

## 만성 콩팥병 환자에서 추정 사구체 여과율에 따른 25-Hydroxyvitamin D의 특성

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

고정희 · 박임수 · 송상헌 · 이수봉 · 이하린 · 성은영 · 박창준 · 김태균 · 오상보

### 25-Hydroxyvitamin D Status Based on Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Chronic Kidney Disease

Jung Hee Koh, Ihm Soo Kwak, Sang Heon Song, Soo Bong Lee, Harin Rhee, Eun Young Seong, Chang Jun Park,  
Tae Kyun Kim, and Sang Bo Oh

*Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea*

**Background/Aims:** Accumulating data suggest that vitamin D deficiency is prevalent in patients with chronic kidney disease (CKD). However, comprehensive data are lacking for Koreans. The aim of this study was to survey vitamin D deficiency among patients with CKD in Korea and to identify the relationships among various factors.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study of 444 patients who were divided into four subgroups by estimated glomerular filtration rate (eGFR) for comparisons of mean 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level and other parameters. In addition, non-dialyzed patients were categorized into four groups based on 25(OH)D levels (<10, 10-19, 20-29, and  $\geq 30$  ng/mL), and risk factors for severe vitamin D deficiency (<10 ng/mL) were investigated.

**Results:** Of patients with an eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 43% (34/79) showed severe 25(OH)D deficiency, and the mean 25(OH)D level was  $11.7 \pm 5.3$  ng/mL. In CKD3 group, 53.2% (41/77) showed severe 25(OH)D deficiency, with a mean level of  $11.3 \pm 7.2$  ng/mL. In CKD4 group, 53.3% (49/92) had severe 25(OH)D deficiency, with a mean level of  $11.0 \pm 6.2$  ng/mL. Approximately 71% (139/196) of patients in CKD5 group showed severe deficiency, and the mean level was  $9.2 \pm 5.9$  ng/mL. Severe 25(OH)D deficiency was affected by winter season, renal function, diabetes, and low-density lipoprotein cholesterol. The serum parathyroid hormone level was inversely correlated with the 25(OH)D level, such that 25(OH)D < 20 ng/mL were associated with a steep increase in parathyroid hormone.

**Conclusions:** Vitamin D deficiency is highly prevalent in the Korean population. Few patients met a sufficient 25(OH)D concentration, even in the early stages of CKD. Our data suggest that 25(OH)D level of 20 ng/mL is a threshold for a rapid increase in parathyroid hormone levels. (Korean J Med 2012;83:740-751)

**Keywords:** Renal insufficiency, Chronic; Vitamin D; Parathyroid hormone

Received: 2012. 6. 20

Revised: 2012. 7. 23

Accepted: 2012. 8. 20

Correspondence to Ihm Soo Kwak, M.D., Ph.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7218, Fax: +82-51-254-3127, E-mail: iskwak@pusan.ac.kr

Copyright © 2012 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서 론

비타민 D의 부족 상태는 근골격계 질환의 잘 알려진 위험 인자이다. 최근에는 고혈압, 관상동맥 질환, 당뇨병, 몇 가지 종류의 암, 감염, 그리고 자가면역 질환과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다[1]. 비타민 D는 290-315 nm의 자외선에 노출되면 피부에서 합성되기도 하고, 하루 100-200 IU 정도 식품을 통해서 섭취되기도 한다[2]. 여러 관찰 연구에서 혈청 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)는 피부로부터 합성되고, 식품에서 섭취한 총 비타민 D 상태를 반영할 수 있어 저장 비타민 D 상태를 파악하는 데 유용한 지표로 알려져 있다[3]. 비타민 D의 결핍, 부족 상태에 대한 정의는 아직 도출된 합의가 없으나, 세계 보건 기구에서는 25(OH)D 농도가 10 ng/mL 미만일 때를 결핍(deficiency) 상태, 20 ng/mL 미만일 때를 부족(insufficiency) 상태로 정의하였다. 반면 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) 가이드라인에서는 혈청 25(OH)D의 농도가 5 ng/mL 미만일 경우 중증 비타민 D 결핍, 5-15 ng/mL인 경우 경증 비타민 D 결핍, 16-30 ng/mL인 경우를 비타민 D 부족으로 정의하였다[4]. 일반적으로 25(OH)D의 정상범위는 30-76 ng/mL로 알려져 있는데, 이 기준에 따르면 일반 인구의 50-80%에 달하는 사람들이 비타민 D 부족으로 추정된다[2]. 게다가 만성 콩팥병 5기의 환자에서 1-2기의 환자에 비하여 비타민 D 결핍증의 유병률이 거의 2배 가량 높았다는 보고가 있었고[5], 비타민 D의 활성형인 1,25 dihydroxyvitamin D와 25(OH)D 모두 사구체 여과율이 감소함에 따라 감소하는 것으로 알려져 있다[6]. 그럼에도 불구하고 30 ng/mL이 정상 하한 값이 된 것은 지난 수년간 진행되었던 연구에서 25(OH)D가 30 ng/mL 미만일 때 부갑상선 호르몬 수치가 두드러지게 상승하고, 25(OH)D가 30 ng/mL 이상일 때 칼슘의 흡수 활성도가 이상적이었기 때문이다[7]. 그러나 이 참고치에 대한 논란은 계속되고 있다[2,7]. 25(OH)D가 30-40 ng/mL일 때, 부갑상선 호르몬이 40 pg/mL 가량의 고원 값(plateau)에 도달하였다는 보고[8]나, 28.8 ng/mL이 부갑상선 호르몬을 억제하는 최소 농도로 보고한 경우가 있었던 반면에[9], 20 ng/mL (50 nmol/L)에서 부갑상선 호르몬이 상승하면서 골 소실이 나타났다고 보고한 경우도 있었다[4,6]. 따라서 부갑상선 호르몬이 상승하는 비타민 D의 절대적인 역치가 없어 25(OH)D의 정상 하한치를 30 ng/mL으로 결정하고 보충 수준을 정하기까지는 보다 많은 연구가 필요하다.

더구나 비타민 D는 자외선 양에 영향을 받아 적도 근처의 국가에서 평균 혈중 농도가 가장 높았고, 비타민 D가 함유된 음식이 부족한 유럽 국가들에서 비타민 D 결핍 위험이 높았으며 중동 아시아 국가들에서도 20 ng/mL 미만의 결핍증을 보이는 경우가 30-50% 정도로 보고 있어[10] 지리적 요소가 중요한 비중을 차지한다고 할 수 있다. 그러나 국내에서는 만성 콩팥병 환자를 대상으로 한 비타민 D 부족 및 결핍 상태에 대한 연구가 충분하지 않고, 미국이나 유럽에서 진행된 연구 결과를 바탕으로 임상에 활용하고 있어[1,11,12] 국내에서도 만성 콩팥병 환자들을 대상으로 비타민 D의 결핍이나 부족의 정도를 평가하고 보충 계획을 세우는 것이 필요하다.

본 연구에서는 만성 콩팥병 환자에서 추정 사구체 여과율에 따른 비타민 D의 부족 및 결핍 상태를 조사하고, 부갑상선 호르몬, 각종 무기질, 기저 질환과의 연관성을 파악하여 비타민 D결핍과 관련된 인자를 알아보기로 하였다. 아울러 부갑상선 호르몬을 상승시키는 25(OH)D 수치를 두 지표 간의 상관관계와 평균 비교를 통하여 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 연구 대상

2003년 7월 1일부터 2011년 7월 30일까지 부산대학교병원에서 25(OH)D 혈중 농도를 측정한 만 18세 이상의 성인 만성 콩팥병 환자 482명을 대상으로 하였다. 이들 중 악성 질환, 비대칭성 간부전, 활동성 염증이 있는 환자 38명을 제외하였다. 환자들은 모두 국내(위도 33-38°N) 거주하는 한국인이었다. 이 연구는 부산대학교병원 임상시험 심사위원회의 승인을 받았다(E-2012057).

### 연구 방법

대상 환자들의 자료는 전자의무기록을 통하여 수집하였다. MDRD 공식(Modification of Diet in Renal Disease study,  $\text{estimated GFR} = 1.86 \times (\text{PCr})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203}$ , multiply by 0.742 for women)에 의하여 구한 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)에 따라 eGFR이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상인 1, 2단계의 군과, 만성콩팥병 3단계(eGFR = 30 - 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 4단계(eGFR = 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 5단계(eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)로 분류하여 각 군에서의 25(OH)D

와 부갑상선 호르몬, 혈청 알부민, 칼슘, 인, 알칼라인 포스파타아제(Alkaline phosphatase, ALP) 농도를 조사하였다. 특히 칼슘은 총칼슘을 혈청 알부민치로 보정한 결과(corrected  $Ca = 0.8 \times (4.0 - \text{serum albumin}) + \text{total Calcium}$ )를 적용하였다.

25(OH)D는 25OH-Vit.D3-RIA kit (DIAsource ImmunoAssays S.A., Louvain-la-Neuve, Belgium)을 intact PTH는 Total intact PTH IRMA kit (IBL Gesellschaft für immunchemie und immunbiologie mbH, Hamburg, Germany)을 각각 이용해서 측정하였다. 이전에 우리나라 폐경 여성을 대상으로 조사한 연구에서 25(OH)D가 계절에 따른 차이를 보여[13], 검사 시행일을 기준으로 6월부터 11월까지를 하절기로, 12월부터 5월까지의 동절기로 정하고 본 연구의 대상 환자에서도 차이가 나는지 25(OH)D의 평균을 비교하였다.

아울러 당뇨병, 고혈압, 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환의 유병상태를 조사하고, 25(OH)D를 측정한 이후 새로 발생한 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환, 말초혈관 질환의 유무를 조사하였다. 특히 새로운 관상동맥 질환은 심전도에서 ST 분절이나 T파의 변화가 있어 허혈성 심장 질환이 의심되고, 심장 초음파에서 부분 심근벽 운동 이상(Regional Wall Motion Abnormality)가 확인된 경우이거나, 진단적 관상동맥촬영술에서 병변을 발견한 경우를 관상동맥 질환으로 정의하였다.

투석을 통한 비타민 D 소실을 배제할 수 없기 때문에 전체 코호트에서 투석하는 환자를 제외한 소집단에서 분석하였다. 특히 복막 투석의 경우, 투석을 통한 비타민 D의 소실이 큰 것으로 알려져 있어[14] 만성 콩팥병 5기의 환자에서 25(OH)D를 측정할 당시 투석을 시작하지 않은 환자, 복막 투석, 혈액 투석 중이었던 환자군으로 나누어 비타민 D 결핍 정도를 따로 분석하였다. 25(OH)D의 농도가 10 ng/mL 미만일 경우 중증 비타민 D 결핍군, 10-20 ng/mL인 경우 경증 비타민 D 결핍군, 20-30 ng/mL 사이인 경우를 비타민 D 부족군, 30 ng/mL 이상을 정상군으로 나누었고, 각 군 간의 차이를 알아보았다.

비타민 D와 부갑상선 호르몬 사이의 상관관계를 알아보기 위해 비타민 D 값을 5 ng/mL, 10 ng/mL, 15 ng/mL, 20 ng/mL, 25 ng/mL, 30 ng/mL을 기준으로 세분화하여 각 수준에서 부갑상선 호르몬의 평균을 비교하여 부갑상선 호르몬이 변화하는 25(OH)D 값을 조사하였다.

## 자료의 분석

통계 자료의 분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 정규분포를 따르지 않는 연속형 변수의 경우 로그 치환하여 분석하였다. 범주형 자료는 비율(%)로, 연속형 변수는 정규분포를 따르는 경우, 평균과 표준편차로 결과를 표시하였으며, 정규분포를 따르지 않는 경우 중앙값으로 표시하였다. 각 군 간의 비교는 범주형 자료의 경우, 카이 제곱 검정의 선형대 선형 결합이나 피셔의 정확한 검정을 이용하였고, 연속형 변수에는 일원 배치 분산분석 및 독립표본 *t* 검정을 시행하여 통계적 유의성을 관찰하였다. 비타민 D 농도에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 지표들은 피어슨 상관관계 분석을 통하여 상관계수를 구하였다. 심한 비타민 D 결핍에 영향을 주는 인자들은 이분형 로지스틱 회귀 분석으로 분석하였다. *p* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 추정 사구체 여과율에 따른 특성

총 444명의 환자를 대상으로 하였으며, 전체 환자의 평균 나이는  $56.3 \pm 16.4$ 세이며, 이 중 남자는 246명으로 55.4%에 해당하였다. 만성 콩팥병 병기에 따라 각 지표를 비교하였다 (Table 1).

추정 사구체 여과율이  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  이상인 군은 79명으로, 평균연령이  $40.2 \pm 17.0$ 세이며, 만성 콩팥병 3-5기 환자군보다 유의하게 젊었다. 그러나 만성 콩팥병 3-5기의 환자군에서는 나이가 각 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p = 0.996$ ). 평균 체질량 지수는  $23.60 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 이고, 체질량 지수  $25 \text{ kg/m}^2$  이상의 비만 환자는 33.8% (150/444)였고, 체질량 지수와 25(OH)D에는 유의한 상관관계가 없었다( $r = 0.066$ ,  $p = 0.167$ ).

당뇨병, 고혈압, 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환의 유병률은 진행된 만성 콩팥병 환자에서 더 많았다. 만성 콩팥병 3-5기에서 혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도 지질 단백질 콜레스테롤, 저밀도 지질 단백질 콜레스테롤, 보정된 칼슘과 알부민이 유의하게 낮았다. 반면 부갑상선 호르몬과 혈청 인 농도, 알칼라인 포스파타아제, C-반응성 단백질은 만성 콩팥병 3-5기에서 유의하게 높았다. 혈청 25(OH)D는 만성 콩팥병 5기에서 10 ng/mL 미만으로 확인되는 심한 결핍을 보이는 환자가 많았

**Table 1. Patients characteristics according to CKD stages**

|                                         | Total             | CKD stages                     |                                |                                  |                                | p value <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------|
|                                         |                   | eGFR ≥60                       | Stage 3                        | Stage 4                          | Stage 5                        |                      |
| Numbers                                 | 444               | 79                             | 77                             | 92                               | 196                            |                      |
| Mean eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 33.8 ± 36.3       | 102.0 ± 27.6                   | 43.5 ± 9.2                     | 20.9 ± 4.0                       | 8.5 ± 3.2                      |                      |
| Male                                    | 246 (55.4%)       | 52 (65.8%)                     | 39 (50.6%)                     | 49 (53.3%)                       | 106 (54.1%)                    | 0.214                |
| Age, yr                                 | 56.3 ± 16.4       | 40.2 ± 17.0 <sup>c</sup>       | 60.4 ± 14.9 <sup>d</sup>       | 60.1 ± 15.2 <sup>d</sup>         | 59.4 ± 13.1 <sup>d</sup>       | < 0.001              |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                  | 23.6 ± 3.6        | 23.8 ± 3.7                     | 24.2 ± 3.7                     | 23.4 ± 4.0                       | 23.6 ± 3.5                     | 0.539                |
| Comorbidity                             |                   |                                |                                |                                  |                                |                      |
| DM                                      | 188 (42.2%)       | 7 (8.9%)                       | 24 (31.2%)                     | 46 (50%)                         | 111 (56.6%)                    | < 0.001              |
| HT                                      | 292 (65.5%)       | 18 (22.8%)                     | 49 (63.6%)                     | 66 (71.7%)                       | 159 (81.1%)                    | < 0.001              |
| CAD                                     | 36 (8.1%)         | 0                              | 5 (6.5%)                       | 8 (8.7%)                         | 23 (11.7%)                     | 0.013                |
| CVA                                     | 44 (9.9%)         | 1 (1.3%)                       | 7 (9.1%)                       | 9 (9.8%)                         | 27 (13.8%)                     | 0.019                |
| Chronic hepatitis                       | 24 (5.4%)         | 2 (2.5%)                       | 2 (2.6%)                       | 7 (7.6%)                         | 13 (6.6%)                      | 0.103                |
| 25(OH)D <sup>a</sup>                    |                   |                                |                                |                                  |                                |                      |
| Severe                                  | 263 (59.2%)       | 34 (43%)                       | 41 (53.2%)                     | 49 (53.3%)                       | 139 (70.9%)                    | < 0.001              |
| Moderate                                | 154 (34.5%)       | 39 (49.4%)                     | 31 (40.3%)                     | 36 (39.1%)                       | 48 (24.5%)                     | < 0.001              |
| Insufficiency                           | 18 (4.1%)         | 6 (7.6%)                       | 2 (2.6%)                       | 5 (5.4%)                         | 5 (2.6%)                       | 0.094                |
| Sufficiency                             | 9 (2.0%)          | 0                              | 3 (3.9%)                       | 2 (2.2%)                         | 4 (2%)                         | 0.436                |
| Laboratory data                         |                   |                                |                                |                                  |                                |                      |
| Hb, g/dL                                | 10.7 ± 2.4        | 14.1 ± 1.9 <sup>c</sup>        | 11.3 ± 2.1 <sup>d</sup>        | 9.9 ± 1.4 <sup>e</sup>           | 9.4 ± 1.5 <sup>f</sup>         | < 0.001              |
| TC, mg/dL                               | 166.7 ± 59.1      | 193.1 ± 66.6 <sup>c</sup>      | 171.5 ± 67.4 <sup>c,d</sup>    | 160.8 ± 59.8 <sup>d</sup>        | 157.0 ± 48.2 <sup>d</sup>      | < 0.001              |
| LDL, mg/dL                              | 103.5 ± 53.4      | 116.7 ± 57.6 <sup>c</sup>      | 111.9 ± 71.8 <sup>c</sup>      | 96.8 ± 48.1 <sup>c</sup>         | 98.1 ± 44.3 <sup>c</sup>       | 0.025                |
| HDL, mg/dL                              | 43.5 ± 17.2       | 54.6 ± 17.6 <sup>c</sup>       | 44.3 ± 16.4 <sup>d</sup>       | 40.7 ± 15.6 <sup>d</sup>         | 39.9 ± 16.1 <sup>d</sup>       | < 0.001              |
| ALP, IU/mL                              | 107.2 ± 35.2      | 93.5 ± 26.0 <sup>c</sup>       | 100.6 ± 37.3 <sup>c,d</sup>    | 110.9 ± 36.9 <sup>d</sup>        | 113.5 ± 34.9 <sup>d</sup>      | < 0.001              |
| cCa, mg/dL                              | 8.8 ± 0.8         | 8.9 ± 0.4 <sup>c</sup>         | 9.0 ± 0.6 <sup>c</sup>         | 8.9 ± 0.7 <sup>c,d</sup>         | 8.7 ± 1.0 <sup>c,d</sup>       | 0.049                |
| P, mg/dL                                | 4.4 ± 1.4         | 3.8 ± 0.7 <sup>c</sup>         | 3.7 ± 1.1 <sup>c</sup>         | 5.0 ± 1.6 <sup>c</sup>           | 5.0 ± 1.6 <sup>d</sup>         | < 0.001              |
| Alb, mg/dL                              | 3.6 ± 0.8         | 4.2 ± 0.8 <sup>c</sup>         | 3.7 ± 0.8 <sup>d</sup>         | 3.5 ± 0.7 <sup>d,e</sup>         | 3.4 ± 0.7 <sup>e</sup>         | < 0.001              |
| 25(OH)D, ng/mL                          | 10.4 ± 6.2        | 11.7 ± 5.3 <sup>c</sup>        | 11.3 ± 7.2 <sup>c,d</sup>      | 11.0 ± 6.2 <sup>c,d</sup>        | 9.2 ± 5.9 <sup>d</sup>         | 0.003                |
| iPTH, pg/mL                             | 132.3 ± 153.7     | 31.7 ± 17.1 <sup>c</sup>       | 68.8 ± 51.8 <sup>d</sup>       | 95.4 ± 65.8 <sup>e</sup>         | 203.5 ± 192.2 <sup>f</sup>     | < 0.001              |
| Urine PCR, mg/g                         | 2862.66 ± 4485.37 | 1434.59 ± 1821.82 <sup>c</sup> | 1481.34 ± 2194.16 <sup>c</sup> | 2610.23 ± 3373.74 <sup>c,d</sup> | 4127.71 ± 5834.52 <sup>d</sup> | < 0.001              |

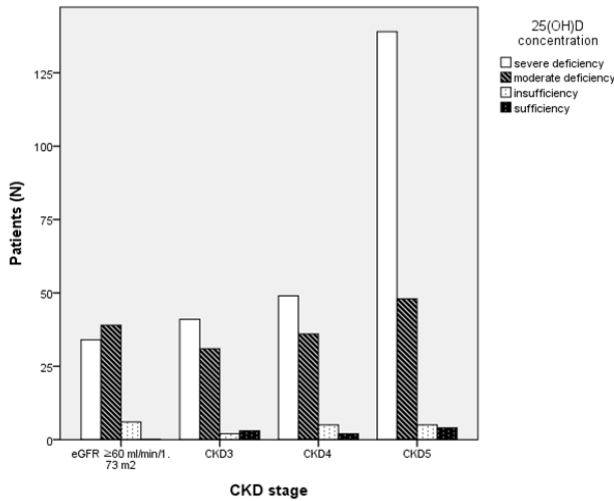
<sup>a</sup>25(OH)D was classified under 4 heads, “severe” as 25(OH)D < 10 ng/mL, “moderate” as 10 ≤ 25(OH)D < 20 ng/mL, “insufficiency” as 20 ≤ 25(OH)D < 30 ng/mL, and “sufficiency” as 25(OH)D ≥ 30 ng/mL.

<sup>b</sup>p values were calculated by  $\chi^2$  test for categorical variables and one way ANOVA for continuous variables.

<sup>c,d,e,f</sup>The same letters indicate non-significant difference between groups based on Scheffe multiple comparison test. If the variables were unequal variance, Games-Howell test was used for post-hoc test.

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; Alb, albumin; ALP, alkaline phosphatase; BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; cCa, corrected calcium; CKD, chronic kidney disease; CVA, cerebrovascular accident; DM, diabetes Mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; Hb, hemoglobin; HDL, high density lipoprotein cholesterol; HT, hypertension; iPTH, intact parathyroid hormone; LDL, low density lipoprotein cholesterol; P, phosphorus; PCR, protein creatinine ratio; TC, total cholesterol.

고, 전반적인 25(OH)D의 값이 낮아 추정 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상인 군에서도 중등도의 결핍을 보이는 경우가 가장 많았다(Fig. 1). 25(OH)D가 20 ng/mL 이상인 환자는 전체에서 6.1% (27/444)으로 그 수가 매우 적었다.



**Figure 1.** Ratios of 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) deficiency and insufficiency status based on chronic kidney disease (CKD) stage.

만성 콩팥병 5기의 환자 196명에 대해서는 25(OH)D 측정 당시 투석 시행 여부와 투석의 종류에 따라 소집단 분석을 시행하였다(Table 2). 투석을 시작하지 않았던 환자가 134명 (68.4%)이었고, 복막 투석을 받고 있었던 경우가 16명(8.2%), 혈액투석을 받고 있었던 경우가 46명(23.5%)였다. 복막투석 군에서 25(OH)D의 평균값이 혈액투석군이나 투석을 시작하지 않은 환자군에 비하여 낮았다( $6.7 \pm 3.1$  ng/mL vs.  $9.1 \pm 5.7$  ng/mL [pre-dialysis] vs.  $10.1 \pm 6.9$  ng/mL [HD]). 투석을 시작하지 않은 환자에서 혈청 칼슘은 유의하게 낮았고( $8.5 \pm 0.9$  mg/dL vs.  $9.2 \pm 1.0$  mg/dL [PD],  $9.3 \pm 1.2$  mg/dL [HD]), 인은 유의하게 높았다( $5.3 \pm 1.5$  mg/dL vs.  $4.3 \pm 1.2$  mg/dL [PD],  $4.6 \pm 1.9$  mg/dL [HD], Table 2).

#### 혈청 25(OH)D 결핍, 부족 상태에 따른 임상적 특징

혈청 25(OH)D의 결핍 및 부족 상태는 25(OH)D를 측정 당시에 투석을 하지 않는 환자 371명을 대상으로 조사하였다. 10 ng/mL 미만인 심한 비타민 D 결핍 군은 56.9% (211/371)으로 가장 많았고, 10 ng/mL 이상, 20 ng/mL 미만인 중등도의 비타민 D 결핍군은 36.7% (136/371), 20 ng/mL 이상 30

**Table 2.** Characteristics of CKD stage 5 patients according to dialysis modalities

|                                      | Pre-dialysis      | Peritoneal dialysis | Hemodialysis      | <i>p</i> value <sup>a</sup> |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------|
| N                                    | 134               | 16                  | 46                |                             |
| Age, year                            | 59.9 ± 13.6       | 54.8 ± 9.4          | 59.7 ± 12.8       | 0.181                       |
| Sex, male                            | 73 (54.5%)        | 10 (62.5%)          | 23 (50%)          | 0.679                       |
| Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>   | 23.9 ± 3.5        | 25.7 ± 3.1          | 22.3 ± 3.0        | 0.001                       |
| Diabetes                             | 78 (58.2%)        | 8 (50%)             | 25 (54.3%)        | 0.771                       |
| Hypertension                         | 106 (79.1%)       | 13 (81.3%)          | 40 (87.0%)        | 0.502                       |
| 25(OH)D, ng/mL                       | 9.1 ± 5.7         | 6.7 ± 3.1           | 10.1 ± 6.9        | 0.096                       |
| Severe, <10 ng/mL                    | 95 (70.9%)        | 14 (87.5%)          | 30 (65.2%)        | 0.240                       |
| Moderate, 10-20 ng/mL                | 33 (24.6%)        | 2 (12.5%)           | 13 (28.3%)        | 0.450                       |
| Insufficiency, 20-30 ng/mL           | 4 (3.0%)          | 0                   | 1 (2.2%)          | 0.687                       |
| Sufficiency, ≥30 ng/mL               | 2 (1.5%)          | 0                   | 2 (4.3%)          | 0.285                       |
| Intact PTH, pg/mL                    | 214.7 ± 167.5     | 248.7 ± 243.0       | 155.7 ± 231.4     | 0.003                       |
| Albumin, g/dL                        | 3.4 ± 0.6         | 3.0 ± 0.6           | 3.5 ± 0.7         | 0.042                       |
| Corrected calcium, mg/dL             | 8.5 ± 0.9         | 9.2 ± 1.0           | 9.3 ± 1.2         | < 0.001                     |
| Phosphorus, mg/dL                    | 5.3 ± 1.5         | 4.3 ± 1.2           | 4.6 ± 1.9         | 0.017                       |
| Urine Protein-Creatinine ratio, mg/g | 4468.28 ± 6758.94 | 1658.82 ± 2461.25   | 4064.98 ± 8800.30 | < 0.001                     |

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; PTH, parathyroid hormone.

<sup>a</sup> $\chi^2$  test was used for comparing categorical variables and Kruskal Wallis test was used for comparing continuous variables among the 3 groups as pre-dialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis.

**Table 3. Distribution of pre-dialysed patients across the 25(OH)D range**

| 25(OH)D                          | Severe Deficiency (< 10 ng/mL) | Moderate deficiency to sufficiency (≥ 10 ng/mL) | <i>p</i> value <sup>a</sup> |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|
| Numbers                          | 211                            | 160                                             |                             |
| 25(OH)D, ng/mL                   | 6.7 ± 2.0                      | 15.8 ± 6.0                                      |                             |
| Age, yr                          | 56.7 ± 16.8                    | 55.2 ± 17.6                                     | 0.391                       |
| Male                             | 106 (50.2%)                    | 104 (65.0%)                                     | 0.006                       |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>           | 23.6 ± 3.7                     | 24.2 ± 3.4                                      | 0.144                       |
| Co-morbidity                     |                                |                                                 |                             |
| DM                               | 103 (48.8%)                    | 47 (29.4%)                                      | < 0.001                     |
| HT                               | 135 (64%)                      | 98 (61.3%)                                      | 0.590                       |
| CAD                              | 25 (11.8%)                     | 7 (4.4%)                                        | 0.014                       |
| CVA                              | 21 (10%)                       | 11 (6.9%)                                       | 0.353                       |
| Hepatitis                        | 12 (5.7%)                      | 9 (5.6%)                                        | 1.0                         |
| CKD stages                       |                                |                                                 |                             |
| eGFR ≥ 60                        | 34 (16.1%)                     | 45 (28.1%)                                      | 0.007                       |
| stage 3                          | 41 (19.4%)                     | 36 (22.5%)                                      | 0.519                       |
| stage 4                          | 41 (19.4%)                     | 40 (25.0%)                                      | 0.207                       |
| stage 5                          | 95 (45%)                       | 39 (24.4%)                                      | < 0.001                     |
| eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> | 33.5 ± 37.2                    | 45.1 ± 38.0                                     | 0.003                       |
| Lab values                       |                                |                                                 |                             |
| Hb, g/dL                         | 10.4 ± 2.4                     | 11.4 ± 2.6                                      | < 0.001                     |
| TC, mg/dL                        | 175.8 ± 66.2                   | 163.5 ± 49.3                                    | 0.042                       |
| LDL-C, mg/dL                     | 111.1 ± 58.9                   | 100.4 ± 47.1                                    | 0.073                       |
| HDL-C, mg/dL                     | 43.3 ± 16.5                    | 45.8 ± 17.3                                     | 0.173                       |
| ALP, IU/mL                       | 109.7 ± 34.1                   | 98.5 ± 33.4                                     | 0.002                       |
| cCa, mg/dL                       | 8.7 ± 0.8                      | 8.8 ± 0.6                                       | 0.168                       |
| P, mg/dL                         | 4.5 ± 1.5                      | 4.2 ± 1.2                                       | 0.017                       |
| Albumin, g/dL                    | 3.4 ± 0.8                      | 3.9 ± 0.7                                       | < 0.001                     |
| iPTH, pg/mL                      | 148.8 ± 150.9                  | 93.7 ± 100.1                                    | < 0.001                     |
| PCR, mg/g                        | 3565.81 ± 4538.11              | 1875.22 ± 2376.48                               | < 0.001                     |
| End point                        |                                |                                                 |                             |
| Death                            | 12 (5.7%)                      | 7 (4.4%)                                        | 0.640                       |
| Vascular event                   | 23 (10.9%)                     | 15 (9.4%)                                       | 0.730                       |
| CAD                              | 9 (4.3%)                       | 9 (5.6%)                                        | 0.628                       |
| CVA                              | 10 (4.7%)                      | 7 (4.4%)                                        | 1.0                         |
| PAD                              | 5 (2.4%)                       | 4 (2.5%)                                        | 1.0                         |

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ALP, alkaline phosphatase; BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; cCa, corrected calcium; CKD, chronic kidney disease; CVA, cerebrovascular accident; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Hb, hemoglobin; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HT, hypertension; iPTH, intact parathyroid hormone; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; P, phosphorus; PCR, protein creatinine ratio; TC, total cholesterol.

<sup>a</sup>*p* values alluded by  $\chi^2$  test for categorical variables and *t*-test for continuous variables.

ng/mL 미만인 비타민 D 부족군이 4.9% (18/371), 30 ng/mL 이상의 비타민 D 정상군 1.9% (7/371)에 불과하였다.

당뇨병은 심한 비타민 D 결핍을 보이는 환자 중 48.8% (103/211)으로 높은 유병률을 보이고 있었고, 이는 중등도 비타민 D 결핍을 보이는 환자에서 당뇨병 유병률이 29% 전후 인데 비하여 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ). 관상동맥 질환을 경험했던 환자도 심한 비타민 D 결핍 군에서 11.8% (25/211)으로 25(OH)D가 10 ng/mL 이상인 군에 비하여 유의하게 높음을 확인할 수 있었다(11.8% vs. 4.4%,  $p = 0.014$ ). 고혈압, 뇌혈관 질환, 만성 간염의 유병률은 비타민 D 각 결핍 및 부족 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

비타민 D 결핍이 심할수록 추정 사구체 여과율로 확인한 신기능 역시 유의하게 낮았다. 심한 비타민 D 결핍을 보이는 환자의 45% (95/211)가 만성 콩팥병 5기의 환자였었고, 25(OH)D가 10 ng/mL 이상의 환자들에서 추정 사구체 여과율이 60 mg/mL/1.73 m<sup>2</sup> 이상인 경우가 유의하게 많았다 (16.1% vs. 28.13%,  $p = 0.07$ ). 심한 비타민 D 결핍을 보이는 환자들 25(OH)D가 10 ng/mL 이상인 환자들에 비하여 혈액색소가 유의하게 낮았고( $10.4 \pm 2.4$  g/dL vs.  $11.4 \pm 2.6$  g/dL,  $p < 0.001$ ), 알부민도 유의하게 낮았다( $3.4 \pm 0.8$  g/dL vs.  $3.9 \pm 0.7$  g/dL,  $p < 0.001$ ). 총 콜레스테롤의 경우,  $175.8 \pm 66.2$  mg/dL로 심한 비타민 D 결핍을 보이는 경우에 유의하게 높았다(vs.  $163.5 \pm 49.3$  mg/dL,  $p = 0.042$ ). 이 중 고밀도 지질단백 콜레스테롤은 비타민 D의 결핍 정도에 유의한 차이( $43.3$

$\pm 16.5$  mg/dL vs.  $45.8 \pm 17.3$  mg/dL,  $p = 0.173$ )가 없었고, 저밀도 지질 단백질 콜레스테롤이 심한 비타민 D 결핍 군에서 높은 경향( $111.1 \pm 58.9$  mg/dL vs.  $100.4 \pm 47.1$  mg/dL,  $p = 0.073$ )을 보였다.

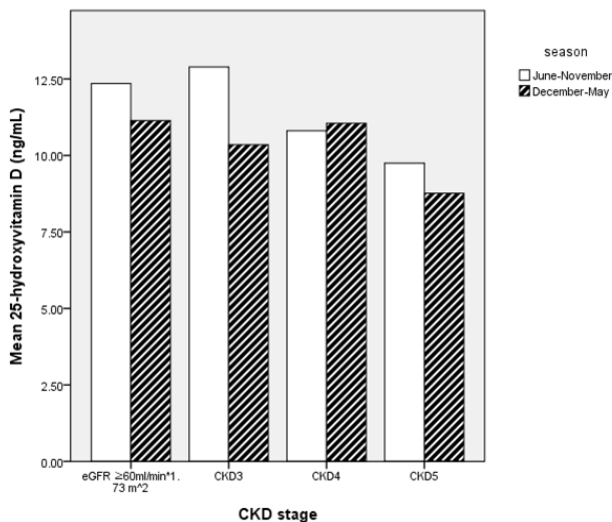
알칼라인 포스파타아제( $109.7 \pm 34.1$  IU/mL vs.  $98.5 \pm 33.4$  IU/mL,  $p = 0.002$ )로 심한 비타민 D 결핍 군에서 더 높았으나 정상 참고치 범위 이내였다. 혈청 칼슘은 비타민 D 결핍 정도에 크게 차이를 보이지 않았고, 혈청 인은 심한 비타민 D 결핍 군에서 다소 높았으나( $4.5 \pm 1.5$  mg/dL vs.  $4.2 \pm 1.2$  mg/dL,  $p = 0.017$ ), 정상 범위 이내였다. 부갑상선 호르몬은 비타민 D 결핍 정도가 심할수록 통계적으로 유의하게 높았다( $148.8 \pm 150.9$  pg/mL vs.  $93.7 \pm 100.1$  pg/mL,  $p < 0.001$ ).

관찰 기간 동안 사망하거나, 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환, 말초혈관 질환이 새로 발생한 환자는 심한 비타민 D 결핍 군에서 유의한 차이가 없었다(Table 3).

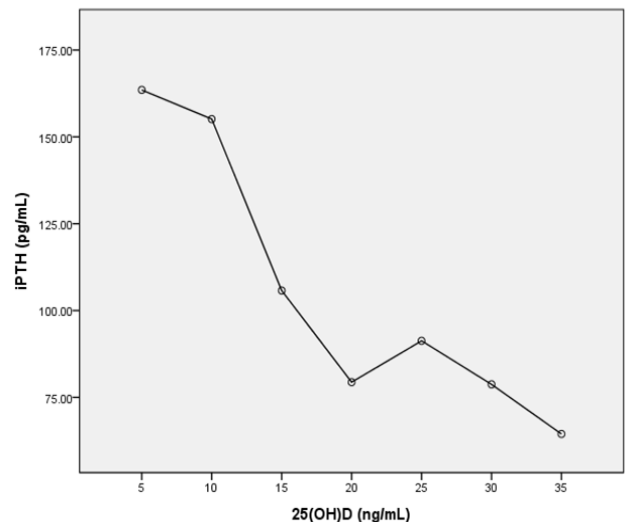
25(OH)D의 혈중 농도의 평균을 측정한 계절을 기준으로 살펴보았다. 하절기(5월-11월)에 25(OH)D를 측정했던 환자들의 평균이 동절기(12월-5월)에 비하여 유의하게 높았다(Fig. 2).

#### 25(OH)D와 부갑상선호르몬, 인, 칼슘과의 상관관계

25(OH)D 농도는 부갑상선 호르몬에 음의 상관관계( $r = -0.221$ ,  $p < 0.001$ )를 보이지만 칼슘( $r = 0.063$ ,  $p = 0.187$ ), 인( $r = -0.090$ ,  $p = 0.058$ )에서는 유의한 상관관계를 보이지 않



**Figure 2.** Seasonal difference in mean 25(OH)D level based on chronic kidney disease (CKD) stage.



**Figure 3.** Mean concentration of intact parathyroid hormone (iPTH) based on 25(OH)D level.

았다(Table 4). 25(OH)D 농도에 따라서 5 ng/mL, 10 ng/mL, 15 ng/mL, 20 ng/mL, 25 ng/mL, 30 ng/mL, 35 ng/mL로 나누고 각각에서 평균 부갑상선 호르몬의 평균을 비교해보면, 25(OH)D가 20 ng/mL에서 부갑상선 호르몬 수치가 현저히 상승하는 것을 확인할 수 있다(Fig. 3).

#### 심한 비타민 D 결핍(25(OH)D < 10 ng/mL)에 영향을

**Table 4. Correlation between 25(OH)D concentrations and various parameters**

|                                      | R      | p value |
|--------------------------------------|--------|---------|
| Age, yr                              | 0.009  | 0.857   |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>   | 0.066  | 0.167   |
| Alkaline phosphatase, IU/mL          | -0.169 | < 0.001 |
| Total cholesterol, mg/dL             | -0.115 | 0.015   |
| HDL cholesterol, mg/dL               | 0.025  | 0.614   |
| LDL cholesterol, mg/dL               | -0.183 | < 0.001 |
| Corrected calcium, mg/dL             | 0.063  | 0.187   |
| Phosphorus, mg/dL                    | -0.090 | 0.058   |
| Intact PTH, pg/mL                    | -0.221 | < 0.001 |
| Urine protein creatinine ratio, mg/g | -0.218 | < 0.001 |
| Serum albumin, g/dL                  | 0.343  | < 0.001 |

Coefficients (r) and p values were calculated using Pearson's correlation analysis.

HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; PTH, parathyroid hormone.

#### 주는 인자

심한 비타민 D 결핍은 추정 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상인 경우에 비하여, 만성 콩팥병 3기 이상인 경우에 위험도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다(만성 콩팥병 3기, OR = 2.10, p = 0.070; 4기, OR = 1.29, p = 0.553; 5기, OR = 3.15, p = 0.004). 다른 위험인자로는 동절기(OR = 2.56, p = 0.001), 당뇨병(OR = 2.76, p = 0.001), 저밀도 지질단백이 100 mg/dL 이상으로 높은 경우(100 mg/dL ≤ LDL < 130 mg/dL, OR = 1.98, p = 0.047; LDL ≥ 130 mg/dL, OR = 1.96, p = 0.055)가 있다(Table 5).

#### 고 찰

추정 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상이었던 환자의 평균연령이 40.2 ± 17.0세로 만성 콩팥병 환자가 평균 50세 전후인 것에 비하여 유의하게 젊었다. 이는 건강 검진에서 단백뇨나 현미경적 혈뇨를 보여 조직 검사 후 사구체 신염 등의 질환으로 진단 받아 추적관찰 중인 환자가 포함되었기 때문이다. 이들 중에서도 25(OH)D가 30 ng/mL 이상으로 충분했던 환자는 없었으며 45세 미만의 젊은 환자들 중에서도 25(OH)D가 10 ng/mL 미만인 심한 25(OH)D 결핍을 보이는 경우는 53.4% (55/103)으로 확인되었다. 나이가 비

**Table 5. Logistic regression Results for predicting severe vitamin D deficiency (25[OH]D < 10 ng/mL)**

| Variables |                                      | OR (95% CI)      | p value |
|-----------|--------------------------------------|------------------|---------|
| Sex       | Female                               | 1.62 (0.94-2.76) | 0.079   |
| DM        |                                      | 2.76 (1.51-5.03) | 0.001   |
| Season    | December-May                         | 2.56 (1.51-4.37) | 0.001   |
| CKD stage | eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> |                  | 0.014   |
|           | Stage 3                              | 2.10 (0.94-4.67) | 0.070   |
|           | Stage 4                              | 1.29 (0.56-2.97) | 0.553   |
|           | Stage 5                              | 3.15 (1.43-6.94) | 0.004   |
| LDL-C     | < 100 mg/dL                          |                  | 0.063   |
|           | 100 ≤ LDL < 130 mg/dL                | 1.98 (1.01-3.89) | 0.047   |
|           | ≥ 130 mg/dL                          | 1.96 (0.99-3.90) | 0.055   |
| Urine PCR | PCR < 1,000 mg/g                     |                  | 0.067   |
|           | 1,000 ≤ PCR < 3,000 mg/g             | 0.59 (0.31-1.15) | 0.120   |
|           | PCR ≥ 3,000 mg/dL                    | 1.35 (0.66-2.77) | 0.415   |

CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes Mellitus; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; OR, odds ratio; PCR, protein creatinine ratio.



타민 D의 결핍 및 부족 상태에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나[15,16], 본 연구에서는 유의한 차이가 없었다.

비타민 D 결핍은 신기능 저하가 심하지 않은 경우에도 일반적이었다. 최근 국내의 한 검진센터에서 일반인구를 대상으로 한 연구에서도 25(OH)D의 평균값이  $15.8 \pm 8.2$  ng/mL로 보고된 바 있다[13]. 더군다나 회귀분석 모델에서 비타민 D의 심한 결핍과 관련된 인자로 만성 콩팥병 3기의 환자의 위험도가 2.10배, 만성 콩팥병 4기에서 1.29배, 만성 콩팥병 5기에서 3.15배로 높아, 추정 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만으로 떨어지면, 그 중증도와 관계 없이 비타민 D 결핍 위험을 유의하게 증가시키는 것으로 생각된다.

25(OH)D가 20 ng/mL 이상인 환자가 전체에서 6.1% (27/444)로 그 수가 매우 적고, 투석하지 않은 환자들의 25(OH)D의 평균값은  $10.6 \pm 6.2$  ng/mL로 네덜란드의 NESCOSAD study group의  $18 \pm 11$  ng/mL [17], 프랑스의 NephroTest Study group의 17.6 ng/mL [5]보다 현저히 낮았다. 이렇게 국내 환자들에서 25(OH)D가 낮은 이유는 우리 나라가 북반구에 속해 겨울에 자외선 노출량이 적고 등푸른 생선 등 비타민 D를 함유하는 식품의 섭취가 적은데다 최근 자외선 위험에 대한 경각심으로 자외선 차단제 사용이 늘었기 때문으로 생각된다[2,16].

전체 코호트에서 평균 체질량 지수는  $23.7 \pm 3.6$  kg/m<sup>2</sup>로 전반적으로 과체중에 해당하였다. 비만은 운동 제한으로 태양광의 노출 빈도를 감소시켜, 비타민 D의 결핍을 유발하는 알려진 위험인자[2]이나, 체질량지수와 비타민 D 결핍에는 유의한 상관관계는 없었다. 이는 운동에 제한이 있는 정도의 고도 비만 환자(BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, 5.2% [23/444])가 적기 때문으로 추정된다.

6월부터 11월까지를 하절기로, 12월부터 5월까지를 동절기로 나누어 살펴본 25(OH)D의 혈중 농도는 하절기가  $11.7 \pm 6.8$  ng/mL, 동절기가  $8.8 \pm 4.9$  ng/mL로 유의하게 동절기에 검사한 환자들에서 25(OH)D의 평균이 낮음을 알 수 있었다. 반면에 일조량의 평년값(1981-2010, 부산지방기상청)은 하절기에  $186.15 \pm 15.25$ 일로 동절기의  $201.75 \pm 10.25$ 일보다 더 낮았다[18]. 그뿐 아니라 남자 보다는 여자에서 비타민 D의 심한 결핍을 보이는 경우가 많았다. 그래서 일조량 자체 보다는 외부 활동량에 따른 자외선 조사 시간의 차이가 비타민 D 합성에 영향을 미치는 것으로 추정할 수 있다.

25(OH)D가 10 ng/mL 미만의 심한 비타민 D 결핍을 보이

는 환자 중에서 이전에 심혈관 질환을 경험했던 환자는 11.8% (25/211)로 25(OH)D가 10 ng/mL 이상인 환자들에 비하여 유의하게 많았다. 이는 두 가지로 생각해 볼 수 있는데, 우선 심한 비타민 D 결핍 군에서 관상동맥 질환의 알려진 위험인자인 당뇨병, 만성 콩팥병 환자가 더 많고, 총 콜레스테롤 수치도 더 높아 더 많은 심혈관계 위험인자를 가지기 때문이다. 비타민 D는 대식세포가 콜레스테롤을 섭취하여 거품세포(foam cell)를 형성하는 것을 막아 동맥경화를 예방하는 효과를 낸다. 많은 관찰연구에서 비타민 D의 결핍이 대동맥의 강성도(arterial stiffness)와 내막의 기능 이상(endothelial dysfunction)을 증가시킨다고 보고한 바 있다[19]. 뿐만 아니라, 비타민 D와 부갑상선 호르몬의 대사 이상과 관련하여 다양한 경로를 통하여 심혈관계 질환의 위험률을 높인다. 즉, 비타민 D 결핍 자체가 레닌-안지오텐신 계통(renin-angiotension system)을 활성화시키고, 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)을 활성화하여 심근세포의 성장을 촉진하는 역할을 하며, 부갑상선 호르몬 과다는 세포 내 칼슘을 증가시키고 고혈압, 심장 판막의 석회화, 좌심실 비대를 초래하게 된다[16].

비타민 D와 부갑상선 호르몬의 골 대사와 관련된 지표인 알칼라인 포스파타아제와 칼슘, 인은 통계학적 차이를 보이지 않거나, 정상 참고치 이내의 값을 보였다. 이는 만성 콩팥병 환자에서 이차성 부갑상선 기능 항진증을 예방하고, 조절하려는 노력으로 경구 인 결합제(phosphate binder)나 칼슘 유사제(calcimimetics)를 복용하고 있기 때문으로 생각된다.

흥미로운 것은 비타민 D의 심한 결핍을 보이는 군에서 총 콜레스테롤이 유의하게 높았고, 그 구성원인 저밀도 지질단백 콜레스테롤은 유의하게 높지만 고밀도 지질단백 콜레스테롤에는 차이가 없었다는 점이다. 반면 만성 콩팥병이 진행할수록 저밀도 지질단백 콜레스테롤과 고밀도 지질단백 콜레스테롤이 모두 감소하는 경향을 보였다(Table 1). 또한 로지스틱 회귀분석에서 저밀도 지질단백 콜레스테롤이 비타민 D의 심한 결핍의 위험인자로 작용하였다. 그러나 비타민 D가 지질이상증(Dyslipidemia)에 영향을 주는 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 2008년 한국 국민건강 영양 조사 자료를 토대로 대사증후군을 연구한 논문에서는 고밀도 지질단백 콜레스테롤의 감소가 25(OH)D 농도가 감소함에 따라 유의하게 상승비(Odd ratio)가 증가하는 것으로 보고하였다[11]. 한 메타 분석에서는 단면분석(cross-sectional analysis)을 시행한

대부분의 연구에서 혈청 25(OH)D가 혈청 고밀도 지질단백 콜레스테롤과는 양의 상관관계를 충 콜레스테롤이나 저밀도 지질단백 콜레스테롤과 고밀도 지질단백 콜레스테롤의 비와는 음의 상관관계를 가진다고 보고한 바 있다[20]. 따라서 콜레스테롤 역시 혈관질환에 영향을 주는 중요한 인자로서, 비타민 D가 콜레스테롤 대사에 미치는 기전에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구에서는 심한 비타민 D 결핍의 위험인자로 계절, 만성 콩팥병, 당뇨병, 저밀도 지질단백 콜레스테롤이 의미가 있었다. 최근 발표된 논문에서는 고령, 실내생활, 자외선 차단지수(sun protection factor) 15 초과와 선크림 사용, 심하게 착색된 피부, 공기오염, 북반구 거주, 흡연, 비만, 만성 콩팥병, 간질환, 항전간제나 항 인간 면역결핍 바이러스 제제 복용을 위험인자로 꼽았다[16]. 그러나 비타민 D 결핍이 여러 가지 질환을 유발하는 것인지, 여러 가지 위험인자를 가지는 것이 비타민 D 결핍을 유발하는 것인지에 대한 구분은 어려운 일이다. 왜냐하면 검사시점에서 비타민 D 결핍 상태였던 환자들이 이전에도 비타민 D 상태가 불량하면서 이것이 위험인자가 되어 심혈관계 질환을 유발할 수 있기 때문이다.

서론에서 논의했던 것처럼, 정상 범위의 25(OH)D 값을 설정하는데 있어 부갑상선 호르몬의 상승과 골밀의 감소 및 고관절 골절의 빈도와 같은 골 대사와 관련된 부분이 중요한 역할을 하였는데[2,12,21], 본 연구에서는 25(OH)D가 20 ng/mL에서 부갑상선 호르몬 75-100 pg/mL으로 현저히 상승하는 것을 관찰할 수 있었다. Pilz 등[22]은 Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study에 참여했던 코호트에서 만성 콩팥병 3-5기에 해당하는 환자들을 대상으로 사망률과 25(OH)D와의 상관관계를 조사하였는데 25(OH)D가 20 ng/mL 미만인 군에서 심혈관계 질환의 위험이 증가하였고, 부족(insufficient) 단계에서는 유의하지 않은 위험도 증가가 있었음을 보고하였다. 2008-2009년 한국 영양 평가 자료를 통하여 50세 이상의 우리나라 성인을 대상으로 한 조사에서는 25(OH)D가 약 10 ng/mL (25 nmol/L) 이하인 군이 약 30 ng/mL (75 nmol/L) 이상인 군에 비해 약 2배 가량의 심혈관 질환의 유병률이 높았음을 보고하였고, 10-20 ng/mL (25-50 nmol/L)인 군에서 약 1.6배 가량으로 심혈관 질환의 유병률이 높았다[23]. 이처럼 보다 많은 연구를 통하여 심혈관계 질환의 위험도가 높아지는 동시에 골절 등의 근골격계 질환의

위험도가 높아지는 25(OH)D 값을 결정해야 할 것이다.

또한, 최근에는 효과적인 비타민 D의 보충 요법에 대한 연구도 진행되고 있는데, 만성 콩팥병 3-4기의 환자에서 K/DOQI 가이드라인에 따라 ergocalciferol로 치료했으나, 불충분하였고[24], paricalcitol을 사용하는 경우가 부갑상선 호르몬의 감소나, 25(OH)D의 상승에 효과적이었다는 보고도 있었다[25]. 그러나 최근 콩팥병 환자에서 paricalcitol 보충 요법이 심혈관계 유병률을 개선시키지 못한다는 연구결과가 발표된 바 있어[26], 국내에서도 비타민 D 보충요법과 효용에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

이번 연구는 투석 환자를 포함한 단일기관의 만성 콩팥병 환자들의 추정 사구체 여과율에 따른 비타민 D 상태를 파악하고 25(OH)D, 부갑상선 호르몬, 칼슘, 인, 콜레스테롤 등 여러 인자들과의 상관관계를 분석하며 심한 비타민 D 결핍에 영향을 주는 인자들에 대하여 조사하였다는 점에서 의의가 있다. 또한 이차성 부갑상선 기능 항진증을 유발하는 25(OH)D 값을 추정하고 5기의 만성 콩팥병 환자에서 비타민 D 상태를 신대체 요법의 종류에 따라서 비교하였던 연구는 국내 보고가 없어 우리 나라 환자를 기초로 한 기초 자료로 활용할 수 있을 것이다. 그러나 본 연구의 제한점으로 개인의 식품을 통한 비타민 D 섭취나 태양광선의 노출량을 반영하지 못했던 것을 들 수 있다. 그리고 단백뇨 정도에 따른 비타민 D 소실이 반영되지 않아 신증후군 범위의 단백뇨 환자에서 나타날 수 있는 혈청 콜레스테롤 상승이나 단백뇨를 통한 비타민 D의 소실을 반영하지 못하였다. 마지막으로, 관찰기간이 평균 317일로 짧아 새로운 혈관 질환의 발생이나, 사망률을 분석하기에 어려움이 있었다. 그리고 비타민 D 보충 요법을 시행한 환자와 그렇지 않은 환자에서 그 경과 차이 역시 비교할 수 없었다.

## 요 약

**목적:** 만성 콩팥병 환자에서 비타민 D 결핍이 광범위한 것으로 알려져 있으나, 국내 만성 콩팥병 환자를 대상으로 하는 자료는 아직 부족하다. 이번 연구에서는 만성 콩팥병 환자에서 추정 사구체 여과율에 따른 비타민 D 결핍 상태를 파악하고, 여러 가지 인자들과 비타민 D와의 상관관계를 밝히고자 한다.

**방법:** 후향적 코호트 연구로, 25(OH)D를 측정된 444명의

만성 콩팥병 환자를 대상으로 각 병기별로 비타민 D 결핍 상태를 평가하였다. 투석을 하지 않는 환자 371명을 대상으로 비타민 D의 결핍 정도에 따라서 여러 지표들이 어떻게 달라지는지 조사하였고, 만성 콩팥병 5기의 환자들 중 투석 하지 않는 환자와 복막투석, 혈액 투석을 하는 경우에 각각 어떤 차이가 있는지 비교하였다. 아울러 비타민 D 결핍에 영향을 주는 인자들에 대한 승산비를 구하였다.

**결과:** 444명 중 eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상인 군에서 43% (34/79)에 해당하는 환자에서 심한 25(OH)D 결핍(<10 ng/mL)을 보였다. 만성 콩팥병 3기에서는 53.2% (41/77), 4기에서는 53.3% (49/92), 그리고 5기에서는 70.9% (139/196)에서 25(OH)D가 10 ng/mL 미만으로 낮았다. 투석을 하지 않는 만성 콩팥병 환자의 56.9% (211/371)가 심한 비타민 D 결핍을 보였고, 36.7% (136/371)에서 중등도의 비타민 D 결핍(10 ng/mL ≤ 25[OH]D < 20 ng/mL), 4.6% (17/371)에서 부족(20 ng/mL ≤ 25[OH]D < 30 ng/mL) 상태였으며, 단 1.9% (7/371)의 환자에서 25(OH)D가 30 ng/mL 이상으로 충분 상태였다. 심한 비타민 D 결핍은 계절(동절기, OR = 2.56 [1.51-4.37, 95% CI]), 신장 기능(만성 콩팥병 3기, OR = 2.10 [0.94-4.67, 95% CI]; 4기, OR = 1.29 [0.56-2.97, 95% CI]; 5기, OR = 3.15 [1.43-6.94, 95% CI])와 당뇨병(OR = 2.76 [1.51-5.03, 95% CI]), 저밀도 지질단백 콜레스테롤(100 mg/dL ≤ LDL-c < 130 mg/dL, OR = 1.981 [1.01-3.89, 95% CI]; LDL-c ≥ 130 mg/dL, OR = 1.961 [0.99-3.90, 95% CI])에 영향을 받았다. 혈청 부갑상선 호르몬은 25(OH)D에 음의 상관관계(r = -0.221, p < 0.001)를 가지고 있었고, 25(OH)D가 20 ng/mL 미만일 때 부갑상선 호르몬이 75-100 pg/mL으로 가파른 상승을 보였다.

**결론:** 비타민 D 결핍은 연령과 무관하게 만성 콩팥병의 초기 단계에서도 흔히 나타났고, 계절, 당뇨병, 높은 저밀도 지질단백 콜레스테롤이 위험인자이며, 부갑상선 호르몬을 급격히 증가시키는 25-hydroxyvitamin D 농도는 20 ng/mL이다.

**중심 단어:** 만성 콩팥병; 비타민 D; 부갑상선 호르몬

## REFERENCES

- Schöttker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev* 2012 Feb 17 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2012.02.004>.
- Rosen CJ. Clinical practice: vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-254.
- De Boer IH, Katz R, Chonchol M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2141-2149.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3): S1-S201.
- Ureña-Torres P, Metzger M, Haymann JP, et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:544-553.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-38. Erratum in: *Kidney Int* 2009;75:1237.
- Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med* 2011;124:1165-1170.
- Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, et al. Regulation of PTH secretion by 25-hydroxyvitamin D and ionized calcium depends on vitamin D status: a study in a large cohort of healthy subjects. *Bone* 2010;47:626-630.
- Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr* 2010;140: 595-599.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357: 266-281.
- Kim S, Lim J, Kye S, Joung H. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk among Korean population: based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV-2, 2008. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:230-236.
- Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58:374-382.
- Choi S, Lee DJ, Kim KM, Kim BT. Association between seasonal changes in vitamin D and bone mineral density. *J Korean Soc Menopause* 2011;17:88-93.

14. Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR, et al. Vitamin D deficiency in dialysis patients: effect of dialysis modality and implications on outcome. *J Ren Nutr* 2010;20:359-367.
15. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1433-1441.
16. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med* 2011;155:820-826.
17. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1024-1032.
18. Korea Meteorological Administration. Climate Information [Internet]. Seoul(KR): Korea Meteorological Administration, c2012 [cited 2012 Jun 23]. Available from: [http://www.kma.go.kr/weather/climate/average\\_30years.jsp?yy\\_st=2011&stn=159&norm=M&obs=SS&mm=5&dd=15&x=20&y=8](http://www.kma.go.kr/weather/climate/average_30years.jsp?yy_st=2011&stn=159&norm=M&obs=SS&mm=5&dd=15&x=20&y=8).
19. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart* 2012;98:609-614.
20. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50:303-312.
21. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-1154.
22. Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C, et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3603-3609.
23. Park S, Lee BK. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for cardiovascular disease in Koreans aged  $\geq 50$  years: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract* 2012;6:162-168.
24. Qunibi WY, Abdellatif A, Sankar S, et al. Treatment of vitamin D deficiency in CKD patients with ergocalciferol: are current K/DOQI treatment guidelines adequate? *Clin Nephrol* 2010;73:276-285.
25. Kovesdy CP, Lu JL, Malakauskas SM, Andress DL, Kalantar-Zadeh K, Ahmadzadeh S. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:58-66.
26. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674-684.