당뇨병과 비타민 D

가톨릭대학교 의과대학 내분비내과
박진희, 김미경

Diabetes and Vitamin D

Jin Hee Park, Mee Kyoung Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Recent cross-sectional and prospective studies suggest an association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes mellitus risk. Vitamin D metabolism may play a role in diabetes mellitus pathogenesis independently of known risk factors. The decrease in vitamin D levels may occur through several mechanisms such as a decrease in the calcium concentration, an increase in parathyroid hormones, or a direct effect of vitamin D on worsening insulin resistance and secretion, thus augmenting the risk of developing type 2 diabetes. However, doubt remains as to whether low vitamin D levels are causal or merely a marker of worse disease or worse health status. Interventional studies have provided conflicting and inconclusive results due to the different populations studies, dose and time frame of vitamin D supplementation. Further studies are required. (J Korean Diabetes 2013;14:190-193)

Keywords: Vitamin D, Diabetes mellitus, Obesity

서론

비타민 D는 영양소라기 보다는 우리 몸에서 칼슘과 인의 항상성 조절에 관여하는 중요한 스테로이드 호르몬이라고 할 수 있다. 비타민 D는 장에서 칼슘의 흡수를 촉진시키고 뼈의 미네랄화 및 재형성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 최근 비타민 D는 골격계에 대한 효과뿐만 아니라, 심혈관계와 면역 및 종양 발생 예방 등 비골격계 부분에서도 관련성이 알려지고 있다. 이는 비타민 D 수용체가 골격, 소장, 신장 부위 외에 여러 신체 부위에 존재하고 비타민 D를 활성 비타민 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)으로 바꾸는데 중요한 효소인 1α -hydroxylase (CYP27B)가 폐, 대장, 유방 등에 존재하는 것이 밝혀지면서 비타민 D의 비전형적인 기능에 대해서 알려지게 되었다[1]. 그 중에서도 본고에서는 비타민 D의 당뇨병에서의 역할에 대해서 고찰해 보기로 한다.

비타민 D의 결핍상태는 혈중 $25(\text{OH})\text{D}$ 측정으로 파악할 수 있다. 어린이에서는 $25(\text{OH})\text{D}$ 가 10 ng/mL

미만일 경우에는 구루병이, 성인에서는 골연화증의 발생이 증가한다. $25(\text{OH})\text{D}$ 수치가 낮은 경우 이차적으로 부갑상선호르몬 분비가 증가해서 이차성 부갑상선기능항진증이 발생할 수 있는데, $25(\text{OH})\text{D}$ 값이 30 ng/mL 높을 때 부갑상선호르몬 분비 증가가 일어나지 않아, 비타민 D 결핍을 30 ng/mL 미만으로 정의하였다. 최근에는 좀 더 좋은 건강상태를 반영하는 지표로 비타민 D 결핍을 $25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/mL로 정의하는 경우가 가장 많다. 하지만 인종 및 나라에 따라서 비타민 D 결핍을 정의할 수 있는 수치가 다를 수 있을 것으로 생각된다. 2008년도 국민건강영양조사를 토대로 한국인에서 평균 $25(\text{OH})\text{D}$ 는 19.5 ng/mL였고, 20 ng/mL 미만을 비타민 D결핍이라고 정의하였을 때, 57%에서 결핍상태였다. 이는 미국인과 캐나다인에 비교해서 우리나라 사람에서 비타민 D결핍이 매우 높은 상태임을 알 수 있다(비타민 D결핍: 미국-29%, 캐나다-32%)[2].

본 론

1. 비타민 D 결핍이 제2형 당뇨병 발생의 위험인자인가?

1) 비타민 D와 비만

정상과 비만한 사람에서 비타민 D의 대사를 비교한 연구에 따르면, 전신에 자외선을 조사하고 24시간 후 측정된 혈중 비타민 D 농도는 비만한 사람에서 증가폭이 정상인에 비해 작았고, 체질량지수가 증가할수록 최고 혈중 비타민 D3 농도는 감소하는 추세를 보였다. 하지만 정상과 비만한 환자의 피부를 채취해서 연구하였을 때, 피부 내 비타민 D3의 전구체인 7-dehydrocholesterol 농도는 큰 차이가 없고 피부에서 Previtamin D3/비타민 D3로 전환되는 비율도 비슷하였다[3]. 따라서 비만 환자에서 피부의 비타민 D3 합성 능력이 떨어지는 것은 아니며, 비타민 D3의 혈중 방출에 영향을 줘서 비만한 환자에서 비타민 D의 생체이용률을 저하시키는 것으로 생각된다[4]. 비타민 D가 친지질성 성질을 띄기 때문에 지방조직에 저장되어, 실상 활용이 가능한 혈중 비타민 D는 떨어지게 된다. 따라서 비타민 D결핍이 비만을 유발하거나 원인이 되는 것은 아니지만 비만한 환자에서 비타민 D결핍이 잘 발생할 수 있다.

2) 비타민 D 대사가 당뇨병에 영향을 미치는 기전

비타민 D는 인슐린 분비 및 저항성에 영향을 미치는 것으로 잘 알려져 있다[4]. 췌장 베타세포에는 비타민 D 수용체가 존재하며 이를 통하여 프로인슐린으로부터 인슐린으로의 전환을 촉진시키고 인슐린 분비를 증가시킨다. 또한 간접적으로는 췌장 베타세포에서 칼슘 유동(flux) 및 세포 외 칼슘 농도를 조절함으로써 베타세포 기능에 영향을 미칠 수 있다. 췌장에서의 인슐린 분비는 칼슘에 의존적인 과정이며, 비타민 D가 칼슘의 항상성에 영향을 주면서 인슐린 분비에 간접적으로 영향을 줄 수 있다.

골격근은 인슐린 감수성을 결정하는 중요한 우리 몸의 기관인데, 골격근에도 비타민 D 수용체가 존재한다. 국내 연구진의 보고에 따르면 비타민 D 결핍과 골격근의 지방 변성이 관련되어 있다고 한다[5]. 비타민 D 결핍으로 인한 골격근 위축과 골격근 내의 지방 침윤과 관련되어 특히 노인에서는 신체적 활동을 저해할 수 있다. 노화와 관련되어 근육량이 감소하며 근력이 소실되는 것을 ‘근육감소증(sarcopenia)’이라고 하며, 최근에는 비타민 D 결핍이 근육감소증과 관련된다는 사실이 많이 밝혀졌다. 국민건강영양조사를 이용하여, 50세 이상의 성인남녀 3,169명을 대상으로 비타민 D 수치에 따른 근육감소증 유병률을 조사하였다[6]. 비타민 D 수치가

가장 높았던 4분위 그룹(≥ 24.1 ng/mL)이 가장 낮았던 4분위 그룹(≤ 14.5 ng/mL)에 비해 근육감소증이 생길 위험이 53% 낮았다(Odds ratio 0.47, 95% confidence intervals, CI, 0.30–0.73; P for trend = 0.001). 비타민 D의 항염증 작용과 면역조절 작용을 고려해 볼 때, 비타민 D는 제 1형 당뇨병의 자가면역 병리기전에 영향을 주고, 제2형 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성 개선에 영향을 줄 수 있다[4].

3) 비타민 D와 당뇨병

2008–2009년도 국민건강영양조사에 토대로 19세 이상의 성인을 대상으로 혈중 비타민 D 농도와 제2형 당뇨병 유병률과의 관련성을 분석하였다[7]. 비타민 D 농도를 ≥ 30 ng/mL, 20–29.9 ng/mL, 10–19.9 ng/mL, < 10 ng/mL로 4군으로 나누어서 분석해 보았을 때, 혈중 비타민 D 농도가 가장 높았던 군(≥ 30 ng/mL)과 비교해서 가장 낮았던 군(< 10 ng/mL)에서 당뇨병 유병률이 1.76배 증가하는 것을 확인하였다(odds ratio 1.759, 95% confidence intervals, CI, 1.267–2.443; P for trend = 0.001). 또한 기저 25(OH)D 농도에 따른 제2형 당뇨병 발생률을 5년간 추적한 결과에 따르면 기저 25(OH)D < 10 ng/mL 환자에서 기저 25(OH)D ≥ 20 ng/mL 환자에 비해 당뇨병의 발생 3.23배(95% CI, 1.66–6.30) 더 높게 발생하는 것을 확인하였다[8]. 이렇듯 한국인을 대상으로 시행한 단면연구 및 전향적 관찰연구에서 비타민 D 결핍과 당뇨병은 밀접한 관련성이 있음을 확인하였다. 하지만, 여전히 비타민 D 결핍이 당뇨병의 원인인지, 혹은 단지 질병 상태에 대한 표식자인지는 불확실하다.

4) 비타민 D와 사망률

덴마크에서 25만 명의 지역사회인구를 대상으로 시행한 연구에서, 25(OH)D 농도가 50–60 nmol/L (20–24 ng/mL) 초과와 미만인 군 모두에서 사망률(all-cause mortality)이 증가하는 U자 모양의 결과를 보여주었다. 적절한 25(OH)D 농도로 50–60 nmol/L (20–24 ng/mL)로 제시하였으며 50 ng/mL 이상으로 상승 시에는 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 혈중 칼슘농도의 증가 등을 동반하여 해로운 위험이 크다고 발표하였다[9].

2. 비타민 D의 보충이 당뇨병을 예방할 수 있는가?

비타민 D 보충과 혈당변화와 관련된 메타 분석에 따르면[10], 정상혈당을 보인 사람에서는 공복혈당 변화가 없었으나, 당뇨병 및 공복혈당장애가 있는 환자

Table 1. Potential confounders in observational studies of vitamin D

Confounding factors	Notes
Age	Older skin less efficient at vitamin D synthesis
Obesity	Obesity is linked to lower circulating 25(OH)D levels, possibly due to sequestration
UV exposure	25(OH) levels are related to time spent outdoors
Sedentary lifestyle	Sedentariness is associated with lower levels of sun exposure and hence lower 25(OH)D levels
Chronic inflammation	Inflammatory response may itself lead to lower 25(OH)D levels
Genetics/Race	Genetic variations and skin colors involved in regulating 25(OH)D levels
Assay heterogeneity	Lack of standardization in assays

에서는 공복혈당이 -5.4 mg/dL 정도 감소로 변화 폭이 크지는 않았으나, 통계적으로 유의한 결과를 보였으며 (95% CI -0.57 to -0.07 , $P = 0.01$), 당화혈색소는 차이가 없었다. 인슐린 저항성도 당뇨병 및 공복혈당 장애가 있는 환자에서 비타민 D 보충 시에 약간의 개선을 보였다. 평균 체질량지수 39 kg/m²의 비만한 청소년에서 비타민 D 보충(6개월간 매일 비타민 D3 4000 IU 투여)을 시행하거나 위약을 투여하는 무작위대조시험을 시행하였다[11]. 위약군에 비해 비타민 D 보충 군에서 혈중 25(OH)D 농도는 증가되었고 (시험군 $+19.5$ ng/mL vs. 위약군 $+2.8$ ng/mL; $P = 0.001$), 공복 인슐린 농도 감소(-6.5 vs. $+1.2$ mU/mL; $P = 0.026$), 인슐린 저항성 개선(HOMA-IR; -1.363 vs. $+0.27$; $P = 0.033$)을 확인하였다[7]. 최근 임신성 당뇨병환자를 대상으로 비타민 D 보충(비타민 D3 50,000 IU을 연구 시작시점과 21일에 투여; 연구 시작시점과 6주 뒤에 추적)을 하였을 때 위약군에 비해 비타민 D 보충 군에서 혈중 25(OH)D 농도는 증가되었고(시험군 $+18.5$ ng/mL vs. 위약군 $+0.5$ ng/mL; $P < 0.001$), 공복혈당은 감소(-17.1 vs. -0.9 mg/dL; $P < 0.001$)되었으며, 공복 인슐린 농도 감소(-3.08 vs. $+1.34$ mU/mL; $P = 0.01$) 및 인슐린 저항성 개선(HOMA-IR; -1.28 vs. $+0.34$; $P < 0.001$)도 확인되었다[12].

일반적으로 비타민 D 100 IU섭취는 혈중 25(OH)D농도를 ~ 1 ng/mL 증가시키며, 비만한 사람에게서는 대략 2배 필요해서 200 IU섭취 시에 ~ 1 ng/mL 증가한다고 생각하면 된다. 비만 청소년에게 시행한 연구에서 비타민 D 4000 IU 투여해서 대략 혈중 25(OH)D 농도가 19.5 ng/mL 증가한 것을 보면, 대략 비타민 D 205 IU당 1 ng/mL가 상승한 것과 같다[11]. 비타민 D투여와 관련된 임상연구는 효과가 없다 또는 있다 등 결과가 상반되는데, 이는 연구에 참여한 대상자의 특징 및 투여된 비타민 D 용량이 틀리기 때문일 수

있다. 비타민 D 관련 연구결과를 해석할 때는 여러 가지 주의점이 필요하다. 왜냐하면 실제 임상연구와 관련된 비타민 D 보충요법 외에도 좌외선 노출의 정도 및 음식을 통한 비타민 D의 섭취량 등 혈중 비타민 D 수치에 영향을 줄 수 있는 여러 인자(Table 1)가 있기 때문이다[13]. 또한 연구 시작 시점에서 다양한 범위의 비타민 D 농도를 가지는 연구대상자를 대상으로 하는 것도 해석을 어렵게 하는 요인이 된다. 결론적으로 비타민 D 결핍이 있거나 혈당장애가 있는 환자에서 충분한 양의 비타민 D를 투여할 경우에는 당뇨병 예방이나 혈당 개선과 같은 의미 있는 결과를 보일 수 있을 것으로 생각된다.

결론

비타민 D 결핍은 당뇨병 발생의 표식자 또는 위험 인자로서의 역할은 있을 것이다. 하지만 비타민 D 결핍이 당뇨병을 일으키는지와 같은 인과관계에 대해서는 아직 불명확하다. 비타민 D를 보충함으로써 관련된 질환을 예방할 수 있는지에 대해서도 많은 사람들을 대상으로 한 대규모 이중 맹검 연구를 통하여 증명할 필요가 있겠다. 또한 비타민 D의 보충에서 있어서 적정 농도 이상의 보충은 오히려 사망률을 증가시킬 수 있어 이에 대한 모니터링이 필요하겠다.

참고문헌

- Kim MK, Il Kang M, Won Oh K, Kwon HS, Lee JH, Lee WC, Yoon KH, Son HY. The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 2010;73:330-8.
- Choi HS. Vitamin D status in Korea. Endocrinol Metab 2013;28:12-6.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J

- Clin Nutr 2000;72:690-3.
4. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, Salomone E, Pontecorvi A, Giaccari A. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab* 2012;61:337-48.
 5. Oh JH, Kim SH, Kim JH, Shin YH, Yoon JP, Oh CH. The level of vitamin D in the serum correlates with fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:1587-93.
 6. Kim MK, Baek KH, Song KH, Il Kang M, Park CY, Lee WY, Oh KW. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3250-6.
 7. Rhee SY, Hwang YC, Chung HY, Woo JT. Vitamin D and diabetes in Koreans: analyses based on the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2009. *Diabet Med* 2012;29:1003-10.
 8. Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, Billings LK, Meigs JB. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr* 2013;97:524-30.
 9. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2644-52.
 10. 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:e142-50.
 11. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:774-81.
 12. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013 Oct 16 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.072785>.
 13. Beveridge LA, Witham MD. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporos Int* 2013;24:2167-80.