

한국 여성의 Vitamin D 상태 및 관련 생화학적 변인에 관한 연구*

문수재 · 김정현 · 김수원 · 김상용** · 임승길***

연세대학교 생활과학대학 식품영양학과
동양제과 기술 개발 연구소**
연세대학교 의과대학 내과학교실***

Vitamin D Status and Related Biochemical Parameters of Women in Korea

Moon, Soo-Jae · Kim, Jung-Hyun · Kim, Soo-Won · Kim, Sang-Young · Lim, Sung-Kil

Department of Food and Nutrition, Yonsei University, Seoul, Korea
*R & D Center, Tong Yang Confectionery Corp.***
*Department Internal Medicine,*** Yonsei University, Seoul, Korea*

ABSTRACT

This study attempted to define reference data for the distribution of vitamin D status and to explore the relationship between vitamin D status and related biochemical indices in Korean women. The vitamin D status of 179 Korean women aged from 20 to 75 years was analyzed by using HPLC(High Pressure Liquid Chromatography). Related biochemical indices such as iPTH, alkaline phosphatase, creatinine, albumin, Ca, Mg and P were also measured.

The mean serum level of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D were 25.8ng/ml and 89.8pg/ml, respectively. Low 25-hydroxyvitamin D(<25nmol/L) was found in 29 subjects(16.5%). There was a significantly progressive decrease in serum 25-hydroxyvitamin D with increasing age($p < 0.05$). After in their fifties, there was a dramatical reduction in 25-hydroxyvitamin D($p < 0.05$). It was also significant in post-menopausal women compared with pre-menopausal women($p < 0.000$). Serum alkaline phosphatase levels increased significantly with age($p < 0.001$). Whereas serum calcium and phosphorus levels remained constant with age. Serum 25-hydroxyvitamin D was inversely related to iPTH($p < 0.05$) and alkaline phosphatase($p < 0.001$). (*Korean J Nutrition* 29(7) : 758~771, 1996)

KEY WORDS : Korean women · vitamin D status · serum 25-hydroxyvitamin D · iPTH · alkaline phosphatase.

서 론

Vitamin D는 1922년 MaCollum이 북유럽 · 북미 등

의 지역에서 자주 발생하였던 rickets 치료에 효과적인 항구루병성 인자로서 발견한 후, 자연계의 몇몇 식품에 소량 함유되어 있고 골격 및 칼슘 대사에 중요한 조절자 역할을 하고 있어 영양소로서 분류되었다¹⁻⁴⁾.

Vitamin D의 체내 상태를 가장 잘 반영하는 지표는 vitamin D 대사물 중 25-hydroxyvitamin D(25-OHD)

채택일 : 1996년 6월 25일

*본 연구는 과학재단 95 핵심 연구 과제의 연구비로 수행되었음.

로 알려져 있는데, 개인마다, 혹은 집단마다 다르게 분포하는 것으로 보고되고 있다. 이는 세계적으로 자외선 양이 다르고, 식사적 vitamin D 공급이 다르기 때문이다. 특히 연령의 증가는 체내 vitamin D 상태를 결정하는 주요 변인인데, 그 이유는 특정 자외선에 대한 피부에서의 생합성율이 저하됨과 동시에 감퇴된 신장 기능으로 vitamin D 전환율이 떨어짐에 따라 변화되는 것으로 밝혀진 바 있다. 더욱이 노년층의 경우는 활동량이 감소됨과 더불어 하루 중 대부분의 시간을 실내에서 보내게 되므로 더욱 문제가 될 수 있다.

Weisman등⁵⁾은 혈청 vitamin D 상태는 신생아가 가장 낮으며, 그 다음에는 아동, 청소년의 순으로 연령이 증가할수록 농도도 증가하는 경향을 보이나, 성인이 된 후에는 연령이 증가할수록 25-OHD수준은 유의적으로 낮아진다고 보고하고 있다. Khaw등은 영국 중년 여성의 혈청 25-OHD는 연령이 증가함에 따라 감소한다고 하였으며⁶⁾, Corless등⁷⁾도 London에 거주하는 노년층의 경우 젊은 성인에 비해 혈청 25-OHD가 낮았다고 하여 같은 결과를 보고하였다. 이는 Belgium에 사는 노년층이 젊은 성인에 비해 혈청 25-OHD가 감소되었다고 보고한 연구⁸⁾와 Chapuy등⁹⁾이 프랑스인의 경우 연령이 증가함에 따라 25-OHD가 감소하였다고 보고한 연구와도 일치하였다.

또한, Gallagher¹⁰⁾등은 연령이 증가할수록 체내 칼슘의 흡수율이 감소하는데, 여기에 vitamin D 수준 감소가 기여함을 제시한 바 있다. Mckenna등¹¹⁾은 아일랜드인에 있어 혈청 vitamin D 감소는 매우 흔한 예로 이는 골질환 발생과 관련이 되며 특히, 햇빛이 부족한 날씨이거나 실내에서만 거주할 경우 더욱 문제가 된다고 하였다. 한편, 노화가 진행됨에 따라 피부는 많은 변화를 거치게 되어, 20세 이후가 되면 피부 두께(skin thickness)는 연령에 따라 감소되며 vitamin D 전구체 농도도 연령에 의존하여 감소하게 된다¹²⁾.

MacLaughlin등은 젊은 성인들과 노년층을 대상으로 동량의 자외선을 조사한 뒤 피부의 vitamin D 상태를 평가한 결과 노년층의 경우 vitamin D 농도가 유의적으로 낮았음을 보고하였다. 이러한 결과들과는 상반되게, Sherman¹³⁾등은 Baltimore에 사는 노년층 집단의 경우 혈청 25-OHD 수준이 낮지 않았다고 보고하였고, 중남미에 사는 폐경 후 여성들의 경우 연령이 증가할수록 혈청 25-OHD가 감소하지 않았다고 보고된 연구 결과들도 있다.

Vitamin D 내분비 체계는 매우 복잡하며, 여러 가지 생화학적 변인들과 연관되어 있다. 즉, parathyroid hormone(PTH), calcitonin, osteocalcin, 그리고 estro-

gen 등의 호르몬과 alkaline phosphatase 및 혈청 무기질인 칼슘과 인, 그리고 마그네슘 등이 관여하고 있는 것으로 알려져 있다. Wiske등¹⁴⁾은 PTH와 혈청 25-OHD는 0.40이라는 상관 계수(r)를 가지고 관계하고 있으며, Corless등⁷⁾은 혈청 25-OHD의 수준이 저하되어 있을 경우 혈청 alkaline phosphatase 수준이 증가되어 있음을 보고하였다. 이는 혈청 25-OHD 수준이 저하되면 PTH 분비 및 활동이 증가하여 혈중 칼슘 농도 및 세포 내의 칼슘 농도를 유지하려는 작용을 하는데 이유가 있기 때문이다.

혈중 칼슘의 흡수는 연령이 증가함에 따라 감소하는데 이러한 현상은 60세 이후에 더욱 뚜렷한 것으로 알려져 있으며, 혈중 칼슘과 인의 농도가 50대에 유의적으로 감소하는 것으로 보고한 바 있다¹⁵⁾. Boullion등⁸⁾은 혈중 칼슘과 25-OHD의 농도는 유의적인 양의 상관성을 가지고 있음을 보고하였다. 이러한 보고는 혈청 25-OHD 수준이 10ng/ml이하인 경우 혈청 칼슘 수준이 유의적으로 낮아진 결과와도¹⁵⁾ 일치됨을 알 수 있었다.

한편, 골격 및 칼슘 대사에 있어 마그네슘에 대한 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않으며 vitamin D와의 관계도 마찬가지로이다. 체내 vitamin D는 마그네슘 흡수를 증진시키는 것으로 일부 보고 되고 있으나 vitamin D가 장내 칼슘 운반에는 중요한 역할을 하지만 마그네슘 흡수에 대한 기전은 아직까지 명확히 밝혀진 바 없다. 마그네슘은 장내에서 칼슘과 인의 용해성에 영향을 주는데 이 때 신장이 주요 조절자이다. 따라서 저마그네슘혈증은 2차적 저칼슘혈증을 초래하고 이는 PTH에 대한 부분적 손상을 일으키므로 아마도 마그네슘은 칼슘에 대한 비슷한 방법으로 PTH 분비에 조절 작용에 관여하여 vitamin D 대사에도 역시 중요한 역할을 할 것으로 예측할 수 있다.

그러므로, vitamin D 내분비 대사에 있어 연령의 증가에 따른 혈청 vitamin D 감소는 자외선에 대한 노출 부족 및 노화에 따른 피부에서의 합성을 저하와 더불어 식사적 vitamin D 섭취 및 흡수 부족이 골소실과 골다공증 등의 병인과 연결될 수 있을 것으로 본다. 일부 국외에서 골 손실에 따른 골다공증등의 예방 및 치료적 측면에서 vitamin D 대사물들의 투여가 효과를 나타내고 있음이 긍정적으로 받아들여지고 있으므로, 국내에서도 임상적 효과에 대한 연구가 더 심도 있고 다각적으로 진행되어야 할 것이다¹⁷⁻¹⁸⁾.

이에 본 연구에서는 우리나라 여성 179명을 대상(20세에서부터 75세까지 각 연령당 고르게 분포)으로 HPLC를 이용하여 혈청 25-OHD를 측정하여 우리나라 여성들이 연령에 따라 vitamin D 수준이 어떤 양상

을 가지고 있는지 파악하고, 관련 생화학적 변인과의 관련성에 대해 분석하였다.

연구 방법

1. 연구 대상자 선정

본 연구에 참여한 연구 대상자는 한국 여성 179명이며 연령의 분포는 20세부터 75세로 광범위하게 모집되었으며, 각 연령당 1~2명씩 구성되도록 하였다. 연령의 분포를 10년 단위로 분류해 보면 20대(20~29세)가 20명(11.2%), 30대(30~39세)가 33명(18.4%), 40대(40~49세)가 45명(25.1%), 50대(50~59세)가 47명(26.3%), 그리고 60세 이상(60~75세)이 34명(19.0%)으로 비교적 고르게 분포하도록 하였다.

2. 연구 시료 및 자료 수집

본 연구가 실시된 기간은 1994년 6월부터 1995년 5월 까지이며, 혈액을 채취하였고, 훈련된 설문자에 의해 면접을 통하여 사회, 환경적 변인에 대해 조사하였다.

1) 혈액의 채취

약 10ml에 해당하는 혈액을 임상 병리과에서 채취하였다. 채취한 혈액을 5~12시간 정도 incubation 시킨 후 3000g에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈청을 tube에 분주하여 자외선을 차단하기 위해 알루미늄 호일에 싸서 -70°C에서 냉동 보관하였다.

2) 설문 조사

본 연구의 수행을 위해 개발된 설문지를 이용하여 연구 대상자의 사회 환경적 변인에 대해 조사하였다. 즉, 연구 대상자들의 vitamin D 상태에 영향을 줄 것으로 생각되는 사회, 환경적 요인을 규명하기 위한 문항으로 성별, 연령, 직업, 학력, 경제 수준, 주 성장지, 거주 지역 등을 조사하였다. 또한, 체중 및 신장을 조사하였고, 체중의 경우 최근의 변화 유무에 대해 알아보았으며, 과거력(past medical history) 및 현재에 섭취하고 있는 건강 식품, 보조 식품, 그리고 기타 약제 등의 복용 여부에 대해 조사하였다. 초경 및 폐경 연령, 피임약 및 호르몬 제제 복용 여부, 그리고 임신 및 출산에 대한 조사도 병행하였다.

3. 연구 자료 및 시료의 분석

1) 혈청 25-hydroxyvitamin D(25-OHD)의 분석

혈청 25-OHD를 측정하는 방법으로는 CPB(Competitive Protein Binding Assay), RIA(Radioimmunoassay), 그리고 HPLC 등을 이용한 방법 등이 있

다^{19,24)}. 본 연구에서는 RIA를 바탕으로 상업적으로 개발된 kit를 이용하는 방법과 HPLC를 이용하여 분석하는 방법을 비교 분석하였다. 그 결과 본 연구의 목적에 적합한 HPLC를 이용하여 분석하는 방법을 설정하였다.

(1) 측정 기기

혈청 25-OHD 측정 HPLC 기기는 Waters HPLC systems를 사용하였다(Model 730 integrator, variable detector, Mode 510, 680 gradient controller pump; Model U6K injector). 상업용 kit는 INCST-ER사의 제품을 구입하여 사용하였다.

Vitamin D metabolites standard로는 crystalline 25-hydroxyvitamin D를 사용하였으며, 이는 Roche사에서 기증 받아 95% ethanol에 넣어 -20°C에서 저장한 후 사용하였다(³H)-vitamin D metabolites는 25-OH(26,27-methyl-³H)D(18.7Cimol/l)를 Amersham International에서 구입하여 사용하였다. 사용된 모든 용매제(methanol, acetonitrile, hexane, isopropanol)는 HPLC grade 이었다.

(2) 분석 방법

Asknes 등²⁵⁾이 보고한 25-OHD 측정 방법을 근거로 하여 예비 실험을 통하여 수정 작업을 거친 후 추출 단계와 chromatography 단계를 수행하였다.

① 혈청에서 25-hydroxyvitamin D를 추출하는 과정
혈청 0.5ml을 13×100cm 1회용 시험관에 넣고 여기에 (³H) 25-OHD를 25μl ethanol에 넣어 1500 ct min⁻¹로 spike하였다. 실온에서 10분 방치한 후 500μl methanol-isopropanol(90 : 10, v/v)을 넣는다. Vortex로 잘 섞은 후 1000g에서 3분 이상 원심분리를 하고 n-hexane층을 추출하여 질소(N₂) gas로 건조시켰다(Fig. 1).

② Chromatography

시료를 150μl methanol에 다시 용해시킨 후 2cm guard column이 붙은 u-bondapak에 주입하였으며, flow rate가 1.5ml/min인 gradient HPLC system (Automated gradient controller, Waters)을 사용하였다. 25-hydroxyvitamin D를 분리하기 위해 0~7분간 methanol : water(86 : 14, v/v)를 A 용액으로 사용하였으며, 100% A 용액에 대한 linear gradient로 7~25분간 methanol : isopropanol : water(86.8 : 10 : 3.2 v/v)를 B 용액으로 사용하였다. 시료를 주입하는 사이에 column을 methanol로 30분 이상 세척하였으며, A 용액으로 10분 동안 equilibration 하였다. Column effluent는 U.V. detector(980 variable, Waters)로 265nm에서 monitor하였으며, 연결된 integrator(M730 data module, Waters)로 peak를 구하여

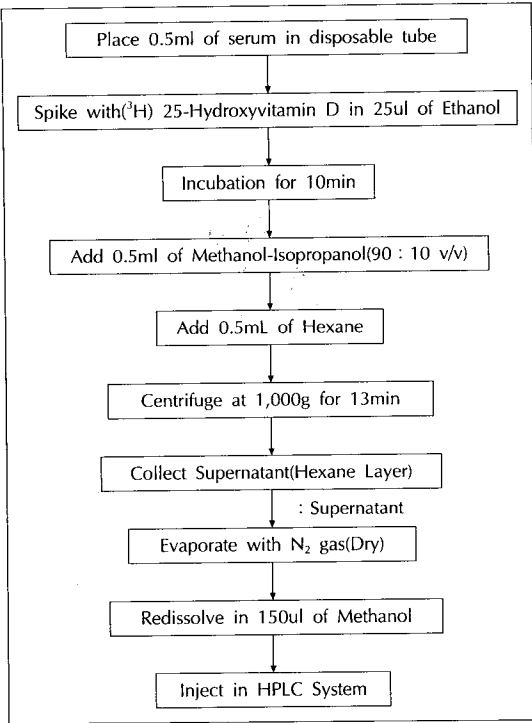


Fig. 1. Flow-chart of extraction of 25-hydroxyvitamin D.

Table 1. Instrument and operating condition of HPLC

Instrument	A gradient HPLC System (Automated gradient controller, Waters)
Integrator	M730 Data Module, Waters
Column	u-bondapak C ¹⁸ equipped with a 2cm guard column
Solvent System	Methanol : Water(86 : 14, v/v)
Flow Rate	1.5ml / min
Chart Speed	1cm / min
Wave Length	265nm

결과를 산출하였다. HPLC의 조건은 Table 1에 제시하였다.

2) 혈청 1,25-dihydroxyvitamin D(1,25(OH)₂D) 분석

임의로 선택된 37명에 대해 혈청 1,25(OH)₂D를 분석하였다. 이는 RIA를 바탕으로 상업적으로 개발된 kit를 이용하는 방법을 사용하여 분석하였다.

3) 생화학적 변인 분석

(1) 혈청 Ca, Mg, P 분석

Table 2. Analytical condition for atomic absorptions

Elements	Wave length	Slit (SBW, NM)	Flame	Std. sol. ¹⁾ range
Ca	422.7	0.7	A-Ac ²⁾	1.0 - 5.0ppm
Mg	485.2	0.7	A-Ac	0.1 - 0.5ppm

1) Std. sol. : Standard solution

2) A-Ac : Air-Acetylene

혈청 Ca, Mg은 Atomic Absorption Spectrophotometric Method를 이용하였다. 즉, 혈청 0.4ml를 동량의 8% TCA와 혼합한 후 2500 rpm에서 30분간 원심 분리 한 후 상층액 중 0.1ml를 5% lanthanum chloride 용액으로 희석하여 각각의 시료와 표준액의 흡광도를 AAS(Atomic Absorption Spectrophotometer, Buck 200A)로 측정 후 검량선(standard curve)을 작성하여 시료 중 각 무기질의 농도를 구하였다(Table 2). 또한, 혈청 P의 경우는 Molybden Blue Colorimetric Method(비색 정량)를 이용하였는데, 혈청 0.4ml와 동량의 8% TCA를 혼합하여 원심분리(2500rpm, 30분)한 후 상층액 0.2ml를 취하여 d-H₂O 0.8ml을 가한 후 ammonium molybdate 용액 1ml, hydroquinon 1ml, Na₂CO₃1ml를 가해 잘 섞은 후 압소에서 30분간 방치하였다. 660nm에서 Gilford를 이용하여 흡광도를 측정하고, 이를 표준 용액으로 검량선(standard curve)을 작성하여 농도를 계산하였다.

(2) 혈청 creatinine, alkaline phosphatase 분석

Kyokuto사의 진단 시약을 구입하여 creatinine은 Jaffe reaction으로 alkaline phosphatase는 n-nitrophenylphosphatase를 이용하여 분석하였다.

(3) 혈청 iPTH(intact parathyroid hormone)의 분석

iPTH는 immunoradioactive assay(IRMA)를 채택한 상업용 kit인 INCSTER사의 제품을 이용하여 분석하였다.

4. 자료의 분석

조사된 모든 자료는 SAS(Statistical Analysis System) 전자 계산 package를 이용하여 통계 처리하였다. 모든 연속형 자료에 대해 비모수적 Kolmogorov-Smirnov goodness of fit test로 정규 분포 여부를 검정하고, 이에 맞는 검정 방법을 시행하였다. 모든 결과의 평균값과 표준편차를 산출하였고, 각종 분석치를 연령별 그리고 소 그룹별로 비교하기 위해 t-test, ANOVA, SNK-test 등을 실시하였으며, 각 변수들 간의 상관성 분석을 위해서는 pearson correlation과 simple re-

gression을 수행하였다.

연구 결과 및 고찰

1. 연구 대상자의 일반 사항

모집된 전체 대상자들은 20세 부터 75세 까지 광범위 하게 구성되었으며, 폐경 여부로 구분할 때 폐경 전 여성 이 93명(52%), 폐경 후 여성은 86명(48%)이었다 (Table 3).

연구 대상자들의 생활 환경 배경을 거주지, 직업 및 건강 상태를 중심으로 정리하여 본 결과, 거주지는 서울이 147명으로 82.1%를 차지하고 있었으며, 그 외 경기도가 29명, 기타 지역이 3명이었다. 주부인 여성들이 54명 (30%)으로 가장 많은 수를 차지하고 있었으며, 직업을 가지고 있지 않으면서 주부의 역할도 수행하지 않는 여

성들이(예; 노년층 여성) 29명(16%)이었다. 직업을 가 지고 있는 여성들은 96명(54%)이었는데 그 종류로는 사무원(15%), 임상병리사(10.3%), 교사(5.8%), 학생 (4.6%), 육체 노동자(4.0%), 간호사(2.9%)의 순이었다. 학력은 중졸 이하가 32명(18.8%), 고졸이 62명(36.5%), 대졸이 56명(32.9%), 대졸 이상이 20명(11.8%)으로 대부분이 고졸 이상이었다.

건강 상태에 대한 조사는 설문에 의해 본인 스스로가 자각하고 있는 증상을 조사하였다. 연구 대상자 중 91.5%가 질병이나 이와 관련된 증상이 없다고 답하였고, 과거력이 있는 여성들은 특이한 질병이 있다고 진단을 받은 여성들보다는 대상자 자신들의 자각 증상을 호소하 는 경우가 대부분이었다.

연구 대상자 모두 월경을 경험한 여성들이었으며, 초 경 연령은 평균 15.6세(10~22세)이었다. 평균 임신 횟 수는 3.6회, 평균 출산 횟수는 2.5회로 조사되었다. 한편 경구 피임약을 복용하였던 경험이 있는 여성은 32명(17.9%)이었고, 여성 호르몬 제제를 사용한 적이 있었던 여 성은 13명이었다.

연구 대상자들의 평균 신장과 체중은 158cm, 57kg이 었으며, 비만도를 나타내는 체질량 지수(Body Mass Index, BMI)인 Quetlet Index는 평균 22.7로 나타났 으며, BMI에 따른 분류 기준에 따르면 20 이하(저체중) 는 38명(21.2%), 20~25(정상)는 111명(62.0%), 25~ 27(과체중)은 20명(11.2%), 그리고 27 이상(비만)은 10명(5.6%)이었다.

2. 혈청 vitamin D 측정치의 분포

연구 대상자들의 혈청 25-OHD 측정치는 평균 23.28±12.39ng/ml(평균±SD)였다. 측정된 25-OHD의 최소치는 3.5ng/ml이었으며, 혈청 25-OHD 농도가 측 정되지 않은 여성들은 11명(6.2%)이었다. Papapoulos등²⁶⁾은 혈청 25-OHD가 측정되지 않은 대상자들을 혈청 25-OHD가 매우 낮은 상태인 것으로 제시한 바 있 다. 이에 본 연구에서도 측정되지 않은 11명의 혈청 25-OHD를 최소치 이하로 간주하여 혈청 25-OHD 수준이 낮은 집단으로 분류시켰으나 평균치 및 분산을 비롯한 통계 분석을 할 경우에는 제외시켰다.

따라서 본 연구 대상자들의 혈청 25-OHD수준은 최 소 측정치인 3.5ng/ml 이하에서부터 최대 측정치인 67.2ng/ml까지의 분포 상태를 나타내고 있었다. 혈청 25-OHD수준이 25%(first quartiles)내에 포함된 여성들 은 3.5ng/ml이하부터 12ng/ml(=30nmol/l)까지 분포 되어 있었고, 전 측정치의 50%(second quartile)인 것 은 20ng/ml(=50nmol/l)이었으며, 75%(third quar-

Table 3. Demographic and clinical characteristics of study subjects

Variables	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
<u>Age</u>	179	20	75	45	13.7
<u>Height(cm)</u>	179	148	172	158	7.2
<u>Weight(kg)</u>	179	38	76	57	5.8
<u>BMI</u>	179	16.8	32.1	22.7	8.3
<u>Serum vitamin D</u>					
25-OHD (ng/mL)	179	0	67.2	23.27	12.3
1,25(OH) ₂ D ^a	37	0	99.3	39.83	23.06
<u>Bone density (g/cm²)</u>	167	0.237	0.558	0.445	0.0567
<u>Energy balance</u>					
TEE (kcal/day)	178	1350.0	3129.0	2031.9	376.4
Intake (kcal/day)	176	1176.8	2947.3	2054.6	577.7
<u>Menopause</u>					
Menarche (years old)	179	10	22	15.6	1.8
menopause (years old)	86	29	60	47.0	6.0
<u>Exercise time (minutes)</u>	39	10	630	78.0	9.6
<u>Time spent outdoors (minutes)</u>	179	0	360	76.5	51.5

BMI=Body Mass Index, 25-OHD=25-hydroxyvitamin D, 1,25(OH)₂D=1,25dihydroxyvitamin D, SD=standard deviation, TEE=Total Energy Expenditure a=s-1,25(OH)₂D was measured in 26 selected subjects

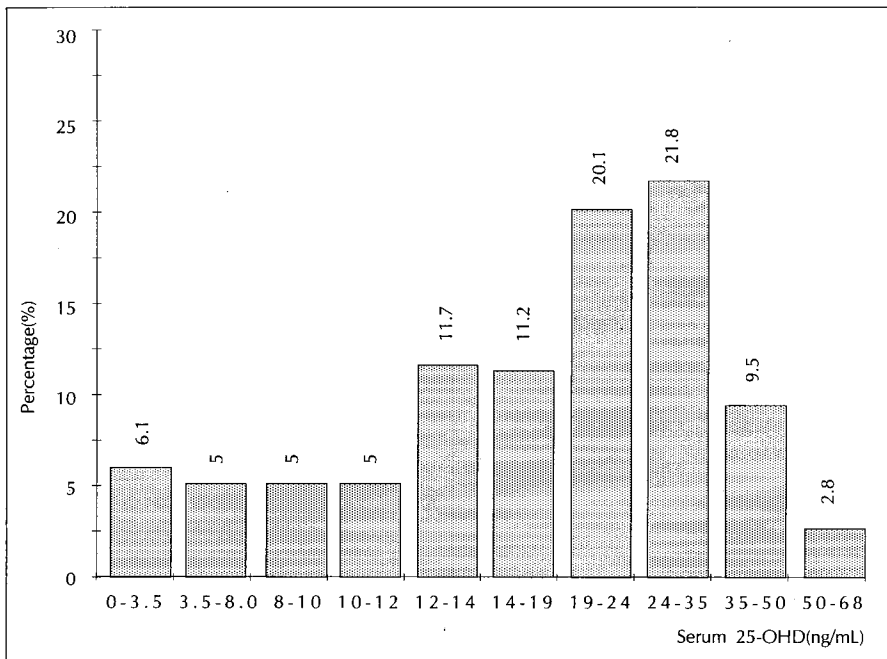


Fig. 2. Distribution of serum 25-OHD levels in study subjects.

tile)는 28.2ng/ml(=70.5nmol/l)로 분포되어 있었다 (Fig. 2). 또한, 혈청 25-OHD 상태가 낮다고 평가할 수 있는 8ng/ml(=20nmol/l) 또는 10ng/ml(=25nmol/l)로 분류해 보면 혈청 25-OHD 측정치가 8ng/ml(=20nmol/l)이하인 여성들은 20명(11.4%)이었으며, 10ng/ml(=25nmol/l)이하로 측정된 여성들은 29명(16.5%)으로 나타났다.

한편, 1,25(OH)₂D의 경우 전체 대상자들 중 37명에 대해서만 분석한 결과 39.83±23.6으로 나타났다. 1,25(OH)₂D는 체내에서 생리적 작용을 담당하는 중요한 역할을 하는 대사물이나, 그 양적인 측면에서 매우 소량이며, 불안정하여 체내의 vitamin D 상태를 나타내기는 실질적으로 어려운 상태이다. 따라서 본 연구에서는 체내 상태를 잘 반영하는 혈청 25-OHD에 대한 분석에 초점을 맞추어 진행하였다.

Table 4는 본 연구 대상자들의 혈청 25-OHD 수준을 위도가 서로 다른 지역에 거주하는 사람들의 나라별, 혹은 인종별 혈청 25-OHD를 비교해 보기 위해 국외의 연구 결과들을 정리한 결과이다. 25세에서 74세까지의 성인 스위스인(40~46°N)²⁷⁾의 혈청 25-OHD는 평균 50nmol/l(=20ng/ml)로 나타나, 본 연구의 평균치보다도 약간 낮은 경향을 보였다. 정상 프랑스인 성인들의 혈청 25-OHD 수준²⁸⁾은 25.50±13.10ng/ml로 본 연구 결과와 매우 유사하였다. 서로 마주 보고 있는 두 지역인 네덜란드와 Curacao에 거주하는 백인들을 대상으로 혈

청 25-OHD 수준을 측정된 연구에서는 네덜란드인은 젊은 여성인 경우 혈청 25-OHD 측정치의 평균은 50nmol/l(=20ng/ml)이며 노년기 여성은 25nmol/l(=10ng/ml)인 반면, Curacao(12.15°N)에 사는 젊은 성인은 116nmol/l(=46.4ng/ml)이고 노년기 여성은 75.7nmol/l(=30ng/ml)로 측정되어 위도에 따른 큰 차이를 보였다.²⁹⁾

Omclahl등³⁰⁾이 멕시코인들의 vitamin D 상태를 평가한 결과 평균 연령이 32세인 경우 29.1±9.7ng/ml라고 하였는데, 이는 연령을 감안하면 본 연구와 비슷한 결과임을 알 수 있었다. 미국인의 경우¹³⁾ Baltimore에 거주하는 20~96세 사이의 114명의 평균치는 82.1±2.28nmol/l(32.8±0.91ng/ml)이었으며, 영국인은³¹⁾ 55.8±21.3nmol/l(22.32±8.52ng/ml)로 나타나 아직 여러 식품에 vitamin D를 강화하지 않고 있는 영국인들이 일찍부터 강화를 시작한 미국인들에 비해 혈청 25-OHD 수준이 현저히 낮음을 볼 수 있었다.

이를 본 연구의 평균치와 비교하면, 미국인들과는 현저한 차이를 보였으며 영국인들보다는 조금 높게 나타났다. 영국의 경우 vitamin D 강화 식품이 다양하지 않은 것은 우리나라와 비슷한 조건이지만 본 연구의 경우, 진행된 시기가 여름이 지난 가을이었으므로 자외선 조사로부터 합성된 혈청 25-OHD가 높았던 것으로 해석할 수 있었다. 한편, 미국인들의 경우 흑인과 백인의 혈청 25-OHD 농도는 뚜렷한 차이가 있다고 하였는데³²⁾, 같은

Table 4. Serum 25-OHD levels in reported studies from different countries

Country	Year	Age	Mean (ng/ml)
Korea (This study)	1995	20 - 75	23.3
		20 - 50	25.8
		>60	15.7
Swiss (27)	1992	25 - 74	20
USA (Baltimore) (13)	1990	20 - 96	32.8
USA (Black) (32)	1991	28 - 50	18.3
		(White)	21.4
Dutch (29)	1993	22 - 59	20
		74 - 90	10
Curacao (29)	1993	26 - 26	46.4
		63 - 83	30
France (9)	1983	20 - 40	28.1
	1983	61 - 90	11.9
U.K. (6)	1980	36 - 44	11.54
		>70	6.9
Mexico (30)	1982	adult	29.1
		>60	15.5
Belgium (8)	1987	adult	24.4
		elderly	11.6
Ireland (11)	1985	adult	4.6 - 39.2
		elderly	2.0 - 23.6
Saudi-Arabia	1983	young adult	11.5
		elderly	3.6

연령 집단인 28세부터 50세까지의 경우 백인은 21.4±12ng/ml, 흑인은 18.3±0.9ng/ml로 나타나 인종간에 유의적인 차이를 보였다. 우리 나라와 같은 동양권 내에 있는 중국 여성 156명³⁹⁾을 대상으로 한 연구에서는 60세 이상인 경우 57.7±2.5nmol/l(23.1±1.0ng/ml)로 보고하였는데 이는 노년층의 측정치임을 감안해 볼 때 본 연구 대상자들에 비해 다소 높은 것으로 평가할 수 있었다. 또한, 사우디아라비아인의 경우³⁴⁾ 혈청 25-OHD가 매우 낮음을 보고하였는데(24°N) 이는 신체의 대부분을 의복으로 감싸고 있기 때문이다. 이러한 결과들을 정리해 보면, 북미권 국가들은 강화 식품 및 보충제의 효과 등으로 혈청 25-OHD가 비교적 높았으며 이에 비해 유럽인들의 경우는 낮은 경향을 보였는데, 이는 지역에 따른 차이와 강화 식품의 유무에 따른 차이로 볼 수 있겠다. 또한, vitamin D 부족이 심각한 것으로 나타나고 있는 영국의 경우는 많은 안개 등의 기후적 요인이 자외선을 차단하고 있으며 또한 강화 공정이 일부 식품에만 실시되고 있기 때문에 미국에 비해 유의적으로 낮은 결과를 보인 것으로 생각되었다.

따라서 본 연구 대상자들의 혈청 25-OHD 수준은 개 인간의 차이가 비교적 크게 나타나 다양한 분포를 보이고는 있으나 그 평균치는 대체로 미국인이나 스칸디나비아인들에 비해서는 비교적 낮았으며 영국인들보다는 약간 높거나 비슷하였다. 이에 반해 사우디 아라비아나 유럽인들에 비해서는 높은 경향을 보이고 있음을 알 수 있었다.

이러한 결과는 우리 나라의 경우 4계절이 분명한 비교적 좋은 기후 조건을 가지고 있어 자외선에 의한 피부에서의 생합성이 충분하게 이루어졌을 것으로 사려되나, 옥외 활동이 제한된 경우, vitamin D 함유 식품의 섭취 정도(강화 식품을 포함)가 낮기 때문에 개인에 따른 혈청 25-OHD는 차이가 발생할 수 있을 것으로 예상된다.

3. 혈청 25-Hydroxyvitamin D 수준에 영향을 주는 요인

1) 연령 및 폐경 유무

연령에 따른 혈청 25-OHD 수준은 Table 5에서 제시된 바와 같이 20~30대와 40대에서는 별다른 차이 없이 26.31±13.23ng/ml와 25.63±12.36ng/ml이었으나, 50대인 경우 21.93±11.48ng/ml로 유의적으로 감소되어 있었고 60세 이상의 연령층에서는 15.68±8.63ng/ml로 더욱 현저히 감소되어 혈청 25-OHD 수준은 연령이 증가됨에 따라 유의적으로 감소하였다(p<0.0001). 이러한 현상을 Pearson correlation으로 분석한 결과 -0.3502라는 상관 계수를 가진 음의 상관성을 보였으며, 유의적인 감소 양상을 회귀식으로 추정한 결과는 다음과 같다(Fig. 3).

$$y = 34.23 - 0.2370x$$

(y=혈청 25-OHD의 측정치, x=연령, p<0.05)

또한, 폐경 여부에 따른 혈청 25-OHD 수준을 분석한 결과(Table 6), 폐경 전 여성의 혈청 25-OHD는 평균 23.36±13.05(측정 범위 이하 -67.2)ng/l이었고 폐경 후 여성은 19.49±10.43(측정 범위 이하 -46.5)ng/l로 측정되어 폐경 후에 유의적으로 낮아짐을 보였다(p<0.0001).

연령이 증가함에 따라 혈청 25-OHD 수준이 낮아진다는 것은 여러 측면에서 이미 보고된 바 있으며, 이는 연령의 증가에 따른 신체 내에서의 변화, 즉 피부에서 vitamin D 합성율이 저하됨과 동시에 신장 기능의 저하로 calcitriol 생성이 낮아질 수 있으며 또한 대부분의 노년층이 여러 가지 원인으로 인해 하루 중 대부분의 시간을 실내에서 보내기 때문이다³⁵⁾.

Corless등⁷⁾은 젊은 성인(평균 연령 30세)의 경우 중앙값이 22.8ng/ml인데 비해 65세 이상의 노년층인 경

Table 5. Serum levels of 25-OHD and associated biochemical parameters in different age groups

Variables	20 - 39 (n=53)	40 - 49 (n=45)	50 - 59 (n=47)	60 - (n=34)
25-OHD* (ng/mL)	+26.31±13.23 ^a (UD - 65.4)	25.63±12.36 ^a (7.8 - 67.2)	21.93±11.48 ^b (UD - 46.5)	15.68±8.68 ^c (0 - 35.2)
iPTH* (pg/mL)	22.33± 8.65 ^a (12.59 - 65.98)	20.21± 7.84 ^a (11.06 - 48.72)	21.07± 9.80 ^a (11.99 - 65.98)	24.52±8.38 ^b (13.45 - 45.31)
ALP* (KA)	7.99± 2.42 ^a (2.74 - 11.85)	8.55± 2.46 ^a (2.16 - 11.53)	9.56± 2.18 ^b (2.54 - 12.05)	9.26±3.02 ^b (2.72 - 14.60)
Creatinine (mg/dL)	0.98± 0.32 (0.47 - 1.65)	1.00± 0.40 (0.71 - 1.82)	0.95± 0.33 (0.65 - 1.84)	0.88±0.33 (0.61 - 1.73)
Albumin (g/dL)	4.67± 0.72 (3.09 - 6.08)	4.55± 0.57 (3.13 - 57.0)	4.59± 0.63 (3.10 - 5.91)	4.56±0.62 (3.22 - 5.62)
Ca (mg/dL)	10.39± 0.95 (8.36 - 12.96)	10.64± 1.02 (8.14 - 13.58)	10.63± 1.32 (7.49 - 13.91)	10.58±1.24 (8.99 - 13.11)
Mg (mg/dL)	2.08± 0.20 (1.50 - 2.67)	2.12± 0.19 (1.80 - 2.58)	2.11± 0.27 (1.58 - 2.76)	2.24±0.30 (1.97 - 3.26)
P (mg/dL)	4.11± 0.77 (2.47 - 6.16)	4.12± 0.94 (2.21 - 7.34)	4.52± 0.94 (2.44 - 7.52)	4.29±0.78 (3.07 - 6.80)

25-OHD=25-hydroxyvitamin D, iPTH=intact parathyroid hormone, ALP=serum alkaline phosphatase, Cr=serum creatinine Alb=serum albumin, Ca=serum calcium, Mg=serum magnesium, P=serum phosphorus,

#p<0.05

*p<0.001

abc were different significantly(each other)

+Undetectable data were excluded for calculating means

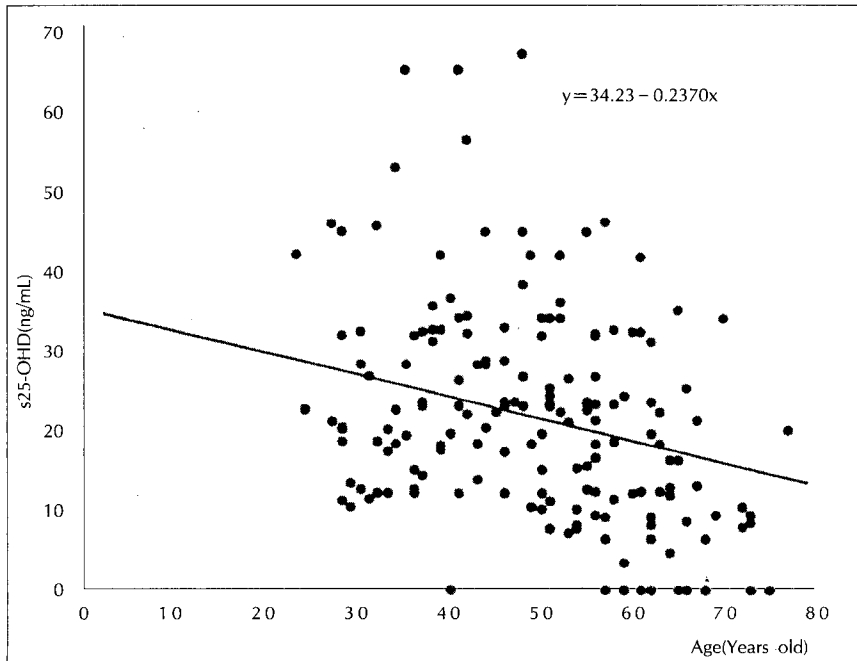


Fig. 3. Relationship between age and serum 25-OHD levels : The dashed line is regression equation(p<0.05).

Table 6. Serum levels of 25-OHD and associated biochemical parameters between pre- and post-menopausal women

Variables	Premenopause (n=93)	Posrmenopause (n=86)	p-value
	Mean±SD (Range)	Mean±SD (Range)	
25-OHD* [†] (ng/mL)	23.36±13.05 (UD - 67.2)	19.49±10.43 (UD - 46.5)	0.0000
PTH (pg/mL)	21.69± 8.30 (11.06 - 57.96)	22.14± 9.31 (11.99 - 65.98)	0.7336
ALP* (KA)	8.05± 2.46 (2.16 - 11.85)	9.58± 2.43 (2.54±14.60)	0.0001
Cr (mg/dL)	0.99± 0.36 (0.47±1.84)	0.93± 0.33 (0.61 - 1.82)	0.2641
Alb (g/dL)	4.61± 0.66 (3.09 - 6.08)	4.58± 0.62 (3.13 - 5.91)	0.6901
Ca (mg/dL)	10.48± 0.99 (8.14 - 13.58)	10.63± 1.25 (7.49 - 13.11)	0.3999
Mg (mg/dL)	2.09± 0.20 (1.50 - 2.67)	2.17± 0.28 (1.68 - 3.26)	0.05
P (mg/dL)	4.14± 0.87 (2.21 - 7.34)	4.35± 0.86 (2.89 - 7.52)	0.1346

25-OHD=25-hydroxyvitamin D, PTH=parathyroid hormone, ALP=serum alkaline phosphatase, Cr=serum creatinine, Alb=serum albumin, Ca=serum calcium, Mg=serum magnesium, P=serum phosphorus, SD=standard deviation

+Undetectable data were excluded for calculating means.

*P<0.0001

우 혈청 25-OHD가 측정 범위 이하에서 17.6ng/ml이라는 매우 낮은 수치를 나타내고 있음을 보고하였고, Bouillion등³⁶⁾이 55°N에 위치한 벨지움의 노인들을 대상으로 한 연구에서 특별한 질병이 없는 경우 혈청 25-OHD 측정치가 30±22nmol/l(12±8.8ng/ml)이었음을 제시하여 노년층의 경우 혈청 25-OHD 수준이 감소된다는 일관된 연구 결과를 보고하였다. 프랑스인들을 대상으로 한 연구³⁰⁾에서도 같은 양상을 보였는데 평균 32세의 젊은 성인인 경우 29.1±9.7ng/ml인데 비해 60세 이상인 경우 15.5±7.2ng/ml로 유의적으로 낮아져 있었다.

반면에 연령의 증가와 혈청 25-OHD 수준은 서로 상관성이 없음을 제시한 연구 결과도 보고되고 있으며, 이러한 연구들로는 65세 이후의 French-Canadian의 경우³⁷⁾는 혈청 25-OHD수준이 12.0~20.2ng/ml의 범위를 보였으며 이는 French-Canadian의 젊은 여성과도 비슷하다고 하였으며, Thode등³⁸⁾도 혈청 25-OHD는 연령에 따른 차이 없이 매우 안정하다고 보고한 바 있다. Gallagher⁷⁾등은 미국인들을 대상으로 혈청 25-OHD를 측정한 결과 30~64세까지의 연령층의 평균치는 17.2±1.2ng/ml이었고 65세 이상은 18.6±12ng/ml로 나타나

연령층에 따른 유의적인 차이가 없었음을 보고하면서 연령에 따라 혈청 25-OHD는 변하지 않으나 1,25(OH)₂D가 차이가 있다고 제시한 바 있다.

이러한 국외의 연구 보고와 본 연구 결과를 비교 분석해 보면, 본 연구에서는 연구 대상자의 연령층이 20세부터 75세까지 한 연령 집단에 치우치지 않고 비교적 고르게 분포하여 연령에 따른 혈청 25-OHD 수준 평가는 비교적 신뢰성이 크며 그 분석은 매우 의미가 크다고 할 수 있다. 즉, 본 연구 결과 혈청 25-OHD 수준은 연령층에 따라 유의적으로 감소하였는데 SNK 방법에 의한 분석 결과 20, 30대와 40대의 혈청 25-OHD 수준은 유의적인 차이가 없었으나 50대의 혈청 25-OHD는 유의적으로 감소하였으며, 이는 또한 60세 이상의 연령층으로 가면 더욱 감소하여 20, 30대와 40대 연령층과의 차이는 물론 50대의 연령층보다도 유의적으로 감소하였음을 나타냈다. 이는 혈청 25-OHD가 연령에 따라 감소하는데 이러한 현상은 50대 이후에서 나타날 수 있으며 60대에 이르러 더욱더 가속화되어진다고 분석할 수 있을 것이다.

연령에 따라 혈청 25-OHD가 감소되는 현상을 여러 연구에서는 Pearson correlation의 분석 방법을 통해

상관 계수를 산출하였으며 regression을 통해 회귀식을 추정하여 보고하고 있다. 네덜란드인의 경우²⁶⁾연령에 따른 25-OHD는 $r = -0.504$ 라는 음의 상관성을 가지고 있음을 제시하였으며 이는 12.15°N에 위치한 Curacao에 사는 백인인 경우는 $r = -0.668$ 로 더 높은 음의 상관성이 있음을 보고하였다. 또한 이를 $y = -0.47x + 69$ (네덜란드인), $y = -1.14x + 163$ (Curacao)라는 회귀식으로 추정하여 연령이라는 변인은 혈청 25-OHD 수준을 결정하는 강력한 요인임을 증명하였다. 본 연구에서도 연령이 증가됨에 따라 혈청 25-OHD 측정치의 변화가 유의적으로 감소함을 같은 방법으로 분석한 결과, $r = -0.3502$ ($p < 0.0001$)라는 비교적 높은 음의 상관성을 가지고 있었으며 $y = -0.23x + 34.23$ ($p < 0.05$)인 회귀식으로 추정되었다.

연령이 증가됨에 따른 체내 vitamin D 수준의 감소에 관한 연구는 아직까지 확실한 결과가 밝혀지지 않았지만 매우 다양한 요인들이 복잡하게 얽혀진 기전에서 비롯된다고 여겨지고 있다. 그러나 연령의 증가에 따라 체내에서 vitamin D의 내분비 체계가 변화한다는 것은 골격의 무기질 대사의 기전을 변경시키고 이는 곧 각종 골질환(골다공증을 포함한 골절등)의 위험율이 증가하는 것과 연결될 수 있으므로 본 연구 결과에서도 나타난 바와 같이 우리 나라의 경우도 역시 노년층 집단의 골대사 이상에 있어 vitamin D와의 관련성에 대한 중요성을 보다 다각적으로 접근하여 분석하여야 할 것이다.

2) 생화학적 변인

혈청 25-OHD 관련 내분비 체계에 영향을 줄 수 있는 생화학적 요인들로 알려진 iPTH, alkaline phosphatase, creatinine, albumin과 혈청 무기질인 칼슘, 마그네슘과 인을 분석하였으며(Table 5, Table 6), vitamin D와의 상관성에 대해 알아보았다(Table 7).

혈청 PTH는 intact PTH로 측정하였으며, 전 연구 대상자들의 평균치는 21.90pg/ml이었고, 범위는 11.06~

65.98pg/ml로 모두 정상 범위 안에 포함되어 있었다. 연령군에 따른 평균 측정치는 20~30대는 22.33pg/ml, 50대는 21.07pg/ml, 그리고 60대는 24.52pg/ml로 유의적이지는 않았으나 증가하는 경향을 보였다(Fig. 4).

골소실의 지표로 사용되기도 하는 alkaline phosphatase는 평균 8.76KA이었으며, 이는 연령이 증가함에 따라 유의적으로 증가하였다($r = 0.2717$). 20~30대와 40대에서는 각각 7.99KA와 8.55KA 이었으며 50대는 9.56KA, 60대는 9.26KA이었다($p < 0.001$). 다음의 산출된 회귀식은 연령의 증가에 따른 alkaline phosphatase의 증가가 뚜렷함을 보였다(Fig. 5).

$$y = 5.596 + 0.06378x$$

(y=혈청 alkaline phosphatase 측정치 x=연령 $p < 0.001$)

한편, creatinine과 albumin은 각각 평균 0.96mg/dl과 4.59g/dl로 정상 범위에 포함되어 있었으며 연령군에 따른 차이는 보이지 않았다. 혈청 내 총 칼슘은 평균 10.55mg/dl로 연령군에 따른 차이는 없었고, 인과 마그네슘의 경우도 비슷한 양상을 보였다.

혈청 25-OHD 수준과 관련 생화학적인 변인들과의 상관성을 분석한 결과, Table 7에서 보인 바와 같이 PTH와 alkaline phosphatase가 모두 혈청 25-OHD의 측정치와 음의 상관성을 보였다($r = -0.1731$, $p < 0.05$, $r = -0.2678$, $p < 0.001$). 따라서 체내 25-OHD의 상태에는 PTH(Fig. 6)와 alkaline phosphatase(Fig. 7)가 직접적인 영향을 주는 것임을 알 수 있었으며, regression을 통한 회귀식을 추정한 결과는 아래와 같다.

$$y = -0.2616x_1 + 27.5527$$

(y=혈청 25OHD x_1 =혈청 PTH 측정치 $p < 0.05$),

$$y = -1.3768x_2 + 34.15578$$

(y=혈청 25OHD x_2 =혈청 alkaline phosphatase 측정치 $p < 0.001$).

Table 7. Serum parameters of vitamin D endocrine system : means, SD, and the coefficient of regressions on 25-OHD

Parameters	N	Mean	SD	Intercept	Slope	r	p-value
PTH(pg/mL)	176	21.90	8.77	27.5526	-0.2616	-0.17309	0.0216
ALP(KA)	170	8.76	2.55	34.1558	-1.3768	-0.26776	0.0004
Cr(mg/dL)	172	0.96	0.35	23.4760	-1.3569		0.6422
Alb(g/dL)	172	4.59	0.64	14.6283	1.6412		0.2996
Ca(mg/dL)	167	10.55	1.11	8.5082	1.2502		0.1794
Mg(mg/dL)	166	2.13	0.24	27.6465	-2.7701		0.5221
P(mg/dL)	156	4.23	0.87	14.5139	1.7855		0.1591

PTH=parathyroid hormone, ALP=serum alkaline phosphatase, Cr=serum creatinine, Alb=serum albumin, Ca=serum calcium, Mg=serum magnesium, P=serum phosphorus, SD=standard deviation

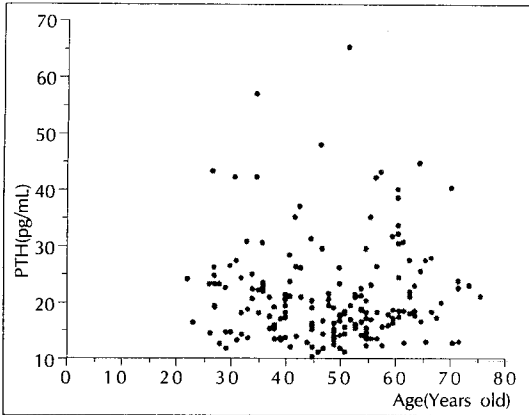


Fig. 4. Relationship between age and serum PTH levels.

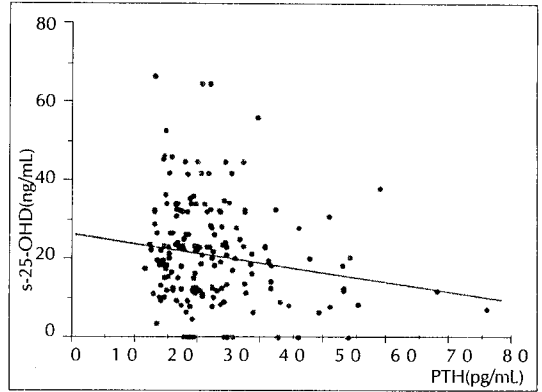


Fig. 6. Relationship between serum 25-OHD and PTH levels : The dashed line is regression equation($p < 0.05$).

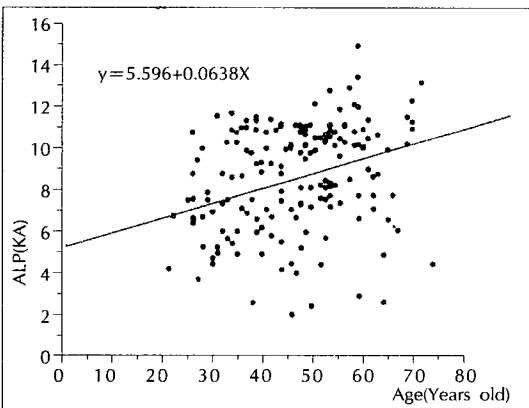


Fig. 5. Relationship between age and serum ALP activity : The dashed line is regression equation($p < 0.001$).

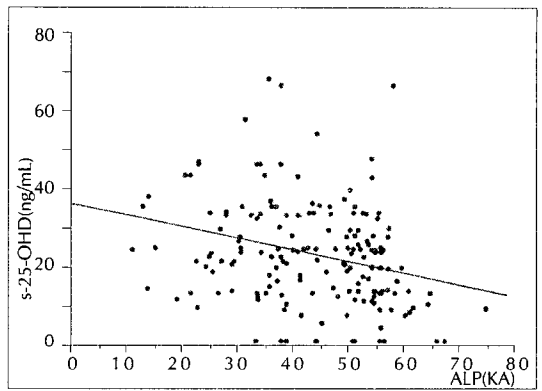


Fig. 7. Relationship between serum 25-OHD level and serum ALP activity : The dashed line is regression equation($p < 0.001$).

연령의 증가에 따른 혈청 vitamin D 수준 저하는 식이 칼슘 흡수의 손상을 초래하는데, 이때 골흡수(bone resorption) 및 칼슘 흡수(absorption)의 가장 중요한 조절자는 PTH이다. 혈청 PTH가 증가하는 이유는 고인산 식이, 저칼슘 식이 등 식이로 인한 증가와 vitamin D 결핍 및 부족 등으로 지목될 수 있다. 따라서 연령에 따라 vitamin D가 저하된다면 PTH 역시 연령에 따라 변화되어야 한다. Wiske등¹⁴⁾은 PTH가 연령이 증가함에 따라 유의적으로 증가하는데, 특히 40세 이후부터 증가를 시작($r=0.602$)한다고 하였으며, Chapuy등⁹⁾도 $r=0.65$ 라는 상관 계수를 제시하면서 연령에 따라 유의적으로 증가함을 보고하였다. 이러한 증가 현상은, 노년층의 경우 PTH가 증가되는 양상이 더욱 뚜렷하다고 알려져 있다³⁹⁾.

한편, 연령에 따른 PTH의 변화는 65세 이상일 때만 나타나는 현상이며 그 이전에는 변화되지 않는다는 보고³⁸⁾도 있으며, Sherman¹³⁾등은 Baltimore에 거주하는

건강한 노년층의 연구 대상자들의 경우 연령에 따라 칼슘과 25-OHD는 유의적으로 변화되지 않으나 PTH는 약간 증가되는 경향이 보인다고 하였다.

본 연구 결과, PTH측정치는 11.09~65.98pg/ml로 모두 정상 범위에 포함되어 있었으며 연령의 증가에 따라 증가하는 경향을 보였으나 유의적이지는 않았다. 그러나 전체 대상자들의 PTH 평균 측정치가 20.21pg/ml이었으나 60세 이상의 연령층에서는 그 이전의 연령층에 비해서 평균 24.52pg/ml로 증가되어 있어 노년층이 되어야 PTH의 증가 양상이 뚜렷하다는 보고와 일치될 수 있을 것이다. 그러므로 PTH가 연령에 따라 증가하는 현상은 vitamin D 부족과도 연결될 수 있으며 이는 간에서 vitamin D의 수산화(hydroxylation)과정이 비정상적으로 진행되거나 노년층의 신장 기능 부전으로 인한 25-OHD가 1,25(OH)₂D로 전환되는율이 감소되는 것에서 비롯될 수 있을 것으로 사려된다.

골소실의 지표로 사용되기도 하는 alkaline phos-

phatase는 노년층의 경우 젊은 성인에 비해 증가되는 경향을 보이는데, Endres³⁸⁾등은 연령이 증가함에 따라 PTH 뿐만 아니라 alkaline phosphatase도 역시 유의적으로 증가하는데 이는 아마도 사구체 여과율(GFR)과 관련이 있을 것으로 여겨진다고 하였다. 또한, 중국 여성들을 대상으로 실시한 연구에서도³⁹⁾ 연령이 증가할 수록 alkaline phosphatase가 증가하여 $r=0.556$ 이라는 높은 상관성을 제시한 바 있으며 Khaw등의 연구에서도 중년 영국 여성들의 경우 alkaline phosphatase가 연령에 따라 유의적으로 증가한다고 보고한 바 있다⁴⁰⁾. 본 연구 결과, 연령이 증가하면서 alkaline phosphatase가 증가하였는데, 이러한 현상은 50대 이후에 유의적이었으며 $r=0.272$ 라는 양의 상관성을 나타냈다.

그러므로 연령의 증가에 따른 혈청 25-OHD 감소 현상과 연결되어 나타나는 PTH와 alkaline phosphatase는 vitamin D 내분비 체계에 변화가 오는 것으로 이는 장내 칼슘 흡수율을 감소시키는 원인이 되고 나아가 골소실로 인한 골대사와 관련된 여러 병인을 초래할 수 있을 것으로 사료된다.

한편, 연령에 따른 혈청 무기질인 칼슘, 인, 마그네슘의 변화를 살펴보면, Wiske¹⁴⁾등은 혈청 칼슘이 50대에 이르러서 유의적인 감소를 하여 연령의 증가에 따라 $r=-0.356$ 이라는 상관성을 가지고 감소 하였으며 이는 인의 경우도 같은 양상을 보였다고 하였다. Chapuy⁶⁹⁾도 연령에 따라 혈청 칼슘이 유의적으로 감소하였음을 보고 하였다. 또한, radiocalcium absorption 또는 metabolic balance study를 통해 장내 칼슘 흡수 기전을 살펴보면 남녀 모두 연령이 증가함에 따라 감소하는데 이는 70세 이후에 나타나는 현상으로 보고된 바 있다⁷⁾. 그러나 많은 연구에서는 혈청 칼슘은 항상성을 유지하려는 체내의 움직임 때문에 쉽게 증감이 관찰되지 않는 것으로 알려져 있는데 Khaw⁴¹⁾등은 골대사에 있어 연령에 따라 변화하는 것은 혈청 25-OHD와 PTH이며 혈청 칼슘과 인은 변하지 않는다고 하였다.

본 연구 결과에서는, 연구 대상자들의 혈청 칼슘, 인, 마그네슘은 비교적 정상 범위 내에 포함되어 있었으며, 연령에 따른 증감이 보이지 않았다. 마그네슘은 칼슘과 인 사이에서 상호 작용을 하고 있으며 장내에서 칼슘, 인의 용해성에 영향을 미치는데 그 상호 기전에 대해서는 아직까지 완전히 이해되고 있는 것은 아니다⁴²⁾. 따라서 칼슘과 마그네슘, 그리고 인의 경우 체내 골대사와 관련된 내분비 체계에 그 기전은 확실치 않으나 영향을 미치고 있지만 변화 양상이 뚜렷이 관찰되기는 쉽지 않은 것으로 생각한다.

혈청 creatinine은 연구 결과 연령에 따른 차이를 보

이지 않았다. 가령화에 따른 PTH와 alkaline phosphatase 증가는 신 사구체 여과율과 관련하여 손상된 신기능에 의해 나타나는 현상이라고 Endres⁴⁰⁾등은 보고한 바 있다. 본 연구에서는 소변 내 creatinine을 측정하지 않았으므로 사구체 여과율에 대해 보다 정확한 자료를 제시할 수는 없으나 연구 대상자들 중 몇몇의 경우 비교적 혈청 creatinine이 상승되어 있었음을 발견할 수 있었다. 이들은 모두 60세 이상이었으며 혈청 25-OHD도 저하되어 있었다.

체내 vitamin D 체계가 연령에 따라 어떤 변화를 나타내는 지에 대한 결과는 관련 생화학적 변인들이 혈청 25-OHD에 어떤 영향을 미치고 있는지에 대한 관심과 연결될 수 있으므로 이들의 관련성을 분석해 보았다.

연구 결과, 혈청 25-OHD 수준은 관련 생화학적 변인들 중 PTH 및 alkaline phosphatase와 유의적인 상관성을 나타내고 있었다. 즉, 혈청 25-OHD와 PTH 및 alkaline phosphatase는 유의적인 음의 상관성을 보이고 있었으며 다음의 회귀식으로 추정되었다.

$$y = -0.2616x_1 + 27.553, \quad y = -1.3769x_2 + 34.1558$$

(x_1 =혈청 PTH 측정치,

x_2 =혈청 alkaline phosphatase 측정치

y =혈청 25-OHD 측정치

Sherman¹³⁾등은 혈청 25-OHD와 PTH는 $r=-0.213$ 인 유의적인 음의 상관 계수를 가지고 있음을 나타낸 바 있다. 이러한 결과들은 연구자마다 상관 계수의 수치는 조금씩 다르나 대부분의 연구에서는 혈청 25-OHD 수준이 감소할수록 PTH와 alkaline phosphatase는 증가함을 나타내고 있었다⁴⁰⁾. 이러한 양상은 특히 노년층 집단에서 더 뚜렷이 나타나는 현상으로, vitamin D 부족 내지는 결핍이 PTH의 분비와 작용을 증가시키는 것으로 해석될 수 있는데, 이는 골대사에 있어 혈청 25-OHD 수준 저하 효과는 PTH를 통해 중개되기 때문인 것으로 알려져 있다³⁹⁾.

결 론

본 연구는 한국 여성 179명(21세부터 75세)을 대상으로 HPLC를 이용하여 혈청 vitamin D 상태를 측정, 평가하고 관련 생화학적 변인들에 대해 조사하였다.

1) 본 연구 대상자의 혈청 25-hydroxyvitamin D (25-OHD)는 평균 25.8ng/ml로 나타났으며, 혈청 25-OHD 수준은 연령이 증가될수록 혹은 폐경 전보다는 후에서 유의적으로 감소하였다($p<0.001$). 혈청 25-OHD 수준을 낮다고 평가할 수 있는 10ng/ml(=25 nmol/l) 미만인 여성들은 연구 대상자들 중 29명(16.5%)으로 나

타나 vitamin D 부족 현상이 발생할 수 있는 집단으로 추정되었다. 혈청 25-OHD 수준이 낮은 집단에 속한 여성은 대부분 갱년기 이후의 여성 혹은 폐경을 경험한 여성들이었다($p < 0.001$).

2) 혈청 25-OHD 수준과 관련된 생화학적 변인들 중 iPTH는 연령에 따라 증가하는 경향을 보였으나 유의적이지는 않았다(NS). 그러나 혈청 alkaline phosphatase는 연령이 증가됨에 따라 유의적으로 증가하였다($p < 0.001$).

3) 혈청 25-OHD 수준과 유의적인 관련성을 나타낸 생화학적 변인은 혈청 iPTH와 alkaline phosphatase 이었다($p < 0.01$). 즉, 혈청 25-OHD 수준이 감소할수록 혈청 iPTH와 alkaline phosphatase 수준은 유의적으로 증가하였다.

그러므로 본 연구 결과 혈청 25-OHD 및 관련 생화학적 변인(PTH, alkaline phosphatase)은 연령에 따라 변화되었고, 이들간의 관련성은 뚜렷한 것으로 나타났다. 이는 연령이 증가함에 따라 골격에 vitamin D 공급의 감소와 vitamin D 작용에 저항력(resistance)이 생기는 것과 관련이 되어 장내 칼슘 흡수를 감소로 인한 골소실 및 골다공증 발병과 직접적으로 연관될 수 있을 것이다.

따라서 본 연구 결과 연령의 증가에 따른 골소실에 있어 칼슘과 더불어 vitamin D의 중요성이 시사 될 수 있으므로 vitamin D 및 관련 생화학적 변인들과 이에 영향을 미치는 변인들에 관한 보다 심도 있는 연구가 요구되는 바이다.

Literature cited

- Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 345(14) : 104-107, 1995
- Koshy KT. Vitamin D : An update. *J Pharm Scienc* 71(2) : 137-153, 1982
- Fraser DR. The Physiological economy of vitamin D. *Lancet* 1 : 969-972, 1983
- Holick NF. Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 60 : 619-30, 1994
- Weisman Y, Reiter E, Root A. Measurement of 24,25-dihydroxy- vitamin D in sera of neonates and children. *J Pediatr* 91(6) : 904-908, 1977
- Khaw KT, Sney MJ, Compston J. Bone density and 25-hydroxyvitamin D concentration in middle aged women. *Br J Med* 305(1) : 273-277, 1993
- Corless D, Beer M, Boucher BJ, Gupta SP, Cohen RD. Vitamin D status in long-stay geriatric patients. *Lancet* 1 : 404-406, 1975
- Bouillon RA, Auwerx JH. Vitamin D status in the elderly : seasonal substrate deficiency cause 1,25OH₂D deficiency. *Am J Clin Nutr* 45 : 755-763, 1987
- Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxycholecalciferol. *J Gerontol* 38 : 19-22, 1983
- Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. *J Clin Invest* 64 : 729-736, 1979
- Mckenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowrey FP. Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *Am J Clin Nutr* 101-109, 1985
- Machaughlin J, Holick MF. Aging decrease the capacity of human skin to produce vitamin D. *J Clin Invest* 76 : 1536-1538, 1985
- Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population : The effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* 71 : 405-413, 1990
- Wiske PS, Epstein S, Bell NH, Queener SF, Edmondson J, Johnston Jr CC. Increases in immunoreactive parathyroid hormone with age. *N Engl J Med* 300 : 1419-1421, 1979
- Baker MR, McDonnell H. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with fractures on the femoral neck. *Br Med J* 5 : 589-591, 1979
- Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DBN. Magnesium absorption : Mechanisms and influence of vitamin D, calcium, and phosphate. *J Nutr* 121 : 13-23, 1991
- Himmelstein S, Clemens TL, Rubin A, Lindsay R. Vitamin D supplementation in elderly nursing home residents increases 25-hydroxy-vitamin D but not 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 52 : 701-706, 1990
- MacLennan Hamilton JC. Vitamin D supplements and 25-hydroxy- vitamin D concentrations in the elderly. *Br Med J* 2 : 859-861, 1977
- Belsey RE, DeLuca HF, Potts JT. A rapid assay for 25-OH-vitamin D without preparative chromatography. *J Clin Endocrinol Metab* 38 : 1046-1051, 1974
- Dorantes LM, Arnaud SB, Arnaud CD. Importance of the isolation of 25-hydroxyvitamin D before assay. *J Lab Clin Med* 91(5) : 791-796, 1978
- Jones G. Assay of vitamin D₂ and D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ and D₃ in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 24(2) : 287-298, 1978
- Eisman JA, Hamstra AJ, Kream BE, DeLuca HF. A sensitive, precise and convenient method for determination of 1,25-dihydroxyvitamin D in human plasma. *Arch Biochem and Biophys*. 176 : 235-243, 1976
- Delvin EE, Glorieux HF, Dussault M, Bourbonnais R,

- Watters G. Simultaneous measurement of serum 25-hydroxycholecalciferol and 25-hydroxyergocalciferol. *Med Biol* 57 : 165-170, 1970
- 24) Haddad JG, Hahn TJ. Natural and synthetic sources of circulating 25-hydroxyvitamin D in man. *Nature* 244 : 515-517, 1973
- 25) Askness. A simplified HPLC method for determination of vitamin D, 25-hydroxyvitamin D₂ and 25-hydroxyvitamin D₃ in human serum. *Scand J Clin Lab Invest* 52 : 177-182, 1992
- 26) Papapoulos EE, Clemens TL, Fraher LJ, Gleed J. Metabolites of vitamin D in human vitamin D-deficiency : Effect of vitamin D or 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 20 : 612-614, 1980
- 27) Bernard B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, Bunnhardt P. Serum 25-hydroxyvitamin D : Distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 56 : 537-542, 1992
- 28) Chapuy MC, Chaupy Paul Meurier PJ. Ca and vitamin D supplement : effect on Ca metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr* 46 : 324-328, 1987
- 29) Doubleman R, Jonxis JHP. Age-dependent vitamin D and vertebral condition of white women living in Curacao as compared with their counterparts in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 58 : 106-109, 1993
- 30) Omdahl Jc, Garry PJ. Nutrition status in a healthy elderly population : vitamin D. *Am J Clin Nutr* 36 : 1125-1232, 1982
- 31) Poskitt EME, Cole TJ, Lawson DEM. Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *Br Med J* 1 : 221-223, 1979
- 32) Meier DE, Luckey MM, Wallenstein S, Clemens TL, Orwoll ES, Waslien CI. Calcium, vitamin D and parathyroid hormone status in young white and black women : Association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 72 : 703-710, 1991
- 33) Chan ELP, Lau E, Shek CC, MacDonald D, Woo J, Leung PC, Swamlnathan. Age-related changes in bone density, serum parathyroid hormone, calcium absorption and other indices of bone metabolism in Chinese women. *Clin Endocrinol* 36 : 375-381, 1992
- 34) Sedrani SH, Elidrissy AWTH, Arabi KME. Sunlight and vitamin D status in normal Saudi subjects. *Am J Clin Nutr* 38 : 129-132, 1983
- 35) O'Dowd KJ, Clemens TL. Exogenous calciferol and vitamin D endocrine status and elderly nursing home residents in N.Y. city area. *J Am Geriatr Soc* 41 : 4114- , 1993
- 36) Delvin EE, Inbach A, Copti M. Vitamin D nutritional status and related biochemical indices in an autonomous elderly population. *Am J Clin Nutr* 48 : 373-378, 1988
- 37) Rudnicki M, Thode J, Jorgensen T, Heitmann B, Sorensen OH. Effects of age, sex, season and diet on serum ionized calcium, parathyroid hormone and vitamin D in a random population. *J Intern Med* 234 : 195-200, 1993
- 38) Orwoll E, Meier DE. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging : Relationship to the development of senile osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 63 : 1262-1269, 1986
- 39) Endres DB, Morgan CH, Garry PJ, Omdahl JL. Age-related changes in serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological action in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 65 : 724-731, 1987
- 40) Wilz DR, Gray RW, Dominguez JH, Lemann J. Plasma 1, 25- dihydroxyvitamin D concentrations and net intestinal calcium, phosphate, and magnesium absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 32 : 2052-2060, 1979