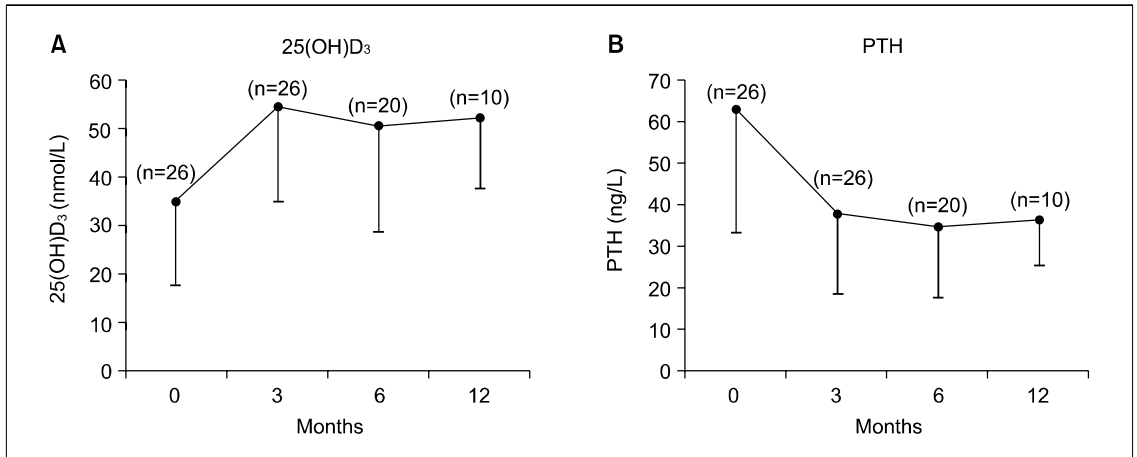


Fig. 1. Supplementation of Vitamin D increased serum 25(OH)D₃ (A) and decreased serum PTH (B) levels in vitamin D inadequate patients.

혈중 25(OH)D₃는 35.88±21.23 nmol/L (14.35±8.49 ng/mL)였으며, 12개월 후는 51.98±14.16 nmol/L (20.79±5.67 ng/mL)로 복용하기 전에 비해 44.87% 증가하였다 (P=0.143).

(2) 혈중 PTH

12개월 추적 관찰한 수는 5명으로 모두 여자환자였으며 평균 연령은 47.60±11.01세였다. 혈중 PTH는 47.40±27.00 ng/L였으며, 12개월 후는 36.20±10.93 ng/L로 복용하기 전에 비해 23.63% 감소하였다 (P=0.548).

고 찰

비타민 D는 주로 태양광선에 노출된 동물과 식물의 피부에서 7-dehydrocholesterol이 290~315 nm 파장의 자외선에 의해 previtamin D₃로 생성되며, 기름진 생선, 달걀 노른자, 그리고 유제품 등의 식이를 통해 비타민 D₃의 형태로 섭취되고 있다^{1,2}. 또한 비타민 D₂는 주된 식물성 sterol인 엘고스테롤이 자외선에 의해 생성되며 비타민 D 강화 유제품이나 종합 비타민 D제제를 통해 체내로 흡수된다. 이런 비타민 D는 간에서 25-hydroxylase에 의해 5(OH)D₃가 되고 신장에서 1 α -hydroxylase이 1,25(OH)₂D₃가 된다³. 1,25(OH)₂D₃는 99% 이상이 비타민 D 수용체 (VDR)를 통해 작용하며 이는 장내에

주로 존재하여 장세포내에서 단백질의 합성을 자극하여 장으로부터 혈액내로 칼슘의 수송에 관여하게 된다. 그 외 뼈, 근육, 췌장, 뇌하수체 등 다른 장기에도 VDR이 작용하고 있다⁴. 이런 비타민 D는 체내에서 세포증식과 분화의 조절작용, 면역기능 조절작용, 항암작용을 나타내나⁵ 주된 작용은 골의 무기질화이므로 비타민 D 결핍 및 부족상태에서 소아에서는 구루병, 성인에서는 골연화증 혹은 골다공증, 골감소증으로 나타나게 된다^{6,7}.

비타민 D 부족과 결핍의 명확한 진단이 어려워 서 Lips 등²은 staging system을 제안하였다. 비타민 D의 부족 및 결핍을 경증, 중등증, 중증의 3단계로 분류하고 경증의 경우 혈중 25(OH)D₃ level이 10~20 ng/mL, 중등증일 경우 5~10 ng/mL, 중증일 경우 5 ng/mL 이하이며 각 stage에서 혈중 PTH는 각각 15%, 15~30%, 30% 이상 증가로 정의하였다. 중증 비타민 D 결핍이 장기간 지속될 경우 골무기질의 결핍이 초래됨으로써 골연화증이 발생되며 이로 인해 무기질화된 골량의 감소와 골강도의 감소가 초래된다. 중등증 및 경증의 비타민 D 부족은 이차적인 부갑상선기능항진을 초래하여 골교체와 골소실 특히 피질골의 소실을 증가시키며 이는 골다공증 및 골감소증으로 나타나게 된다^{7,8}.

노령화 사회에 접어들면서 우리나라는 폐경 및 노화에 따르는 호르몬의 변화 칼슘섭취의 부족, 실

내생활로 인한 부족한 햇빛노출, 운동부족, 국소적인 골형성인자의 장애 등 다양한 원인에 의해 골다공증 및 골감소증 환자가 증가하고 있다. 이중 동일한 연령의 정상인에 비해 장에서의 칼슘 흡수가 현저히 감소하고 있는 것이 관찰되었는데 그 원인으로서는 비타민 D의 부족을 들 수 있겠다. 이런 비타민 D 부족은 실내 생활의 증가에 따라 태양광선에 노출이 제한적이며, 노령화에 따라 피부에서 비타민 D의 생성 능력이 감소되고, 비타민 D의 섭취가 감소하며, 신기능의 저하와 함께 합성 효소인 1- α -hydroxylase의 활성이 감소하기 때문이다⁹. 이런 고령의 비타민 D 결핍 및 부족 환자에서 비타민 D를 보충하여 부갑상선 호르몬 합성을 감소시키고, 요추와 대퇴골에서 골밀도를 증가시킨다는 보고가 있으며^{10,11}, 또한 다른 연구에서는 알파칼시돌을 포함한 활성형 비타민 D를 스테로이드에 의한 이차적 골다공증 환자에서 사용하였을 때 골 소실을 예방하고 척추 골절 위험을 감소시킴을 보고하기도 했다^{12,13}. Lau 등¹⁴은 이 사실을 설명하기 위해 활성형 비타민 D가 장에서 칼슘 흡수를 증가시키는 작용 외에 뼈에 대한 직접적인 작용이 있을 것이라고 주장하였다. 이에 미국 골다공증 재단은 골다공증 예방과 치료로써 비타민 D 부족 및 결핍의 위험성이 있는 경우 모든 폐경여성에서 칼슘과 함께 일일 Cholecalciferol 400~800 IU 섭취를 권장하였고¹⁵ 따라서 저자들은 Cholecalciferol 400 IU가 포함된 Cal-D-Vita를 이용하여 비타민 D 부족 환자를 대상으로 치료 효과를 살펴보았다.

Cholecalciferol 1일 400 IU 보충 후 혈중 25(OH)D₃는 3개월 후 유의하게 증가하였으며 혈중 PTH는 감소하였다. 이후 일정수준으로 25(OH)D₃ 혈중 농도가 유지되는 것이 관찰되었다. Chapuy 등¹⁶은 혈중 25(OH)D₃ 농도가 75 nmol/L이하에서 부갑상선 호르몬이 증가되어 있다고 하였으며 5 ng/mL 이하 시 PTH의 정상 상한치를 보였으며, Malabana 등¹⁷은 비타민 D 투여 후 혈중 PTH의 감소를 관찰하여 비타민 D 부족을 25(OH)D₃ 농도가 20 ng/mL로 정의하였다. 저자들은 현재까지 골다공증 환자를 위한 적절한 혈중 25(OH)D₃ 수준에 대해 학계에서 정의하지 않았지만 부갑상선호르몬이 높아지면서

골교체율이 증가하므로 부갑상선 호르몬이 증가하기 시작하는 혈중 25(OH)D₃ level인 75 nmol/L 이하를 비타민 D 부족 환자로 판단하였고 이런 환자를 대상으로 Cal-D-Vita를 투여한 것이다. 그렇지만 약물 복용 1년 후에도 평균 혈중 25(OH)D₃가 75 nmol/L에 미치지 못하였으며 이는 골교체율 증가 가능성을 생각해 볼 수 있었으며 cholecalciferol의 용량 증가 필요성을 생각해 볼 수 있었다.

본 연구를 통해 저자들은 비타민 D 부족 환자에서 경구 비타민 D 보충은 효과적인 혈중 비타민 농도를 유지시킬 수 있었다. 그러나 본 연구의 제한점으로 첫 번째 계절에 따른 비타민 D 상태 변화, 둘째 비타민 D의 음식섭취 및 태양광선 노출에 따른 변화, 셋째 비타민 D 단독 제제가 아니라 칼슘과 비타민 D 복합제제라는 사실, 마지막으로 비타민 D와 칼슘의 섭취, 자외선에의 노출 등이 지역에 따라 달라 비타민 D의 골다공증 치료효과에 대해 차이가 있을 수 있으며 대상자가 적고 측정기간이 짧다는 것이다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 비타민 D 부족이 이전에는 골연화증 및 구루병과 관련해서 보고되어 왔으나 현재에는 이차적인 부갑상선호르몬 항진증의 위험을 초래하여 결국 골다공증 및 골절의 위험이 증가한다고 보고되고 있다. 따라서 경구 비타민 D 보충이 비타민 D 부족 환자의 치료에 효과적인지 알아보고자하였다.

방법: 본 연구는 calcium 600 mg과 cholecalciferol 400 IU가 포함된 Cal-D-Vita를 비타민 D 부족 환자에게 투여하여 약물 복용 3, 6, 12개월 후 혈중 25(OH)D₃ and PTH를 추적 관찰하였다.

결과: Cal-D-Vita를 3개월간 투여하였을 때 혈중 25(OH)D₃는 투여전 35.03 ± 17.50 nmol/L에서 투여 후 54.68 ± 3.83 nmol/L로 56.1% 증가하였고 혈중 PTH는 투여전 63.25 ± 30.38 ng/L에서 투여 후 38.10 ± 19.85 ng/L로 39.76% 감소하였다. 그 후 6, 12개월 추적 관찰시 혈중 25(OH)D₃는 50.65 ± 21.75, 51.98 ± 32.03 nmol/L로 계절에 관계없이 일정 수준의 혈

중 농도를 유지하였으며 혈중 PTH 역시 34.38 ± 16.82 , 36.20 ± 10.93 ng/L로 처음 복용전과 비교시 일정수준 감소하여 유지되었다.

결론: 위 결과로 비타민 D 부족 환자에서 Cal-D-Vita의 3개월 복용 후 serum 25(OH)D₃ 증가 및 PTH 감소를 알 수 있었으며 그 후 일정수준의 serum 25(OH)D₃ 및 PTH를 유지함을 알 수 있었다.

중심단어: 경구 비타민 D, 비타민 D 부족

참 고 문 헌

- Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD, et al. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:405-13.
- Lips P, et al. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implication. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
- Lau KHW, Baylink DJ, et al. Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D hormone) therapy. *Calcif Tissue Int* 1999;65:295-306.
- McKenna MJ, et al. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
- Reichel H, Koffler HP, Norman AWL, et al. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Eng J Med* 1989;320:980-91.
- Mellanby E, et al. An experimental investigation of rickets. *Lancet* 1919;1:407-11.
- Windaus A, Linsert O, et al. Vitamin D. *Justus Leibigs Ann Chem* 1928;465:148-55.
- Chapuy MC, Durr F, Chapuy P, et al. Age-related changes in parathyroid hormone and 25-hydroxy cholecalciferol levels. *J Gerontol* 1983;38:19-22.
- Chapuy MC, Chapuy C, Meunier PJ, et al. Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1987;46:324-8.
- Riggs BL, Melton LJ III, et al. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
- Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Vijgh vander WJF, Bouter LM, Lips P, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3618-28.
- Dambecher MA, Kranich M, Schacht E, Neff M, et al. Can the fast bone in osteoporotic and osteopenic patients be stopped with active vitamin D metabolites? *Calcif Tissue Int* 1997;60:115-8.
- Johann D. Ringe, Erich Schacht, et al. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004; 24:189-97.
- Lau K-HW, Baylink DJ, et al. vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy. *Calcif tissue Int* 1999;65:295-306.
- National Osteoporosis Foundation (US). *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC; 2000.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439-43.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF, et al. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351:805-6.