한국 성인에서 비타민 D와 경동맥 동맥경화증과의 연관성

김경한, 권혁태*

서울대학교병원 가정의학과

Association between Vitamin D Status and Carotid Atherosclerosis in Korean Adults

Gyeonghan Kim, Hyuktae Kwon*

Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Background: Vitamin D is known to inhibit atherosclerosis through several mechanisms. This study aimed to analyze the association between vitamin D and carotid arteriosclerosis in Korean adults.

Methods: In this study, 3,495 adults who underwent vitamin D tests and carotid ultrasonography during their medical checkups between January 1, 2015 to July 31, 2020 were enrolled. After dividing them into three groups according to their vitamin D levels, deficiency (<20 ng/mL) insufficiency (≥20, <30 ng/mL) sufficiency (≥30 ng/mL), a multivariable analysis was conducted. Additionally, we conducted a subgroup analysis using visceral obesity in 1,991 adults who had received visceral fat CT scans.

Results: There was no statistically significant difference between the level of vitamin D (95% confidence interval [CI], 0.80–1.19; P=0.84) and carotid atherosclerosis (95% CI, 0.80–1.20; P=0.90). In addition, there was no statistical significance between the vitamin D-deficient groups in terms of carotid artery thickness or carotid plaque risk. However, in obese men with a visceral fat cross-sectional area of 100 cm² or more, calculated by visceral fat CT scans, the risk of carotid plaque in the vitamin D-deficient group increased by 1.59 times (95% CI, 1.01–2.48; P=0.04). There was, however, no statistically significant difference with regard to carotid artery thickness of plaque in non-obese men (95% CI, 0.21–1.20; P=0.12).

Conclusion: Vitamin D deficiency increases the risk of carotid atherosclerotic plaque in men with visceral fat obesity, calculated by visceral fat CT scans. When conducting a study with obesity as a control variable, more attention should be paid to the cross-sectional area of visceral fat.

Keywords: Vitamin D; Carotid Atherosclerosis; Atherosclerotic Plaque; Visceral Fat

서론

비타민 D는 무기질의 항상성 유지와 뼈의 유지에 중요한 역할을 한다.¹⁾ 또한 다양한 조직 세포에서 비타민 D 수용체(vitamin D receptor)가 발현되는 게 밝혀지면서 비타민 D의 다른 생물학적 역할에 대해 많은 연구가 진행되었다.²⁾ 이런 연구를 통해 비타민 D가 고혈압,³⁾ 당뇨,⁴⁾ 대사증후군⁵⁾ 등과 같은 만성질환과 연관되어 있으며, 동맥경화증(atherosclerosis)을 억제할 수 있는 여러 이론이 제시되었다.⁶⁾

경동맥 초음파를 통해 측정된 경동맥 두께의 증가 여부와 경동맥 경화판(atherosclerotic plaque) 유무는 심혈관 질환 발생의 예측 인자이다. 특히 경동맥 경화판은 뇌졸중, 심근경색의 강력한 예측인자로써 경동맥 두께 증가보다 심근경색 발생 위험을 더 정확히 예측 가능하며, 독립적인 심혈관 위험인자이다.⁷⁾

그리하여 비타민 D가 경동맥 동맥경화증도 억제할 수 있다고 생각되어 많은 연구가 진행되었다. 하지만 Carrelli 등,⁸⁾ Chen 등⁹⁾의 연구에선 비타민 D 농도와 경동맥 동맥경화증과의 유의미한 역 연관성을 확인하였으나, Gjødesen 등,¹⁰⁾ Blondon 등¹¹⁾의 연구에서는 연관

Received July 13, 2021 Revised September 28, 2021

Accepted October 25, 2021

Corresponding author Hyuktae Kwon

Tel: +82-2-2072-4039, Fax: +82-2-766-3276

E-mail: hyuktae@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0312-3650>

Copyright © 2021 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.

성이 없어 일관적인 결과가 도출되지 않았다. 비타민 D와 비만은 역의 상관관계를 가진다는 사실은 여러 연구를 통해 알려졌다,³⁾ 동시에 비만은 대표적인 동맥경화의 위험요인이므로 비만에 대한 통제가 반드시 필요한데, 대부분의 연구에서는 체질량지수를 가지고 통제하였다. 하지만 체질량지수는 지방의 양과 분포를 정확히 반영을 못 하며 내장지방이 비만에 정확한 지표라고 할 수 있다.¹²⁾

이에 본 연구는 서울대학교병원 건강증진센터 자료를 이용하여 비타민 D와 경동맥 동맥경화증과의 연관성에 대해 알아보았고, 이를 내장지방까지 고려하여 분석하였다.

방 법

1. 연구대상

2015년 1월 1일부터 2020년 7월 31일까지 서울대학교병원 건강증진센터에서 건강검진을 받았던 성인 중 비타민 D 측정과 경동맥 도플러 초음파를 동시에 실시했던 사람 총 5,608명을 대상으로 하였다. 이 중 심뇌혈관질환으로 투약했던 281명은 제외되었다. 기타 신체계측, 피검사 및 설문지 답변 누락된 1,752명이 제외되었고, 조사 기간 5년 동안 2번 이상 중복으로 검사를 받은 28명이 제외되었다. 그리고 비타민 D 농도가 50 ng/mL 이상인 28명이 제외되었는데, 그 이유는 설문지에 비타민 D 복용 여부에 대한 항목이 없고 2008년부터 2014년까지 국민건강영양조사를 이용하여 비타민 D 농도에 대해 알아본 연구¹³⁾에 따르면 한국인의 비타민 D 농도가 30 ng/mL 이상인 사람은 평균 4.4%였으며, 2014년에는 불과 2.8%밖에 되지 않아 비타민 D 복용 없이 50 ng/mL는 불가능이라 판단되어 제외하였다. 그리하여 총 연구 대상은 3,495명이며 이 중 복부 지방 computed tomography (CT)를 촬영했던 사람 1,991명을 대상으로 내장 지방 단면적을 이용하여 하위집단 분석을 실시하였다.

2. 비타민 D 농도 측정

비타민 D 농도는 방사선면역측정법(25(OH) Vitamin D-total-RIA-CT-Kit, DIASource SA, Ottignies-Louvain-la-Neuve, Belgium)을 이용하여 25(OH)D를 측정하였다. 2011년 미국 내분비학회 가이드라인에 따라 비타민 D 결핍을 25(OH)D 20 ng/mL 미만, 20 ng/mL 이상 및 30 ng/mL 미만을 부족, 30 ng/mL 이상부터 충분으로 정했다.¹⁴⁾

3. 경동맥 두께 및 경동맥 경화판 측정

경동맥 경화판 유무와 경동맥 두께는 건강증진센터 내 초음파실에서 경동맥 도플러 초음파 기기(LOGIQ E10, GE Healthcare, Chicago, IL, USA; EPIQ 7G, Philips, Amsterdam, Nederland)를 이용

하여 측정했다. 경동맥 두께는 총경동맥 원위부 1 cm인 곳에서 대체로 측정하며 상기 부위를 탑재된 소프트웨어를 이용하여 반자동적으로 측정했다. 경동맥 두께 증가는 경동맥 내막과 중막 사이 두께가 0.9 mm를 초과했을 경우로 정했다. 경동맥 경화판은 경동맥 두께가 1.5 mm 이상으로 두꺼워지거나 혹은 국소 부위 두께가 0.5 mm보다 크거나 다른 부위보다 50% 이상 두꺼운 부분으로 정했다.⁷⁾ 경동맥 동맥경화증은 좌, 우측 경동맥 중 하나라도 경동맥 두께가 증가하거나 경화판이 존재할 때로 정했다.

4. 복부 내장지방 단면적

내장지방 단면적은 복부 지방 CT (SOMATOM Force, Siemens, Munich, Germany)를 촬영하여 측정했다. 수검자가 반듯이 누워 배꼽 부위를 기준으로 측정하였다. 내장지방비만의 기준점은 내장지방 단면적을 이용하여 대사 질환 위험도가 높아지는 기준치를 기준으로 삼을 수 있으며 우리나라에선 통상적으로 남자 100 cm², 여자 70 cm²을 기준으로 정했다.¹⁵⁾

5. 기타변수들

모든 수검자는 설문지 조사를 통해 과거력, 생활습관을 작성하였다. 신체 계측으로 키, 체중, 허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압 등을 측정하였다. 체질량지수는 체중(kg)/키(cm)²으로 계산하였다. 혈액 검사는 8시간 이상 금식 후 정맥혈 채취를 통해 검사하였다. 고혈압은 고혈압 과거력 or 고혈압 약물 복용 or 수축기 혈압 ≥ 140 mmHg or 이완기 혈압 ≥ 90 mmHg, 고지혈증은 고지혈증 과거력 or 고지혈증 약물 복용 or 저밀도지단백질 ≥ 160 mg/dL or 중성지방 ≥ 200 mg/dL or 고밀도지단백질 < 40 mg/dL, 당뇨병은 당뇨병 과거력 or 당뇨병 약물 복용 or 당화혈색소 $\geq 6.5\%$ or 공복혈당 ≥ 126 mg/dL으로 정의하였다. 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 기준은 대한의학회 임상진료지침에서 가장 최신의 가이드라인을 기준으로 정하였다. 흡연은 현재 흡연, 과거 흡연, 비흡연으로 나누었다. 음주는 1표준잔을 14 g으로 환산하여 계산하였고, 미국 국립보건원 알코올 남용중독연구소 기준에 따라 최근 1년간 음주를 하지 않으면 비음주, 적정음주는 남성은 주 14표준잔 이하, 여성은 주 7표준잔 이하이며 이를 초과하는 음주를 과음으로 정의하였다. 신체활동은 International Physical Activity Questionnaire short form으로 구성된 신체활동 설문지를 이용하여 metabolic equivalent task (METs)를 계산하였다. 고강도 운동은 고강도의 운동을 주 3회 이상 총 1,500 METs 이상 혹은 운동강도와 상관없이 주 7회 이상 총 3,000 METs 이상, 중강도 운동은 고강도 운동을 주 3회 30분 이상 혹은 중-고강도 운동 주 5회 30분 이상 혹은 운동강도와 상관없이 주 5회 이상 총 600 METs 이상으로 정의하였

다. 저강도 운동은 위 두 가지에 해당하지 않는 운동강도이거나 운동을 하지 않을 경우로 정의하였다. 건강검진 수진자가 내원한 달을 기준으로 봄(3월-5월), 여름(6월-8월), 가을(9월-11월), 겨울(12월-2월)로 계절의 변화를 나누었다.

6. 통계 방법

모든 변수의 통계는 STATA/MP 16.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA)을 사용하였다. 경동맥 동맥경화증 여부와 각각의 변수들과의 관계는 t-test, 카이제곱 검정을 사용하였고, 비타민 D 결핍, 부족, 충분과 경동맥 두께와 경화판 관계는 ANOVA, 카이제곱 검정을 사용하였다. 경동맥 동맥경화와 비타민 D 결핍, 부족, 충분과의 관계를 여러 교란변수를 포함한 다변량 회귀분석을 실시하였고, 그 결과를 95% 신뢰구간의 오즈비(odds ratio)로 표시하였다. 교란변수는 Model 1은 나이, 성별, 허리둘레, 흡연, 음주, 신체 활동, 계절의 변화, Model 2는 model 1에 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증, 골다공증, calcium, phosphorous, creatinine 수치를 넣어 교정하였다. Model 3은 체질량지수를 포함하여 이를 보정하고도 관련성이 있는지 알아보

았다. 복부지방 CT를 측정된 군을 대상으로 복부 내장지방 단면적을 이용하여 남, 여 내장지방비만을 기준으로 층화 분석을 시행하였다. P-value는 0.05 미만을 통계적으로 의미 있는 것으로 하였다.

7. 연구윤리

본 연구는 헬싱키 선언을 준수하였으며, 서울대학교병원 임상연구심의위원회(Institutional Review Board, IRB)에 승인을 받아 진행되었다(IRB SNUH No. 2010-155-1167).

결 과

총 3,495명 중 남성은 2,040명, 여성은 1,455명이며 평균 나이는 64 ± 8 세였다. 먼저 연령, 성별(남성), 몸무게, 체질량지수, 허리둘레, 흡연, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, creatinine, phosphorus에서 경동맥 동맥경화증 유무의 차이를 보였고 음주, 신체활동, 골다공증, 만성 신질환, calcium, high sensitivity C-reactive protein, 계절의 변화는 차이가 없었다. 25(OH)D의 평균치는 22.8 ± 8.2 ng/dL이며, 경동맥 동맥경

Table 1. Characteristics of the study subjects according to carotid atherosclerosis

Charateristic	Total (N=3,495)	Normal carotid artery (n=1,650)	Carotid atherosclerosis ^a (n=1,845)	P-value
Age (y)	64±8.1	61±8.4	67±8.5	<0.001
Sex, male	2,040 (57.91)	848 (51.39)	1,174 (63.63)	<0.001
Height (cm)	163.7±8.5	163.6±8.7	163.8±8.3	0.498
Weight (kg)	64.8±11.7	64.2±12.1	65.3±11.3	0.006
Body mass index (kg/m ²)	24±3.1	23.8±3.2	24.2±3.0	<0.001
Waist circumference (cm)	86.3±9.2	85.1±9.3	87.3±9.0	<0.001
Current smoking	539 (15.42)	256 (15.52)	283 (15.34)	<0.001
Ex-smoking	891 (25.49)	357 (21.64)	534 (28.94)	
Heavy drinking	587 (16.30)	291 (17.64)	296 (16.04)	0.389
High physical activity	710 (20.31)	314 (19.03)	396 (21.46)	0.075
Diabetes mellitus	761 (21.77)	258 (15.64)	503 (27.26)	<0.001
Hypertension	1,684 (48.18)	606 (36.73)	1,078 (58.43)	<0.001
Dyslipidemia	1,974 (56.48)	871 (52.79)	1,103 (59.78)	<0.001
Osteoporosis	338 (9.67)	149 (9.03)	189 (10.24)	0.226
Chronic kidney disease	66 (1.89)	37 (2.24)	29 (1.57)	0.146
25(OH) vitamin D (ng/mL)	22.8±8.2	22.6±8.2	23.1±8.1	0.237
Calcium (mg/dL)	9.3±0.3	9.33±0.3	9.31±0.3	0.234
Phosphorus (mg/dL)	3.42±0.5	3.46±0.5	3.38±0.4	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.85±0.18	0.83±0.17	0.87±0.19	<0.001
hs-CRP (mg/L)	0.15±0.45	0.16±0.47	0.15±0.42	0.823
Seasonal measurement				0.798
Spring (Mar to May)	1,014 (28.73)	461 (27.94)	543 (29.43)	
Summer (Jun to Aug)	888 (25.41)	421 (25.52)	467 (25.31)	
Fall (Sep to Nov)	768 (21.97)	367 (22.24)	401 (21.73)	
Winter (Dec to Feb)	835 (23.89)	401 (24.30)	434 (23.52)	

Values are expressed as the means±standard deviation or numbers (%).

hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; CIMT, carotid intima-media thickness.

^aCarotid atherosclerosis was defined as the presence of carotid plaque or the increased mean CIMT value >0.9 mm at least one carotid artery.

P-values for categorical variables tested by chi-square and for continuous variable by t-test.

화증이 있는 사람들은 23.1 ± 8.1 ng/dL, 없는 사람에선 22.6 ± 8.2 ng/dL이며 유의한 차이가 없었다(Table 1).

우측 경동맥 두께 평균은 0.83 mm, 좌측은 0.78 mm였다. 우측 경동맥 두께에서 비타민 D 결핍한 사람의 평균은 0.75 mm, 부족은 0.9 mm, 충분은 0.88 mm이며 유의한 차이가 없었고, 이는 좌측 경동맥 두께 또한 차이가 없었다. 우측 경동맥 경화판이 있는 사람은 총 1,024명(29.30%), 좌측은 총 1,135명(32.47%)이었다. 우측 경동맥 경화판은 비타민 D 결핍인 사람에선 405명(27.53%), 부족한 사람은 392명(30.13%), 충분한 사람은 227명(31.40%)으로 유의한 차이는 없었고 이는 좌측도 마찬가지였다(Table 2).

경동맥 동맥경화증 유무와 비타민 D 결핍, 부족 간의 연관성을 교란 가능한 변수들을 넣어 다변량 회귀분석을 실시한 결과 비타민 D 결핍한 군의 오즈비는 0.96 (95% confidence interval [CI], 0.80–1.19), 부족한 군은 0.98 (95% CI, 0.80–1.20)로 유의미한 연관성을 보이지 않았다. 경동맥 두께 증가 유무 및 경동맥 경화판 유무를 같은 방식

으로 분석하였으나 유의미한 연관성이 없었다(Table 3). Model 3로 체질량지수를 보정하였으나 앞서 분석한 결과와 큰 차이를 보이지 않았다.

3,495명 중 복부지방 CT를 촬영한 사람은 총 1,991명이고, 이 중 남성은 1,147명(57.61%), 여성은 844명(42.39%)이었다. 내장지방 단면적을 기준으로 내장지방비만 남성은 940명(81.95%), 여성은 633명(75%)이었다. 허리둘레를 기준으로 내장지방비만 남성은 546명(58.08%), 여성은 273명(32.34%)이었다.

내장지방 단면적을 이용하여 선별된 내장지방비만인 남성을 대상으로 다변량 회귀분석을 실시한 결과 비타민 D 결핍인 군에서 경동맥 경화판이 있을 오즈비는 1.58 (95% CI, 1.01–2.48), 부족한 군에서 오즈비는 1.48 (95% CI, 0.95–2.31)을 보여 비타민 D 결핍인 군에서 경동맥 경화판 위험도 증가가 유의하게 관찰되었다($P=0.041$). 하지만 경동맥 동맥경화증과 경동맥 두께 증가 여부와는 유의한 차이가 없었고, 허리둘레를 기준으로 내장지방비만을 선별한 군에서도 유

Table 2. Associations between vitamin D status and carotid CIMT and carotid plaque

	Total (N=3,495)	Sufficiency ^a (n=723)	Insufficiency (n=1,301)	Deficiency (n=1,471)	P-value
Rt. CIMT (mm)	0.8364	0.8812	0.9	0.757	0.223
Lt. CIMT (mm)	0.7847	0.7890	0.7932	0.7752	0.065
Rt. carotid plaque	1,024 (29.30)	227 (31.40)	392 (30.13)	405 (27.53)	0.123
Lt. carotid plaque	1,135 (32.47)	239 (33.06)	432 (33.21)	464 (31.54)	0.603

Values are expressed as the means or numbers (%).

CIMT, carotid intima-media thickness; Rt., right; Lt., left.

^aVitamin D deficiency was defined as the 25(OH) vitamin D levels <20 ng/mL, insufficiency as the 25(OH) vitamin D levels ≤20 and >30 ng/mL, sufficiency as the 25(OH) vitamin D levels ≥30 ng/mL.

P-values for categorical variables tested by chi-square and for continuous variable by ANOVA.

Table 3. Association between carotid atherosclerosis, carotid plaque, CIMT and vitamin D status after adjustment for various confounders

		Vitamin D	
		Insufficiency	Deficiency
Carotid atherosclerosis	Unadjusted	0.96 (0.80–1.15) ^d	0.84 (0.70–1.01)
	Model 1 ^a	0.98 (0.80–1.20)	0.99 (0.81–1.21)
	Model 2 ^b	0.97 (0.80–1.19)	0.98 (0.80–1.20)
	Model 3 ^c	0.97 (0.80–1.19)	0.98 (0.80–1.20)
	Model 3 ^e	0.97 (0.80–1.19)	0.98 (0.80–1.20)
Carotid plaque	Unadjusted	1.00 (0.83–1.21)	0.87 (0.73–1.04)
	Model 1	1.20 (0.78–0.93)	1.00 (0.82–1.22)
	Model 2	1.02 (0.83–1.24)	0.99 (0.81–1.21)
	Model 3	1.02 (0.83–1.24)	0.99 (0.81–1.21)
	Model 3 ^e	1.02 (0.83–1.24)	0.99 (0.81–1.21)
Increased CIMT ^g	Unadjusted	0.97 (0.79–1.20)	0.87 (0.71–1.07)
	Model 1	0.99 (0.79–1.24)	0.98 (0.79–1.23)
	Model 2	0.99 (0.79–1.23)	0.98 (0.78–1.23)
	Model 3	0.99 (0.79–1.23)	0.98 (0.78–1.23)
	Model 3 ^e	0.99 (0.79–1.23)	0.98 (0.78–1.23)

Values are expressed as odds ratio (95% confidence intervals).

CIMT, carotid intima-media thickness.

^aModel 1: adjusted for age, sex, waist circumference, smoking, drinking, physical activity, seasonal variation. ^bModel 2: adjusted for Model 1+diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, calcium, phosphorous, creatinine. ^cModel 3: adjusted for Model 2+body mass index. ^dBy logistic regression adjusted for none or Model 1 or Model 2 or Model 3. ^eIncreased CIMT was defined as over 0.9 mm carotid intima-media thickness at least one carotid artery calculated by carotid sonography.

의한 차이가 없었다(Table 4). 반면 여성에서는 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

고 찰

본 연구는 지난 5년간 서울대학교병원 건강검진센터에서 수진한 사람을 대상으로 비타민 D 부족, 결핍과 경동맥 동맥경화증과의 연관성을 알아보았으나 유의한 차이는 없었다. 하지만 내장지방을 통제변수로 사용한 결과 복부 내장지방비만 남성에선 비타민 D 결핍인 군이 경동맥 경화판 위험도가 유의하게 증가하였다.

비타민 D와 경동맥 동맥경화증과의 연관성을 본 연구들은 다양하게 진행되어 왔다. Carrelli 등⁸⁾은 미국 맨하튼에 거주하는 203명의 성인을 대상으로 연구를 진행한 결과 비타민 D 농도가 증가하면 경

동맥 두께가 감소하고($\beta = -0.01$ per 10-ng/mL increase; $P = 0.05$) 경동맥 경화판 최대 두께가 감소($\beta = -0.10$ per 10-ng/mL increase; $P = 0.03$)하였다. Chen 등⁹⁾은 PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library databases에서 2017년까지 발표된 논문 중 11개, 16,434명을 대상으로 메타분석을 진행하였다. 그 결과 비타민 D와 경동맥 동맥경화증은 음의 상관관계(95% CI, 0.93–0.96)를 보였고 경동맥 경화판 빈도도 줄었다(95% CI, 0.93–0.97). 특히 이 연구는 미국, 영국, 이탈리아 외에 중국, 한국의 논문도 포함되어 있어 더욱 의미가 크다.

이와 반대로 Gjødensen 등¹⁰⁾은 캐나다와 그린란드 대상 756명으로 연구를 진행하였고, Mangge 등¹⁶⁾은 관찰연구인 STYJOBS/EDECTA (STYrian juvenile obesity study/Early DEtECTION of atherosclerosis)에 등록된 527명의 백인을 대상으로 비타민 D와 경동맥 두께와의 연관성을 연구하였지만, 유의미한 결론을 내지 못했다. 하지만 이들은 경

Table 4. Association between carotid atherosclerosis, carotid plaque, CIMT and vitamin D status, among patients those with or without abdominal obesity using abdominal fat CT scan and WC in male

		Vitamin D	
		Insufficiency	Deficiency
Visceral obesity (visceral fat ≥ 100 cm ²)	Carotid atherosclerosis	1.22 (0.78–1.90)*	1.35 (0.86–2.11)
	Carotid plaque	1.50 (0.96–2.34)	1.59 (1.02–2.48)*
	Increased CIMT	1.00 (0.60–1.67)	1.23 (0.74–2.04)
Non visceral obesity (visceral fat <100 cm ²)	Carotid atherosclerosis	0.73 (0.30–1.79)	0.50 (0.20–1.22)
	Carotid plaque	0.76 (0.32–1.81)	0.50 (0.21–1.20)
	Increased CIMT	1.00 (0.33–3.01)	0.69 (0.22–2.13)
Visceral obesity (WC ≥ 90 cm)	Carotid atherosclerosis	1.57 (0.80–3.06)	1.51 (0.77–2.97)
	Carotid plaque	1.82 (0.94–3.54)	1.48 (0.76–2.89)
	Increased CIMT	1.63 (0.75–3.54)	1.61 (0.73–3.53)

Values are expressed as odds ratio (95% confidence intervals).

CIMT, carotid intima-media thickness; CT, computed tomography; WC, waist circumference.

*By logistic regression adjusted for age, smoking, drinking, physical activity, seasonal variation, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, calcium, phosphorous, creatinine, body mass index.

* $P < 0.05$.

Table 5. Association between carotid atherosclerosis, carotid plaque, CIMT and vitamin D status, among patients those with or without abdominal obesity using abdominal fat CT scan and WC in women

		Vitamin D	
		Insufficiency	Deficiency
Visceral obesity (visceral fat ≥ 70 cm ²)	Carotid atherosclerosis	0.82 (0.48–1.38)	1.06 (0.64–1.76)
	Carotid plaque	0.79 (0.47–1.32)	0.79 (0.47–1.30)
	Increased CIMT	0.69 (0.37–1.30)	0.87 (0.48–1.59)
Non visceral obesity (visceral fat <70 cm ²)	Carotid atherosclerosis	0.82 (0.48–1.38)	1.06 (0.64–1.76)
	Carotid plaque	0.79 (0.47–1.32)	0.79 (0.47–1.30)
	Increased CIMT	0.69 (0.37–1.30)	0.87 (0.48–1.59)
Visceral obesity (WC ≥ 85 cm)	Carotid atherosclerosis	1.32 (0.59–2.94)	1.45 (0.65–3.22)
	Carotid plaque	1.04 (0.46–2.35)	1.00 (0.45–2.24)
	Increased CIMT	1.21 (0.46–3.15)	0.91 (0.35–2.37)

Values are expressed as odds ratio (95% confidence intervals).

CIMT, carotid intima-media thickness; CT, computed tomography; WC, waist circumference.

By logistic regression adjusted for age, smoking, drinking, physical activity, seasonal variation, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, calcium, phosphorous, creatinine, body mass index.

동맥 두께와 비타민 D의 관계만을 제시하였고 경동맥 경화판 유무에 대한 자료는 없었다. Blondon 등¹⁰⁾은 미국, 영국, 중국, 흑인 등을 대상으로 한 연구들 중 3,251명을 추출하여 메타분석을 진행하였고, 비타민 D는 경동맥 두께(95% CI, -10.0 to 24.9; P=0.59) 및 경화판(95% CI, 0.78-1.39; P=0.67) 둘 다 관련이 없다고 하였다. 따라서, 비타민 D와 경동맥 동맥경화증의 연관성에 대한 일관적인 결과가 도출되지 않고 있기 때문에 추가적인 연구의 필요성이 대두되고 있다.

비타민 D 결핍이 경동맥 경화판 위험도를 증가시키는 이유는 비타민 D가 혈관평활근(vascular smooth muscle)에 발현된 비타민 D 수용체와 상호작용으로 경화판을 억제하기 때문이다.⁶⁾ 비타민 D가 동맥의 혈관평활근에 발현된 비타민 D 수용체를 작동시키면 동맥의 석회화를 촉진시키는 물질인 Type 1 collagen, interleukin (IL)-1 β 와 IL-6 등을 억제시키고^{17,18)} 반대로 동맥의 석회화를 억제시키는 matrixglaprotein, C-natriuretic peptide, osteopontin 등의 물질 형성을 촉진시킨다.^{19,20)} 또 다른 기전은 염증반응 조절을 통해 경화판 형성을 억제한다. 경화판 형성에는 염증반응이 필수적이며 macrophage와 T lymphocyte는 그 중심에 있다. Th1 lymphocyte는 혈관의 subendothelial space로 침투하여 macrophage를 활성화시킨다. 활성화된 macrophage는 다른 염증물질인 IL-1 β 와 IL-6, tumor necrosis factor- α 등을 분비하며 저밀도 콜레스테롤의 산화시키며 이 일련의 과정들이 혈관 내벽에 불완전한 경화판을 형성하게 된다. 이때 비타민 D 수용체가 자극되면 Th1 lymphocyte 및 IL-1 β 와 IL-6 같은 염증물질들의 활성화를 억제시킨다.¹⁷⁾

본 연구에서 내장지방비만인 남성은 비타민 D 결핍한 군에서 경동맥 경화판 위험도가 증가하였으나 두께 변화와는 유의한 차이를 보이지 못했다. 경화판과 달리 동맥의 두께 증가는 hypertensive medial hypertrophy와 age-related thickening of the media로 크게 두 가지 기전으로 일어난다.²¹⁾ 그러므로 앞서 설명한 비타민 D의 기전으로는 경동맥 두께 변화 유무에 큰 영향을 미치지 못했다고 설명할 수 있겠다. 서울성모병원에서 검진받은 71명의 환자를 대상으로 한 연구²²⁾도 비타민 D 결핍이 경동맥 경화판의 증가와 유의미한 관련이 있었으나, 경동맥 두께와는 유의미한 차이가 없어 본 연구와 일치하는 소견을 보였다.

내장지방을 통제하였을 때 남성과 여성의 차이가 나는 것은, 같은 내장지방 단면적이라도 남성이 내장지방에서 분해된 유리지방산이 많기 때문이다. 남성의 내장지방에선 여성보다 β_3 -교감신경수용체와 호르몬작용 지방분해효소 작용이 높고, α_2 -교감신경 수용체 작용이 낮아 유리지방산 분해가 많다. 분해된 유리지방산은 간문맥을 통해 간으로 들어가 고혈압, 고지혈증, 인슐린 저항의 원인이 된다.²³⁾ 이러

한 이유로 동맥경화 발생 위험과 더 연관이 큰 내장지방비만 남성에만 비타민 D 결핍 군에서 경동맥 경화판 위험도가 증가했다고 추측할 수 있다.

비타민 D 결핍과 경동맥 동맥경화증의 관계가 연관이 없다는 논문 대다수가 비만에 대한 통제변수로 체질량지수 혹은 허리둘레를 사용하였다. 본 연구에서도 체질량지수, 허리둘레를 사용하였을 때 유의한 차이가 없었으나 내장지방 단면적을 이용했을 때 유의한 결과가 나왔다. 비만이 동맥 경화판 형성에 영향을 미치는 이유 중 중요한 원인이 내장지방에서 유리된 유리지방산이며, 이는 인슐린 저항성을 높여 고혈당 및 고인슐린혈증을 일으킨다.²⁴⁾ 체질량지수는 지방의 분포를 알 수 없어 내장지방을 정확하게 반영하지 못한다. 또한 허리둘레는 어느 정도 내장지방과 비례하지만 내장지방과 피하지방을 함께 반영하여 이 둘의 비율을 정확히 알 수 없다. Fox 등²⁵⁾은 실제 피하지방에 비해 내장지방이 대사질환 위험도를 잘 반영한다고 하였으며, Ng 등²⁶⁾은 동양인(중국, 인도) 대상으로 허리둘레보다 내장지방이 심혈관 위험인자와 연관이 많다고 하였다. 이러한 이유로 내장지방 단면적을 통제변수로 사용한 본 연구의 결과는 의미가 있다고 할 수 있겠다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 본 연구는 단면연구로 진행되었으며, 이는 비타민 D와 경동맥 경화판의 원인과 결과를 정확히 설명하지 못한다. 그리고 비타민 D의 인위적인 보충제 여부를 파악하기 힘들었으며, 이를 위해 25(OH) D가 50 ng/mL을 넘는 사람들은 연구에서 제외하였다. 그리고 서울대학교병원 건강검진센터에 내원한 사람을 대상으로 하였기 때문에 수도권에 집중된 인원들이 모집되었으며, 우리나라 인구를 대표하는 대상이라고 할 수 없다.

결론적으로 모든 사람에게 비타민 D 부족과 경동맥 동맥경화증은 연관이 없었지만 내장지방비만 남성은 비타민 D가 결핍이 경동맥 경화판 위험도를 증가시켰다. 그러므로 앞으로 연구에서 내장지방 단면적을 이용한 연구가 진행되어야 할 것이다.

요약

연구배경: 비타민 D는 여러 기전을 통해 동맥경화증을 억제할 수 있다. 본 연구는 한국 성인에서 비타민 D와 경동맥 동맥경화증과의 관계를 살펴보았다.

방법: 2015년 1월 1일부터 2020년 7월 31일까지 서울대학교병원 건강검진센터에서 수진한 성인 중 비타민 D와 경동맥 초음파 검사를 받은 3,495명을 대상으로 하였다. 비타민 D 농도에 따라 결핍(<20 ng/mL), 부족($\geq$ 20, <30 ng/mL), 충분($\geq$ 30 ng/mL)으로 세 그룹으로 나눈 뒤 경동맥 동맥경화증 유무와 다변량 회귀분석을 실시하였다.

또한 이 중 복부지방 CT를 촬영한 1,991명에 대해 내장지방 단면적을 이용한 복부 비만도에 따라 하위집단 분석을 추가로 실시하였다.

결과: 비타민 D 결핍인 군에서의 경동맥 동맥경화증이 있을 오즈비는 0.96 (95% confidence interval [CI], 0.80–1.19; $P=0.84$), 부족한 군은 0.98 (95% CI, 0.80–1.20; $P=0.90$)로 유의미한 연관성을 보이지 않았다. 또한 경동맥 두께 증가와 경동맥 경화판 유무와의 관계도 연관성이 없었다. 하지만 복부지방 단면적이 100 cm² 이상인 남성을 내장지방비만 남성으로 하위분석 결과 비타민 D 결핍인 군에서 경동맥 경화판 오즈비가 1.59 (95% CI, 1.01–2.48; $P=0.04$)로 유의하게 관찰되었고, 내장지방비만이 아닌 남성에선 연관성이 보이지 않았다. 허리둘레를 이용하여 복부비만을 나눈 뒤 같은 방법으로 하위집단 분석을 한 결과 유의미한 연관성이 없었다. 여성은 복부지방 단면적 70 cm² 이상인 군을 내장지방 비만으로 두고 분석했으나 비타민 D 결핍, 부족은 경동맥 동맥경화증, 두께 증가, 경화판 증가와 연관성이 없었다.

결론: 내장지방비만인 남성에서 비타민 D가 결핍되면 경동맥 경화판 증가의 위험도가 1.5배 증가하였다. 앞으로 비만을 교란변수로 두는 연구를 할 때 내장지방 단면적을 적극 고려해야 할 것이다.

중심단어: 비타민 D; 경동맥 동맥경화증; 경동맥 경화판; 복부 내장지방

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Gyeonghan Kim, <https://orcid.org/0000-0002-0359-1761>

Hyuktae Kwon, <https://orcid.org/0000-0002-0312-3650>

REFERENCES

1. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1618.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
3. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063–9.
4. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–29.
5. Park JE, Pichiah PBT, Cha YS. Vitamin D and metabolic diseases: growing roles of vitamin D. *J Obes Metab Syndr* 2018; 27: 223–32.
6. Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 571–7.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
8. Carrelli AL, Walker MD, Lowe H, McMahon DJ, Rundek T, Sacco RL, et al. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. *Stroke* 2011; 42: 2240–5.
9. Chen FH, Liu T, Xu L, Zhang L, Zhou XB. Association of serum vitamin D level and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 1293–303.
10. Gjedesen CU, Jørgensen ME, Bjerregaard P, Dahl-Petersen IK, Larsen CVL, Noël M, et al. Associations between vitamin D status and atherosclerosis among Inuit in Greenland. *Atherosclerosis* 2018; 268: 145–51.
11. Blondon M, Sachs M, Hoofnagle AN, Ix JH, Michos ED, Korcarz C, et al. 25-Hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are not associated with carotid intima-media thickness or plaque in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2639–45.
12. Kok P, Seidell JC, Meinders AE. [The value and limitations of the body mass index (BMI) in the assessment of the health risks of overweight and obesity]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2379–82. Dutch.
13. Jung SJ, Hwangbo Y, Jung JH, Kim J, Kim H, Jeong KH, et al. Recent trends in serum vitamin D levels among Korean population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2014. *Korean J Clin Geriatr* 2018; 19: 55–62.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
15. Han JH, Park HS, Kim SM, Lee SY, Kim DJ, Choi WH. Visceral adipose tissue as a predictor for metabolic risk factors in the Korean population. *Diabet Med* 2008; 25: 106–10.
16. Mangge H, Zelzer S, Meinitzer A, Stelzer I, Schnedl WJ, Weghuber D, et al. 25OH-Vitamin D3 levels in obesity and metabolic syndrome-unaltered in young and not correlated to carotid IMT in all ages. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 2243–9.
17. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69: 33–43.
18. Panichi V, De Pietro S, Andreini B, Bianchi AM, Migliori M, Taccola D, et al. Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int* 1998; 54: 1463–9.
19. Fraser JD, Otawara Y, Price PA. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates the synthesis of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein by osteosarcoma cells. Mutually exclusive expression of vitamin K-dependent bone proteins by clonal osteoblastic cell lines. *J Biol Chem* 1988; 263: 911–6.
20. Yanaka N, Akatsuka H, Kawai E, Omori K. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 up-regulates natriuretic peptide receptor-C expression in mouse osteoblasts. *Am J Physiol* 1998; 275: E965–73.
21. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 177–81.

22. Choi YK, Song SW, Shin BR, Kim JA, Kim HN. Serum vitamin D level is negatively associated with carotid atherosclerosis in Korean adults. *Int J Food Sci Nutr* 2017; 68: 90-6.
23. Lönnqvist F, Thörne A, Lapid L, Arner P. Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1472-80.
24. Shin SR, Han AL, Park SH. Vitamin D status and its relation with abdominal adiposity and cardiovascular risk factors of Korean adults in certain areas. *Korean J Obes* 2015; 24: 30-5.
25. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39-48.
26. Ng AC, Wai DC, Tai ES, Ng KM, Chan LL. Visceral adipose tissue, but not waist circumference is a better measure of metabolic risk in Singaporean Chinese and Indian men. *Nutr Diabetes* 2012; 2: e38.