



제6기 국민건강영양조사에서 비타민 D 결핍과 알부민뇨 관련성

조미령¹, 황두나¹, 박영민^{2,*}

¹세브란스병원 가정의학과, ²국민건강보험 일산병원 가정의학과

Association between 25-Hydroxyvitamin D Deficiency and Albuminuria in the 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey

Mi-Ryung Cho¹, Du-na Hwang¹, Young-min Park^{2,*}

¹Department of Family Medicine, Severance Hospital, Seoul; ²Department of Family Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Ilsan, Korea

Background: Vitamin D and albuminuria have diverse impacts on health, and growing evidence suggests that vitamin D receptor activation may have antiproteinuric effects. So, we investigated whether serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level is associated with albuminuria in Korea.

Methods: The subjects were 3,350 adults participating in the 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2014. In this cross-sectional study, subjects were categorized into the five groups according to their serum 25(OH)D level: mild deficiency, moderate deficiency, severe deficiency, insufficiency, and sufficiency. Vitamin D level was also classified into quartiles. We categorized albuminuria status into four groups according to urine albumin creatinine ratio levels: normal, high-normal, microalbuminuria, and macroalbuminuria. Logistic regression was used to determine the odds ratios (OR) for albuminuria.

Results: In order to evaluate the OR for albuminuria in the context of decreasing vitamin D levels, we adjusted for age, sex, body mass index, smoking status, and estimated glomerular filtration rate in model 1, and for diabetes and hypertension in model 2. The ORs for microalbuminuria in subjects with mid-low vitamin D levels over those with high levels were 1.65 in model 1 and 1.64 in model 2. In model 2, the OR for total albuminuria in subjects with mid-low vitamin D levels over those with high levels was 1.64.

Conclusion: This study showed an inverse association between mid-low serum 25(OH)D levels and albuminuria. However, this study was unable to meaningfully demonstrate a stepwise increase in albuminuria with decreasing vitamin D levels. Additional studies are required to elucidate the relationship between vitamin D and albuminuria.

Keywords: Vitamin D; Albuminuria; Kidney

서론

비타민 D는 스테로이드 호르몬으로 골격의 성장에 중요한 역할을 하여 결핍 시 구루병 또는 골연화증 등이 발생할 수 있다.¹⁾ 이외에도 여러 기관에서 중요한 생리학적 작용을 하여²⁾ 심혈관계,³⁾ 고혈압,⁴⁾ 당뇨,⁵⁾ 대사증후군,⁶⁾ 감염,⁷⁾ 암,⁸⁾ 자가면역질환⁹⁾과도 관련성이 높은 것으로 밝혀졌다.

최근 비타민 D 결핍이 부갑상선호르몬(parathyroid hormone,

PTH)과의 상호작용 없이 단독적으로도 심근경색과 사망률을 높인다는 연구결과들이 나옴에 따라 비타민 D의 임상적 중요성에 관심이 높아지고 있다.¹⁰⁾

알부민뇨는 사구체 여과 장벽이 손상되었을 때 나타나는 현상 중의 하나이기도 하며, 심혈관계 질환과 만성콩팥질환의 진행에 영향을 주는 예후인자로 알려져 있기도 하다.¹¹⁾ 역으로 소변에서 알부민 수치가 감소할 경우에는 레닌-안지오텐신-알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)를 억제하여 신장병증과 심혈관

Received March 24, 2016 Revised August 16, 2016

Accepted August 24, 2016

Corresponding author Young-min Park

Tel: +82-31-900-0438, Fax: +82-31-900-0343

E-mail: steelmess@naver.com

Copyright © 2017 The Korean Academy of Family 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/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

계 발생의 위험성이 줄어드는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 이에 따라 여러 연구에서 심혈관계 질환과 콩팥질환을 예방하는 방법으로 알부민뇨를 줄이는 것을 제안해왔다.^{13,14)} 고혈압이나 당뇨와 같은 대표적인 질환 외에도 어떠한 원인들이 알부민뇨를 유발하는지를 알기 위한 연구가 많이 진행되고 있지는 않지만 혈관내피세포 기능의 장애, RAAS의 활성화, 만성 염증 등의 과정을 통해 알부민뇨가 발생하는 것으로 보인다.¹⁵⁾

비타민 D 결핍은 RAAS의 과도한 활성화와 만성 염증과정을 통해 혈관에 역기능을 작용하며, 심각한 비타민 D 결핍상태로 혈관내피세포의 기능적 상태를 가늠할 수 있다.¹⁶⁾ 또한 비타민 D가 혈관의 재생촉진에 효과가 있다는 연구들도 있다.¹⁷⁾ 이로 보아 특이 콩팥 질환이 없이도, 비타민 D 결핍으로 유발되는 혈관기능의 장애로 2차적으로 알부민뇨가 발생할 가능성을 보여준다.

최근까지 알부민뇨와 비타민 D에 대한 연구들에서 아직도 서로 다른 결과를 보고하고 있다. de Boer 등¹⁸⁾이 2007년 미국인 대상으로 시행한 단면연구에서 비타민 D의 결핍과 알부민뇨가 상관성이 있는 것을 나타냈고, Oh 등¹⁹⁾이 국내 3개 병원의 건강검진 자료로 시행한 연구에서도 상관성이 있었으며, Kim 등²⁰⁾의 2011년 한국국민건강영양조사(Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES) 자료의 50세 이상을 대상으로 한 연구상에서는 알부민뇨는 PTH와 상관성이 있으나 비타민 D와의 상관성은 없었다. 한국에서 비타민 D 결핍은 매우 흔하여²¹⁾ 질병예방과 건강증진을 위해 비타민 D의 역할에 대한 연구가 필요하다.

따라서 본 연구에서는 대표성이 있는 KNHANES의 최신 자료를 기반으로 성인 연령층에서 비타민 D와 알부민뇨의 연관성은 연구된 적이 없기 때문에 이를 확인해 보고자 하였다.

방법

1. 조사대상

KNHANES는 국민건강증진법 제16조에 의거하여 보건복지부 소속 질병관리본부가 주관하여 우리나라 국민의 건강 및 영양 상태를 파악하고 보건정책의 수립과 평가에 필요한 통계자료를 산출하기 위해 정기적으로 실시하고 있다. 본 연구는 KNHANES 제6기 1, 2차년도(2013-2014년) 자료를 가중치 비율 1:1로 통합하여 사용하였다.²²⁾ 분석 대상은 전체 15,568건 중 20세 미만 3,643명, 임신 중 63명, 노알부민/크레아티닌 비율(albumin/creatinine ratio, ACR) 수치가 3,000 mg/g 이상인 7명은 배제하였다. 나머지 중 연구변수에 결측값이 없는 3,350건을 최종 대상으로 확정하였으며, 이는 우리나라 인구수 대비 산출된 가중치를 적용하면 총 13,299,327명에 해당한다.

2. 비타민 D

25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]를 비타민 D를 대표하는 수치로 정한 이유는 체내 25-hydroxyvitamin D 수치는 식이와 피부를 통한 비타민 D의 흡수된 정도를 반영하기 때문이다.²³⁾ 또한 체내 25(OH)D는 긴 반감기(3-4주)와 넓은 분포도 때문에 분석에 훨씬 용이하고, 1,25-dihydroxyvitamin D (칼시트리올)과 달리 콩팥 대사 과정이 필수가 아니어서 만성콩팥병환자 검사 시 영향을 덜 받는다.²⁴⁾

또한 체내에 존재하는 비타민 D는 여러 가지 형태 중, 25(OH)D가 가장 많고 안정하므로 비타민 D의 농도를 측정 시 이를 측정하는 것이 일반적인 방법이다. 따라서 혈중 비타민 D의 농도는 25(OH)D의 형태로 네오딘의학연구소에서 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 측정하였다. 비타민 D는 연속적 수치이며, 결핍의 역치에 관해서는 조사된 바가 있다.²⁵⁾ 이에 따라 비타민 D 역치에 따라 '20 ng/mL 미만은 결핍, 20 ng/mL 이상 30 ng/mL 미만은 불충분, 30 ng/mL 이상은 충분한 세 가지 범위로 분류하였다.

결핍은 추가로 경증의 결핍 15 ≤ 25(OH)D < 20 ng/mL, 중간 결핍 8 ≤ 25(OH) < 15 ng/mL, 중증의 결핍 25(OH) < 8 ng/mL로 분류하였다.

3. 알부민뇨

소변의 알부민과 크레아티닌 농도 또한 같은 실험실에서 측정되었으며 비색법을 이용하였다(Hitachi Automatic Analyzer 7600; Hitachi, Tokyo, Japan). 소변의 알부민은 비탁계면역분석법(Hitachi Automatic Analyzer 7600)을 이용해서 무작위의 소변 샘플에서 측정하였다. 소변의 알부민과 크레아티닌의 비율은 ACR로 보고되었다. 대상자들을 알부민뇨 상태에 따라 분류하였다(e.g., 정상알부민뇨 ACR < 30 mg/g, 미세알부민뇨 ACR 30-300 mg/g, 단백뇨 ACR 301-2,999 mg/g).²⁶⁾ 여기서 알부민뇨는 미세알부민뇨 또는 단백뇨 둘 중 하나라도 있는 범위로 정의하였다. 추가로 정상알부민뇨는 ACR < 10 mg/g, 정상 상한치(high-normal)는 ACR 10-29 mg/g으로 정하였다.

4. 변수

당뇨는 당뇨병 유병자거나 의료진에 의해 진단받은 적이 있거나 당뇨치료 중에 있거나 HbA1C가 6.5 이상인 경우 중 하나라도 해당되는 경우로 정하였다. 고혈압은 고혈압 유병자거나 의료진에 의해 진단받은 적이 있거나 치료 중에 있는 경우 중 하나라도 해당되는 경우로 정하였다. 체질량지수(body mass index)는 체중(kg)/(키[m]×키[m]) 공식을 이용하여 저체중(<18.5 kg/m²), 정상(18.5-22.9 kg/m²), 과체중(23.0-24.9 kg/m²), 비만(≥25.0 kg/m²)으로 분류하였다. 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)은 modification of diet in renal disease formula: eGFR (mL/min/1.73 m²)=186×(serum

Table 1. General characteristics of vitamin D and albuminuria

Variable	Number (w%)	25(OH)D (ng/mL)		Albuminuria, prevalence	
		Mean±SE	P-value	Number (w%)	P-value
All subjects	3,350 (100.0)	16.57±0.20		204 (5.3)	
Vitamin D status			<0.001		0.722
Deficiency	2,463 (75.8)	13.71±0.11		147 (5.2)	
Insufficiency	737 (20.3)	23.75±0.12		49 (6.0)	
Sufficiency	150 (4.0)	34.71±0.43		8 (5.0)	
Vitamin D quartile group			<0.001		0.221
Low	791 (25.1)	9.61±0.08		48 (4.8)	
Mid-low	817 (24.9)	13.77±0.04		54 (6.6)	
Mid-high	834 (25.2)	17.58±0.05		44 (4.3)	
High	908 (24.8)	25.41±0.23		58 (5.7)	
Vitamin D status			<0.001		0.469
Severe deficiency	164 (5.1)	6.77±0.18		10 (4.8)	
Moderate deficiency	1,321 (41.4)	11.98±0.06		86 (5.9)	
Mild deficiency	978 (29.3)	17.35±0.05		51 (4.3)	
Insufficiency	737 (20.3)	23.75±0.12		49 (6.0)	
Sufficiency	150 (4.0)	34.71±0.43		8 (5.0)	
Age group (y)			<0.001		<0.001
20–29	615 (26.9)	15.03±0.31		9 (1.3)	
30–39	649 (19.7)	15.65±0.26		23 (4.1)	
40–49	653 (20.6)	16.26±0.31		37 (5.9)	
50–59	722 (20.2)	18.50±0.33		52 (6.8)	
≥60	711 (12.6)	18.75±0.34		83 (12.7)	
Sex			<0.001		0.263
Men	1,682 (58.8)	17.12±0.24		104 (4.9)	
Women	1,668 (41.2)	15.79±0.21		100 (5.9)	
Body mass index (kg/m ²)			0.003		0.016
Underweight (<18.5)	143 (4.5)	15.11±0.52		8 (4.5)	
Normal (18.5–22.9)	1,330 (40.2)	16.59±0.26		58 (4.0)	
Overweight (23.0–24.9)	796 (23.5)	17.16±0.33		51 (5.1)	
Obesity (≥25.0)	1,081 (31.8)	16.33±0.26		87 (7.2)	
Smoking status			0.001		0.468
Never	1,871 (51.0)	16.31±0.22		119 (5.7)	
Current	827 (28.7)	16.49±0.31		42 (4.5)	
Former	652 (20.3)	17.37±0.29		43 (5.7)	
eGFR group (mL/min)			0.024		<0.001
<60	46 (1.0)	19.11±1.11		19 (46.1)	
≥60	3,304 (99.0)	16.55±0.20		185 (4.9)	
Diabetic mellitus			0.149		<0.001
Yes	365 (9.0)	17.12±0.42		69 (17.9)	
No	2,985 (91.0)	16.52±0.20		135 (4.1)	
High blood pressure			0.006		<0.001
Yes	509 (11.7)	17.56±0.41		74 (14.2)	
No	2,841 (88.3)	16.44±0.20		130 (4.2)	
Albuminuria			0.240		
Low-normal	2,716 (82.8)	16.55±0.21			
High-normal	430 (11.8)	16.80±0.39			
Microalbuminuria	188 (4.9)	16.67±0.50			
Macroalbuminuria	16 (0.5)	14.11±1.26			
All albuminuria			0.776		
Normal	3,146 (94.7)	16.58±0.20			
All albuminuria	204 (5.3)	16.44±0.47			

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; w%, weighted percent; SE, standard error; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

creatinine-1.154)×(age-0.203)×0.742 (if female)에 의해 계산되었다.²⁷⁾ GFR은 National Kidney Foundation과 Kidney Disease: Improving Global Outcomes에 따라 60 mL/min 이상과 미만으로 분류되었다.²⁷⁾

계절변수는 개인정보보호법에 의해 조사시기가 미공개되어 제외되었다.

5. 통계

분석 프로그램은 IBM SPSS Statistics ver. 22 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였고, 복합표본설계에 맞는 방법으로 분석을 실시하였다. 통계처리 내용은 다음과 같다.

첫째, 조사 대상자의 일반적 특성을 확인하기 위해 연령, 성별, 체질량지수, 흡연상태, eGFR, 당뇨, 고혈압, 알부민뇨, 전체 알부민뇨(미세알부민뇨+거대알부민뇨)의 빈도와 가중 백분율을 제시하였다. 그에 따른 비타민 D 평균(mean)과 표준오차(standard error, SE)를 제시하고, 그 차이를 분산분석(ANOVA)으로 검정하였다. 알부민뇨 유병률 확인을 위해 일반적 특성에 따른 알부민뇨 해당자 수와 가중 백분율을 제시하고, Rao-Scott의 방법대로 카이제곱 검정을 실시하였다.

둘째, 비타민 D 결핍상태와 비타민 D 사분위수 집단 각각에 따른 연령, 성별, 알부민뇨, 전체 알부민뇨의 교차 빈도 및 가중 백분율을 제시하고, Rao-Scott의 방법대로 카이제곱 검정을 실시하였다.

셋째, 알부민뇨, 미세알부민뇨, high-normal에 대해 비타민 D 상태와 사분위수 집단의 영향을 확인하기 위해 각각 로지스틱 회귀분석(logistic regression)을 실시하고, 상대 위험도로서 교차비(odds ratio) 및 95% 신뢰구간을 산출하였다. 먼저 무보정한 분석을 실시하였고, model 1에서는 연령, 성별, 체질량지수, 흡연상태, eGFR을 보정하였으며, model 2에서는 model 1의 보정변수와 더불어 당뇨, 고혈압을 추가로 보정하였다. 연령은 연속형 변수 형태로 투입하였다.

넷째, eGFR 60 mL/min 미만인 경우와 60 mL/min 이상인 경우에 알부민뇨와 미세알부민뇨, 정상-상한에 대한 비타민 D 상태와 사분위수 집단의 영향을 확인하기 위해 셋째와 같은 방법으로 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 단, eGFR은 보정변수에서 제외하였다.

결과

1. 임상적 특성

본 연구는 2013-2014년도 제6기 KNHANES 발표 자료에 포함된 15,568명의 환자 중 20세 미만인 3,643명과, 임신부 63명, ACR 3,000 mg/g 이상인 7명 및 연구변수에 결측값이 없는 3,350명을 분석대상으로 정하였다. 조사 대상자의 일반적 특성을 확인하기 위해 연령, 성별, 체질량지수, 흡연상태, eGFR, 당뇨, 고혈압, 알부민뇨, 전체 알부민뇨의 빈도와 가중 백분율을 제시하였다. 일반적 특성에 따른 비타민 D 평균과 SE를 제시하고, 그 차이를 분산분석(ANOVA)으로 검정하였다. 알부민뇨 유병률 확인을 위해 일반적 특성에 따른 알부민뇨 해당자 수와 가중 백분율을 제시하고, Rao-Scott의 방법대로 카이제곱 검정을 실시하였다. 대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다.

총 2,990명 대상자의 평균 나이는 41.74±0.26세, 남성 평균 나이 40.90±0.33, 여성 평균 나이 42.95±0.34, 남녀 성비는 63.4:36.6로 남성의 비율이 높았다.

비타민 D 전체 평균은 16.57±0.20 (SE)로 비타민 D 결핍에 해당하였다(Table 1). 알부민뇨의 유병률은 전체에서 5.2%로 평균은 12.55±1.31 mg/이었다.

비타민 D의 분포는 Figure 1과 같이 로그모양을 나타내며 비타민 D 결핍군의 비율은 75.8%였고 비타민 D 결핍과 불충분을 합한 비율이 96.0%로 충분 4.0%에 비해 상당히 높았다.

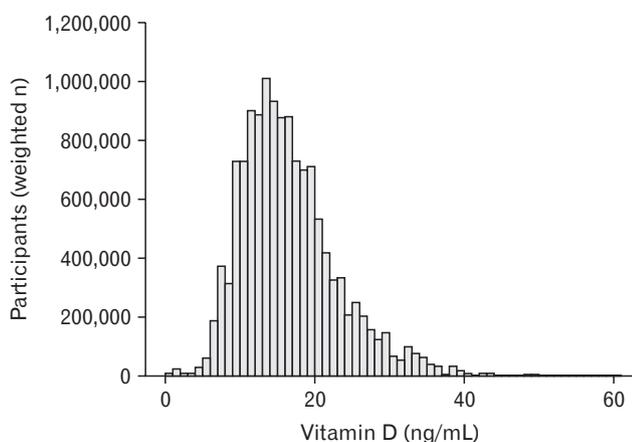


Figure 1. Distribution of serum 25-hydroxy vitamin D levels.

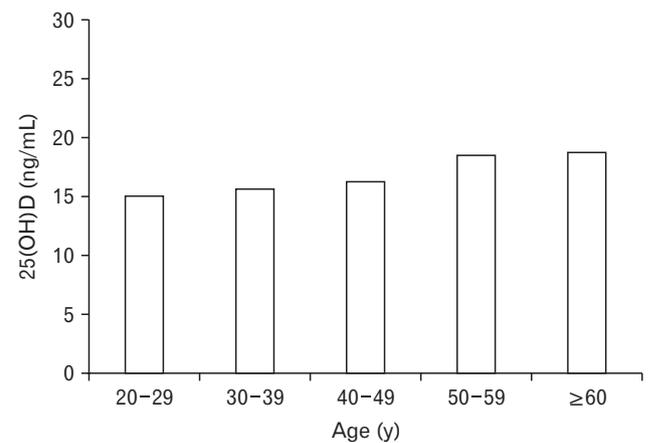


Figure 2. Mean 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] value according to the age.

비타민 D 사분위 low, mid-low, mid-high, high 각각의 평균은 9.61 ± 0.08 , 13.77 ± 0.04 , 17.58 ± 0.05 , 25.41 ± 0.23 이었다.

연령대에 따른 비타민 D 수치를 보면, 20대 평균 비타민 D 수치는 15.0 ng/mL ($14.4\text{--}15.6 \text{ ng/mL}$)로 결핍수준이었으며, 알부민뇨 유병률은

은 1.3% (0.6–2.5%)를 보여 20대에서 다른 연령대에 비해 비타민 평균 이 가장 낮았고 알부민뇨 또한 가장 낮은 유병률을 보였다. 50대 비타민 D 평균은 18.75 ng/mL ($18.0\text{--}19.4 \text{ ng/mL}$)로 연령대 중 가장 높았으며, 알부민뇨의 유병률은 60대 이상에서 14.1% ($11.0\text{--}18.0\%$)로 가장 높은 결과를 보였다(Figure 2). 결과적으로 나이에 따른 비타민 D의 전체적인 경향성은 나이가 들수록 비타민 D 충분 비율은 높아지고, 결핍 및 불충분의 비율은 낮아졌다(Figure 3). 또한 알부민뇨는 비타민 D 결핍과 통계적 상관성 없이 나이에 따라 증가하는 경향을 보였다.

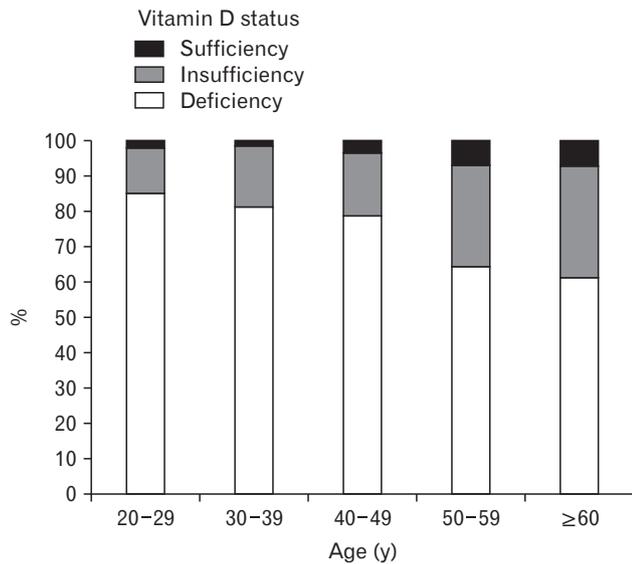


Figure 3. Vitamin D status distribution according to the age.

2. 각 집단별 연관성

각 집단별 비타민 D 수치 및 연관성 검증 결과를 Table 1에 나타내었다. 나이, 성별, 체질량지수, 흡연상태, eGFR, 고혈압에 따른 비타민 D 수치는 유의하게 차이가 있었고($P < 0.05$), 당뇨, 알부민뇨는 유의한 차이가 없었다.

각 집단별 알부민뇨의 유병률과 연관성 검증 결과를 보면, 나이, 체질량지수, eGFR, 당뇨, 고혈압에 따라 알부민뇨는 유의한 차이가 있었고($P < 0.05$), 성별, 흡연상태, 비타민 D 상태에 따라 알부민뇨는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 2. Vitamin D and age, sex, albuminuria

Variable	Vitamin D status			P-value	Vitamin D quartile group				P-value
	Deficiency	Insufficiency	Sufficiency		Low	Mid-low	Mid-high	High	
Age group (y)				<0.001					<0.001
20-29	530 (85.1)	76 (12.8)	9 (2.1)		211 (33.6)	165 (26.4)	150 (24.5)	89 (15.4)	
30-39	529 (81.2)	109 (17.2)	11 (1.6)		166 (25.9)	194 (29.3)	167 (25.7)	122 (19.1)	
40-49	508 (78.7)	122 (17.8)	23 (3.6)		146 (23.3)	187 (28.7)	168 (25.4)	152 (22.6)	
50-59	467 (64.3)	204 (28.7)	51 (7.0)		128 (18.1)	151 (19.5)	183 (26.2)	260 (36.2)	
≥60	429 (61.2)	226 (31.6)	56 (7.3)		140 (19.8)	120 (17.2)	166 (23.7)	285 (39.3)	
Sex				<0.001					<0.001
Men	1,168 (73.0)	439 (22.8)	75 (4.2)		333 (22.1)	371 (23.3)	452 (26.9)	526 (27.7)	
Women	1,295 (79.7)	298 (16.7)	75 (3.6)		458 (29.3)	446 (27.2)	382 (22.8)	382 (20.7)	
Albuminuria				0.519					0.266
Low-normal	2,016 (76.4)	580 (19.6)	120 (4.0)		646 (25.5)	654 (24.4)	698 (25.9)	718 (24.2)	
High-normal	300 (72.3)	108 (24.0)	22 (3.7)		97 (23.5)	109 (25.9)	92 (22.4)	132 (28.2)	
Microalbuminuria	135 (72.9)	45 (23.0)	8 (4.1)		43 (20.7)	50 (31.4)	41 (20.4)	54 (27.5)	
Macroalbuminuria	12 (80.9)	4 (19.1)	0 (0.0)		5 (39.6)	4 (22.9)	3 (18.4)	4 (19.1)	
All albuminuria				0.722					0.221
Normal	2,316 (75.9)	688 (20.1)	142 (4.0)		743 (25.3)	763 (24.6)	790 (25.5)	850 (24.7)	
All albuminuria	147 (73.6)	49 (22.6)	8 (3.7)		48 (22.4)	54 (30.7)	44 (20.2)	58 (26.7)	
Microalbuminuria				0.677					0.144
Normal	2,316 (75.9)	688 (20.1)	142 (4.0)		743 (25.3)	763 (24.6)	790 (25.5)	850 (24.7)	
Microalbuminuria	135 (72.9)	45 (23.0)	8 (4.1)		43 (20.7)	50 (31.4)	41 (20.4)	54 (27.5)	
High-normal				0.177					0.271
Low-normal	2,016 (76.4)	580 (19.6)	120 (4.0)		646 (25.5)	654 (24.4)	698 (25.9)	718 (24.2)	
High-normal	300 (72.3)	108 (24.0)	22 (3.7)		97 (23.5)	109 (25.9)	92 (22.4)	132 (28.2)	

Values are presented as number (weighted percent).

Table 3. Albuminuria and adjusted factors

Outcome	Predictor	Total					
		Unadjusted		Model 1		Model 2	
		P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)
All albuminuria	Vitamin D status	0.739		0.468		0.507	
	Deficiency	0.928	1.04 (0.47-2.27)	0.255	1.57 (0.72-3.39)	0.272	1.55 (0.71-3.41)
	Insufficiency	0.665	1.20 (0.52-2.77)	0.445	1.38 (0.60-3.19)	0.440	1.40 (0.60-3.28)
	Sufficiency		1		1		1
	Vitamin D quartile group	0.264		0.043		0.065	
	Low	0.376	0.82 (0.53-1.28)	0.521	1.17 (0.73-1.87)	0.625	1.12 (0.70-1.79)
	Mid-low	0.522	1.15 (0.75-1.78)	0.029	1.66 (1.05-2.63)*	0.039	1.64 (1.03-2.62)*
	Mid-high	0.212	0.73 (0.45-1.19)	0.584	0.87 (0.53-1.43)	0.624	0.88 (0.54-1.45)
	High		1		1		1
	Vitamin D status	0.546		0.094		0.138	
	Severe deficiency	0.932	0.96 (0.35-2.63)	0.479	1.45 (0.52-4.02)	0.527	1.40 (0.49-3.96)
	Moderate deficiency	0.673	1.19 (0.54-2.62)	0.093	1.97 (0.89-4.35)	0.109	1.93 (0.86-4.33)
	Mild deficiency	0.692	0.84 (0.36-1.96)	0.733	1.15 (0.51-2.64)	0.714	1.17 (0.51-2.70)
	Insufficiency	0.665	1.20 (0.52-2.77)	0.444	1.39 (0.60-3.21)	0.438	1.40 (0.60-3.30)
	Sufficiency		1		1		1
Microalbuminuria	Vitamin D status	0.700		0.625		0.646	
	Deficiency	0.868	0.94 (0.43-2.05)	0.365	1.43 (0.66-3.08)	0.375	1.42 (0.65-3.09)
	Insufficiency	0.805	1.11 (0.48-2.58)	0.548	1.29 (0.56-2.99)	0.541	1.30 (0.56-3.05)
	Sufficiency		1		1		1
	Vitamin D quartile group	0.181		0.056		0.068	
	Low	0.199	0.74 (0.46-1.17)	0.871	1.04 (0.64-1.71)	0.944	1.02 (0.62-1.66)
	Mid-low	0.544	1.15 (0.73-1.81)	0.038	1.65 (1.03-2.66)*	0.045	1.64 (1.01-2.66)*
	Mid-high	0.193	0.72 (0.44-1.18)	0.581	0.87 (0.52-1.44)	0.607	0.88 (0.53-1.45)
	High		1		1		1
	Vitamin D status	0.637		0.225		0.263	
	Severe deficiency	0.715	0.82 (0.29-2.34)	0.692	1.24 (0.43-3.56)	0.731	1.20 (0.42-3.48)
	Moderate deficiency	0.889	1.06 (0.48-2.35)	0.161	1.76 (0.80-3.88)	0.173	1.74 (0.78-3.87)
	Mild deficiency	0.573	0.78 (0.34-1.83)	0.828	1.10 (0.48-2.49)	0.813	1.10 (0.48-2.52)
	Insufficiency	0.805	1.11 (0.48-2.58)	0.547	1.29 (0.56-3.00)	0.540	1.30 (0.56-3.05)
	Sufficiency		1		1		1
High-normal	Vitamin D status	0.192		0.583		0.630	
	Deficiency	0.917	1.03 (0.56-1.89)	0.426	1.27 (0.71-2.28)	0.494	1.24 (0.67-2.27)
	Insufficiency	0.376	1.34 (0.70-2.54)	0.309	1.38 (0.74-2.58)	0.358	1.35 (0.71-2.57)
	Sufficiency		1		1		1
	Vitamin D quartile group	0.269		0.487		0.562	
	Low	0.171	0.79 (0.57-1.11)	0.943	0.99 (0.69-1.42)	0.931	0.98 (0.68-1.42)
	Mid-low	0.557	0.91 (0.66-1.25)	0.589	1.10 (0.78-1.54)	0.630	1.09 (0.77-1.54)
	Mid-high	0.068	0.74 (0.54-1.02)	0.303	0.84 (0.61-1.17)	0.335	0.85 (0.61-1.18)
	High		1		1		1
	Vitamin D status	0.285		0.678		0.728	
	Severe deficiency	0.406	1.38 (0.64-2.96)	0.187	1.69 (0.77-3.69)	0.232	1.63 (0.73-3.61)
	Moderate deficiency	0.879	0.95 (0.51-1.78)	0.541	1.21 (0.65-2.24)	0.616	1.18 (0.62-2.23)
	Mild deficiency	0.791	1.09 (0.59-2.01)	0.422	1.28 (0.70-2.32)	0.478	1.25 (0.67-2.32)
	Insufficiency	0.376	1.34 (0.70-2.54)	0.310	1.38 (0.74-2.58)	0.358	1.35 (0.71-2.56)
	Sufficiency		1		1		1

Model 1 was adjusted for age, sex, body mass index, smoking status, and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Model 2 was additionally adjusted for high blood pressure and diabetic mellitus. Microalbuminuria analyses exclude participants with macroalbuminuria.

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*P<0.05.

Table 4. Albuminuria eGFR ≥60 (mL/min) and adjusted factors

Outcome	Predictor	eGFR ≥60 (mL/min)					
		Unadjusted		Model 1		Model 2	
		P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)
All albuminuria	Vitamin D status	0.628		0.377		0.449	
	Deficiency	0.513	1.35 (0.55–3.34)	0.183	1.85 (0.75–4.55)	0.223	1.78 (0.70–4.48)
	Insufficiency	0.373	1.54 (0.59–4.02)	0.312	1.63 (0.63–4.24)	0.341	1.61 (0.60–4.28)
	Sufficiency		1		1		1
	Vitamin D quartile group	0.153		0.042		0.054	
	Low	0.528	0.86 (0.54–1.37)	0.503	1.18 (0.72–1.93)	0.599	1.14 (0.70–1.85)
	Mid-low	0.333	1.25 (0.79–1.98)	0.032	1.68 (1.05–2.71)*	0.041	1.66 (1.02–2.69)*
	Mid-high	0.198	0.72 (0.43–1.19)	0.595	0.87 (0.52–1.45)	0.579	0.86 (0.52–1.45)
	High		1		1		1
	Vitamin D status	0.358		0.105		0.134	
	Severe deficiency	0.599	1.35 (0.44–4.10)	0.282	1.83 (0.61–5.53)	0.352	1.71 (0.55–5.28)
	Moderate deficiency	0.332	1.57 (0.63–3.92)	0.081	2.27 (0.90–5.71)	0.104	2.18 (0.85–5.61)
	Mild deficiency	0.925	1.05 (0.40–2.73)	0.531	1.35 (0.53–3.47)	0.584	1.31 (0.50–3.43)
	Insufficiency	0.373	1.54 (0.59–4.02)	0.315	1.63 (0.63–4.23)	0.343	1.60 (0.60–4.26)
	Sufficiency		1		1		1
Microalbuminuria	Vitamin D status	0.656		0.489		0.542	
	Deficiency	0.649	1.23 (0.50–3.06)	0.243	1.71 (0.69–4.25)	0.277	1.67 (0.66–4.19)
	Insufficiency	0.449	1.45 (0.55–3.81)	0.361	1.57 (0.60–4.10)	0.381	1.55 (0.58–4.12)
	Sufficiency		1		1		1
	Vitamin D quartile group	0.122		0.058		0.066	
	Low	0.262	0.76 (0.46–1.23)	0.898	1.03 (0.62–1.73)	0.971	1.01 (0.61–1.68)
	Mid-low	0.356	1.25 (0.78–2.01)	0.040	1.68 (1.02–2.75)*	0.049	1.65 (1.00–2.73)*
	Mid-high	0.216	0.72 (0.43–1.21)	0.633	0.88 (0.52–1.49)	0.610	0.87 (0.52–1.48)
	High		1		1		1
	Vitamin D status	0.552		0.261		0.286	
	Severe deficiency	0.799	1.16 (0.37–3.64)	0.426	1.59 (0.51–5.01)	0.487	1.51 (0.47–4.80)
	Moderate deficiency	0.465	1.41 (0.56–3.52)	0.127	2.06 (0.81–5.22)	0.148	2.01 (0.78–5.15)
	Mild deficiency	0.993	1.00 (0.38–2.63)	0.558	1.33 (0.52–3.41)	0.602	1.29 (0.49–3.36)
	Insufficiency	0.449	1.45 (0.55–3.81)	0.364	1.56 (0.60–4.08)	0.383	1.54 (0.58–4.11)
	Sufficiency		1		1		1
High-normal	Vitamin D status	0.163		0.542		0.565	
	Deficiency	0.888	1.05 (0.56–1.94)	0.424	1.28 (0.70–2.33)	0.479	1.25 (0.67–2.33)
	Insufficiency	0.344	1.37 (0.71–2.63)	0.287	1.41 (0.75–2.66)	0.319	1.39 (0.73–2.67)
	Sufficiency		1		1		1
	Vitamin D quartile group	0.262		0.509		0.574	
	Low	0.164	0.79 (0.56–1.10)	0.912	0.98 (0.68–1.41)	0.887	0.97 (0.67–1.41)
	Mid-low	0.502	0.90 (0.65–1.23)	0.664	1.08 (0.77–1.51)	0.712	1.07 (0.75–1.51)
	Mid-high	0.062	0.74 (0.53–1.02)	0.283	0.84 (0.60–1.16)	0.304	0.84 (0.60–1.17)
	High		1		1		1
	Vitamin D status	0.263		0.664		0.700	
	Severe deficiency	0.408	1.39 (0.64–3.01)	0.195	1.69 (0.76–3.74)	0.233	1.64 (0.73–3.69)
	Moderate deficiency	0.915	0.97 (0.51–1.83)	0.536	1.22 (0.65–2.29)	0.597	1.19 (0.62–2.29)
	Mild deficiency	0.766	1.10 (0.59–2.06)	0.414	1.29 (0.70–2.37)	0.460	1.27 (0.68–2.38)
	Insufficiency	0.344	1.37 (0.71–2.63)	0.288	1.41 (0.75–2.66)	0.319	1.39 (0.73–2.67)
	Sufficiency		1		1		1

Model 1 was adjusted for age, sex, body mass index, smoking status, and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Model 2 was additionally adjusted for high blood pressure and diabetic mellitus. Microalbuminuria analyses exclude participants with macroalbuminuria.

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*P<0.05.

3. 각 집단에서 혈청 비타민 D 수치와 알부민뇨

Table 2에서는 비타민 D 결핍상태에 따른 연령, 성별, 알부민뇨, 전체 알부민뇨의 교차 빈도 및 가중 백분율을 제시하고, Rao-Scott의 방법대로 카이제곱 검정을 실시하였다.

Table 2에서 비타민 D 결핍상태는 나이, 성별과 유의한 연관성이 있었고($P<0.001$), 알부민뇨와의 연관성은 유의하지 않았으며($P>0.2$), 비타민 D 각각의 4분위 또한 같은 결과를 보였다.

4. 비타민 D 상태의 알부민뇨에 대한 영향

알부민뇨와 미세알부민뇨, 정상 상한치(ACR 10–29 mg/g)에 대해 비타민 D 상태(충분, 불충분, 결핍)와 비타민 D 사분위수 집단의 영향을 확인하기 위해 각각 로지스틱 회귀분석을 실시하고, 상대 위험도로서 교차비 및 95% 신뢰구간을 산출하였다. 먼저 무보정한 분석을 실시하였고, model 1에서는 연령, 성별, 체질량지수, 흡연상태, eGFR을 보정하였으며, model 2에서는 model 1의 보정변수와 더불어 당뇨, 고혈압을 추가로 보정하였다. eGFR 60 mL/min 이상인 경우와 60 미만인 경우에 대해 같은 방식으로 분석을 실시하였다(Table 3).

전체 대상자에 대한 분석을 실시한 unadjusted model의 결과를 살펴보면, 비타민 D 상태(충분, 불충분, 결핍) 및 비타민 D 사분위의 전체알부민뇨, 알부민뇨, 정상 상한 알부민뇨 각각에 해당될 확률에 대한 영향은 유의하지 않았다. 참조치인 25(OH)D가 '충분한 군'에 비해 '불충분'이나 '결핍', '중증 결핍', '중간 결핍', '경증 결핍' 등 각각의 군에서 알부민뇨 또는 정상 상한 알부민뇨가 증가하는지를 살펴보았을 때, 의미있는 알부민뇨의 유병률 증가 소견 등은 보이지 않았다. 이는 비타민 D 사분위에서도 같은 소견을 보였다. 연령, 성별, 체질량지수, 흡연상태, eGFR을 보정한 model 1 확인 결과, 비타민 D 상태(충분, 불충분, 결핍)의 전체알부민뇨, 알부민뇨, 정상 상한 알부민뇨 각각에 해당될 확률에 대한 영향은 유의하지 않았다. 비타민 D 사분위의 전체 알부민뇨에 해당될 확률에 대한 영향은 유의하였다($P<0.05$). 또한 비타민 D 사분위의 high일 때에 비해 mid-low일 때 미세알부민뇨에 해당될 확률은 1.65배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$). Model 1의 보정변수와 더불어 당뇨, 고혈압을 추가로 보정한 model 2의 결과, 비타민 D 상태(충분, 불충분, 결핍)의 전체알부민뇨, 알부민뇨, 정상 상한 알부민뇨 각각에 해당될 확률에 대한 영향은 유의하지 않았다. 비타민 D 사분위가 high일 때에 비해 mid-low일 때 전체 알부민뇨에 해당될 확률은 1.64배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$). 또한 비타민 D 사분위가 high일 때에 비해 mid-low일 때 미세알부민뇨에 해당될 확률은 1.64배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$).

eGFR 60 mL/min 이상인 경우에 알부민뇨와 미세알부민뇨에 대한 비타민 D 상태의 영향을 확인하기 위해 Table 3과 같은 방법으로

로지스틱 회귀분석을 실시하였다(Table 4). eGFR 60 mL/min 미만인 경우는 n수 100 미만으로 로지스틱 회귀분석이 불가능하였다.

eGFR 60 mL/min 이상인 전체 대상자에 대한 분석을 실시한 unadjusted model의 결과는 Table 4와 같다. 비타민 D 상태(충분, 불충분, 결핍) 및 비타민 D 사분위의 전체알부민뇨, 알부민뇨, 정상 상한 알부민뇨 각각에 해당될 확률에 대한 영향은 유의하지 않았다. 연령, 성별, 체질량지수, 흡연상태, eGFR을 보정한 model 1의 결과, 비타민 D 사분위의 전체 알부민뇨에 해당될 확률에 대한 영향은 유의하였다($P<0.05$). 또한 high일 때에 비해 mid-low일 때 전체 알부민뇨에 해당될 확률은 1.68배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$).

또한 비타민 D 사분위 high일 때에 비해 mid-low일 때 미세알부민뇨에 해당될 확률은 1.68배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$). Model 1의 보정변수와 더불어 당뇨, 고혈압을 추가로 보정한 model 2의 결과, 비타민 D 사분위가 high일 때에 비해 mid-low일 때 전체 알부민뇨에 해당될 확률은 1.66배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$). 또한 비타민 D 사분위가 high일 때에 비해 mid-low일 때 미세알부민뇨에 해당될 확률은 1.65배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$).

고찰

우리나라 KNHANES VI 성인을 대상으로 본 비타민 결핍은 심각한 수준이었으며 특히 20대에서 높은 비율을 나타냈다(Figures 1–3). 나이, 성별, 체질량지수, 흡연상태, eGFR, 고혈압에 따른 비타민 D 수치는 유의하게 차이가 있었고($P<0.05$), 당뇨, 알부민뇨는 유의한 차이가 없었다. 나이, 체질량지수, eGFR, 당뇨, 고혈압에 따라 알부민뇨는 유의한 차이가 있었고($P<0.05$), 성별, 흡연상태, 비타민 D 상태에 따라 알부민뇨는 유의한 차이가 없었다(Table 1). 비타민 D 상태(충분, 불충분, 결핍)는 나이, 성별과 유의한 연관성이 있었고($P<0.001$), 알부민뇨와의 연관성은 유의하지 않았으며($P>0.2$), 비타민 D 4분위(low, mid-low, mid-high, high) 또한 같은 결과를 보였다(Table 2).

본 연구에서 KNHANES VI 성인을 대상으로 비타민 D 상태를 충분, 불충분, 결핍(중증결핍, 중간결핍, 경증결핍)으로 나누어 보았을 때 알부민뇨와의 상관성은 통계적으로 의미가 없었다. 성별, 나이, 체질량지수, 흡연상태, 콩팥기능이라는 변수를 조정한 model 1과 추가로 당뇨와 고혈압의 변수를 조장한 model 2에서도 마찬가지로 비타민 D 상태와 알부민뇨와의 상관성은 보이지 않았다.

하지만 비타민 D를 사분위 low, mid-low, mid-high, high로 나누었을 때를 보면, model 1에서 비타민 D 사분위의 전체 알부민뇨에 해당될 확률에 대한 영향은 유의미하게 나왔다. 또한 비타민 D 사분위가 high일 때에 비해 mid-low일 때 미세알부민뇨에 해당될 확률은 1.65

배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$). Model 2에서 비타민 D 사분위가 high일 때에 비해 mid-low일 때 전체 알부민뇨에 해당될 확률은 1.64배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$). 또한 비타민 D 사분위가 high일 때에 비해 mid-low일 때 미세알부민뇨에 해당될 확률은 1.64배로 유의하게 더 높았다($P<0.05$).

Kim 등²⁰⁾의 2011년 KNHANES 자료의 50세 이상을 대상으로 한 연구에서 알부민뇨는 PTH와 상관성이 있으나 비타민 D와의 상관성은 없었던 연구결과와 다른 결과였다. 이는 비타민 D 결핍 부족 기준이 PTH 수치에 따라 재조정될 필요가 있음을 시사한다. 하지만 본 연구는 20세 이상을 대상으로 했고, Kim 등²⁰⁾의 2011년도 연구결과는 50세 이상만 표본으로 하였다는 점에서 차이가 있을 수 있다.

또한 우리의 연구는 비타민 D 8.0 ng/mL 미만의 심각한 비타민 D 결핍과 정상의 상한치(high-normal) 알부민뇨의 상관성이 의미있게 나왔던 Oh 등¹⁹⁾의 연구와 다른 결과를 보였다. 하지만 우리는 대표성 있는 KNHANES가 연구의 대상이었고, Oh 등¹⁹⁾의 연구는 건강검진을 시행한 3개 병원 자료를 기초하였다는 데 차이가 있다.

비타민 D는 RAAS와의 크로스토크를 통해 만성콩팥병에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ 또한 비타민 D 결핍이 콩팥의 사구체여과장벽에서 중요한 기능을 하는 다리세포(podocyte)에 병리학적 작용을 통해 알부민뇨를 유발한다는 동물 대상의 연구결과들이 나오고 있다.^{29,30)} 비타민 D 유도체의 항 RAAS 역할과 항염증 효과를 이용하면 단백질성 만성콩팥병 환자에게 치료적 도움이 될 수 있다는 연구들도 나오고 있지만 아직 논란이 있다.^{31,32)} de Boer 등¹⁸⁾이 2007년 미국인을 대상으로 시행한 단면연구에서 비타민 D가 결핍될수록 알부민뇨 유발이 높은 것으로 나타났다.

이렇게 다른 결과를 보인 이유는 인종 간의 차이가 원인이 될 수도 있으며, 알부민뇨가 인종 간의 차이가 있다는 연구 결과도 있다.³³⁾ 또한 정도 및 지역의 차이로 인해 외국연구와의 결과에 차이가 있을 수 있다.³⁴⁾

본 연구에서 알 수 있듯이 우리나라의 비타민 D 결핍은 매우 흔한 질병이다. 비타민 D가 '충분'한 대상이 상대적으로 상당히 부족했던 것이, 외국 연구와의 차이를 유발한 인자일 수 있다.

이번 연구는 다양한 나이대와 다수의 한국인구를 대상으로 비타민 D와 알부민뇨의 관계를 조사하였다는 점에서는 의미가 있으나 몇 가지 제한점들이 있다.

첫째로 본 연구에서는 알부민뇨에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물의 복용 여부를 고려하지 않았다. 따라서 알부민뇨에 해당되는 대상자 중 알부민뇨를 유발하는 약물을 복용중인 대상이 간과되었을 수 있다.

둘째, 고지혈증으로 인하여 알부민뇨가 유발될 수 있으나 변수로

고려되지 않았다.

셋째, 비타민 D 보충 여부를 고려하지 않았다. 하지만 비타민 D 보충이 혈청 비타민 D 수치에도 반영될 수 있기 때문에, 비타민 D와 알부민뇨 사이의 관련성에 혼란을 주지는 않았을 가능성이 높다.

넷째, 우리나라는 계절마다 비타민 D 조사량이 다르므로, 계절이 비타민 D 수치에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 KNHANES 당시의 조사시기는 개인정보보호 차원에서 공개되지 않았기 때문에 변수로 고려되지 않았다. 또한 조사 대상자들은 전 계절에 걸쳐 불특정하게 선택되었기 때문에 이 또한 비타민 D와 알부민뇨 사이의 관련성에 혼란을 주지는 않았을 가능성이 높다.

다섯째, 신체적 활동의 차이로 인하여 조사량에 차이가 생기고, 이로써 비타민 D 수치에 영향을 미칠 수 있으나 변수로 고려되지 않았다.

여섯째, 단면연구로 진행이 되었기 때문에, 원인과 결과를 명확하게 규명할 수 없다.

하지만, 본 연구는 대표성이 있는 KNHANES에 기반하여 한국의 20세 이상 성인을 대상으로 비타민 D 수치와 알부민뇨 유발과의 연관성을 연구한 첫 번째 연구라는 데 의미가 있다. 한국 성인 대상으로 비타민 D 사분위가 high일 때에 비해 mid-low일 때 전체 알부민뇨 및 미세알부민뇨에 해당될 확률은 통계적으로 유의하게 더 높았다. 또한 우리나라 비타민 D 결핍이 매우 흔하다는 것을 알 수 있었다. 우리나라에 비타민 D 결핍이 흔한 질병인 만큼 추후 추가적인 변수들을 고려한 다양한 후속연구들이 진행되어야 할 것이다.

요 약

연구배경: 동물대상 및 미국인 대상 연구에서 비타민 D 부족과 알부민뇨의 연관성이 밝혀진 바가 있었다. 알부민뇨는 심혈관계 질환 및 만성콩팥질환의 진행과도 관련성이 있는 중요 위험인자이다. 이에 본 연구에서는 KNHANES 자료를 이용하여 비타민 D와 알부민뇨의 연관성을 밝혀보고자 한다.

방법: KNHANES 자료 중 2013, 2014년도 자료를 이용하였다. 자기기입식 설문, 문진, 신체검진을 통하여 신체정보를 파악하였으며, 혈액검사를 통해 25(OH)D 및 요중 알부민, 크레아티닌, 당화혈색소, 체질량지수 등 다른 인자들을 측정하였다. 통계는 복합표본설계에 맞는 방법으로 분석을 실시하였다.

결과: 조사대상의 평균 25(OH)D 농도는 정상기준치인 30 ng/mL보다 낮았다. 25(OH)D 결핍이 악화될수록 알부민뇨가 의미있게 증가하는 연관성을 찾을 수 없었다.

결론: 우리나라에 비타민 D 결핍이 흔한 질병인 만큼 추후 추가적인 변수들을 고려한 비타민 D와 알부민뇨의 상관성에 대한 다양한

후속연구들이 필요하다.

중심단어: 비타민 D; 알부민뇨; 콩팥

REFERENCES

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111-48.
- Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 575-84.
- Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9: 885-901.
- Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin D deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 148673.
- Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: a review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes* 2015; 6: 896-911.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169: 384-90.
- Gupta D, Vashi PG, Trukova K, Lis CG, Lammersfeld CA. Prevalence of serum vitamin D deficiency and insufficiency in cancer: review of the epidemiological literature. *Exp Ther Med* 2011; 2: 181-93.
- Kinder BW, Hagaman JT. Could combating vitamin D deficiency reduce the incidence of autoimmune disease? *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 255-7.
- Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1433-41.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
- Huang M, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Astor BC, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with prevalent and incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 58-66.
- Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria is an appropriate therapeutic target in patients with CKD: the pro view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1079-88.
- Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353-64.
- Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-11.
- Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 186-92.
- Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, Vogel J, Schürmann C, Dehne N, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration. *Circulation* 2014; 130: 976-86.
- de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 69-77.
- Oh YJ, Park RW, Yoon D, Kim M, Han SS, Jang HR, et al. Non-linear association of serum 25-hydroxyvitamin D with urinary albumin excretion rate in normoalbuminuric subjects. *BMC Nephrol* 2014; 15: 97.
- Kim HW, Park H, Cho KH, Han K, Ko BJ. Parathyroid hormone, vitamin D levels and urine albumin excretion in older persons: the 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 34-40.
- Jeong H, Hong S, Heo Y, Chun H, Kim D, Park J, et al. Vitamin D status and associated occupational factors in Korean wage workers: data from the 5th Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES 2010-2012). *Ann Occup Environ Med* 2014; 26: 28.
- Prevention Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey KNHANES VI; 2015 [Internet]. Cheongju: Ministry of Health and Welfare; 2015 [cited 2016]. Available from: <http://knhanes.cdc.go.kr>.
- Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I. The national academies collection: reports funded by National Institutes of Health. In: Institute of Medicine, editor. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: The National Academies Press; 1997.
- 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): S1-201.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317-22.
- Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 930-7.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
- de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1603-9.
- Sonneveld R, Ferrè S, Hoenderop JG, Dijkman HB, Berden JH, Bindels RJ, et al. Vitamin D down-regulates TRPC6 expression in podocyte injury and proteinuric glomerular disease. *Am J Pathol* 2013; 182: 1196-204.
- Sonneveld R, Hoenderop JG, Stavenuiter AW, Ferrantelli E, Baltissen MP, Dijkman HB, et al. 1,25-vitamin D3 deficiency induces albuminuria. *Am J Pathol* 2016; 186: 794-804.
- Jørgensen HS, Winther S, Povlsen JV, Ivarsen P. Effect of vitamin-D analogue on albuminuria in patients with non-dialysed chronic kidney disease stage

- 4-5: a retrospective single center study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 102.
32. Santoro D, Caccamo D, Lucisano S, Buemi M, Sebekova K, Teta D, et al. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 145828.
33. Fiscella KA, Winters PC, Ogedegbe G. Vitamin D and racial disparity in albuminuria: NHANES 2001-2006. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1114-20.
34. Kimlin MG, Olds WJ, Moore MR. Location and vitamin D synthesis: is the hypothesis validated by geophysical data? *J Photochem Photobiol B* 2007; 86: 234-9.