제2형 당뇨병 환자에서 Vitamin D와 HbA_{1c} 및 Fructosamine과의 관련성

오혜종¹, 류소연², 박 종², 한미아², 최성우²

¹한려대학교 임상병리학과 교수, ²조선대학교 의과대학 예방의학과 교수

Relationship of Vitamin D Levels with HbA_{1c} and Fructosamine in Korean Type 2 Diabetic Patients

Hye-Jong Oh¹, So-Yeon Ryu², Jong Park², Mi-ah Han², Seong-Woo Choi²

¹Professor, Department of Biomedical Laboratory Science, Hanlyo University, Gwangyang; ²Professor, Department of Preventive Medicine, Chosun University Medical School, Gwangju, Korea

Objectives: Although previous studies reported an association of serum vitamin D with glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and fructosamine, the relationships remain unclear. Therefore, this study aims to identify the relationships of serum vitamin D with HbA_{1c} and fructosamine independent of parathyroid hormone (PTH) in Korean type 2 diabetic patients. **Methods:** Total 227 adults (male 112 and female 115) who treated for type 2 diabetes in a general hospital participated in this study. The serum vitamin D, HbA_{1c}, fructosamine and fasting blood glucose (FBG) were measured in participants who met the detailed inclusion criteria. The level of serum vitamin D was defined as follows; deficient: < 10.0 ng/mL, insufficient: 10.0-19.9 ng/mL, optimal: ≥ 20.0 ng/mL. **Results:** In the analysis of covariance, after adjusted for other covariates including PTH, the means (standard error, SE) values of HbA_{1c} became lower with higher serum vitamin D level (deficiency: 7.8 [0.2]%, insufficient: 7.5 [0.1]%, optimal: 7.2 [0.1]%, $p=0.015$). Also, after adjusted for other covariates including PTH, the mean (SE) values of fructosamine became lower with higher serum vitamin D level (deficiency: 357.1 [13.1] μmol/L, insufficient: 344.5 [4.9] μmol/L, optimal: 313.3 [6.4] μmol/L, $p=0.001$). However, the mean values of FBG were not significantly associated with the serum vitamin D level. **Conclusions:** There were significant associations of vitamin D with HbA_{1c} and fructosamine independent of PTH, but there was no association of vitamin D with FBG in Korean type 2 diabetic patients.

Key words: Diabetes mellitus, Vitamin D, Glycated hemoglobin A, Fructosamine, Parathyroid hormone

서 론

당뇨병은 전 세계적으로 급격하게 증가하고 있어 전문가들은 2035년에 이르면 전 세계 인구의 약 10%가 당뇨병으로 진단될 것으로 추산하고 있다[1]. 우리나라에서도 2016년 30세 이상 성인의 14.4%가 당뇨병인 것으로 대한당뇨병학회에서 보고하였다[2].

당뇨병은 고혈당이 지속적으로 유지되어 나타나는 특징으로, 유병기간이 길어질수록 인슐린 분비저하와 함께 혈당조절이 불량해진다[3]. 따라서 당뇨병환자들의 혈당조절은 임상에서 매우 중요한 문제이다. 이러한 혈당조절지표(glycemic control measure) 중에서 대표적인 것으로 공복혈당(fasting blood glucose, FBG), 당화혈색소(glycated hemoglobin, HbA_{1c})와 당화단백질(glycosylated protein, fructosamine)이

Corresponding author: Seong-Woo Choi

309 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61452, Korea
Tel: +82-62-230-6344, E-mail: jcs74@hanmail.net

Received: December 24, 2018 Revised: January 10, 2019 Accepted: January 15, 2019

*This article is a condensed form of the first author's doctoral thesis from Chosun University.

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

How to cite this article:

Oh HJ, Ryu SY, Park J, Han MA, Choi SW. Relationship of vitamin D levels with HbA_{1c} and fructosamine in Korean type 2 diabetic patients. J Health Info Stat 2019;44(1):1-7. Doi: <https://doi.org/10.21032/jhis.2019.44.1.1>

© It is identical to the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permit unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2019 Journal of Health Informatics and Statistics

있다[1]. HbA_{1c}는 혈액소에 당이 비가역적으로 결합하여 과거 2-3개월 간의 혈당상태를 나타내며[4], fructosamine은 당화혈색소를 제외한 생체 모든 당화단백을 의미하는데, 알부민의 반감기를 고려할 때 2-3주 이전의 혈당 상태를 나타내고[5], 특히 혈색소병증이나 빈혈, 만성신부전으로 적혈구 수명이 정상인보다 짧아져 HbA_{1c}의 수치에 신뢰성이 없는 경우, HbA_{1c}보다 더욱 예민하게 혈당 변화를 반영할 수 있다[6]. 이처럼 HbA_{1c}와 fructosamine은 성인에서 주로 발생하는 제2형 당뇨병 치료 시 공복 혈당검사 또는 당부하 검사보다 개인 내 변동이 적고, 식사 영향을 거의 받지 않기 때문에 당뇨병 합병증 발생 및 관리 지표로 사용되고 있다[1].

Vitamin D는 지용성 비타민으로 기름진 생선이나 달걀노른자, vitamin D가 강화된 유제품 등을 통해서도 흡수되지만[7], 대부분은 피부에서 전구체인 7-dehydrocholesterol이 자외선을 받아 합성되고, 혈액 내로 들어와 vitamin D binding protein (VDBP)과 결합하여 간으로 이동한 후 간에서 수산화효소(hydroxylase)에 의해 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) 형태로 순환계로 이동하고, 신장에서 수산화 과정을 거쳐 1,25(OH)₂D로 전환되어 생물학적 활성을 갖게 된다[8]. 1,25(OH)₂D는 활성형 vitamin D이나 반감기가 4-6시간인데 비해, 25(OH)D는 반감기가 상대적으로 길어 저장체의 기능을 하므로 체내 vitamin D 상태는 25(OH)D의 혈중 농도로 평가하고 있다[8]. Vitamin D는 이미 오래전부터 칼슘 항상성과 관련된 골질환의 주요한 인자로 알려졌으나[9], 이후 연구를 통해 vitamin D가 불충분한 경우 당뇨병뿐만 아니라 고혈압, 심혈관질환 등과 같은 다양한 만성질환의 발병위험이 증가한다고 보고되었다[10,11].

하지만, 아직까지 당뇨병환자에서 vitamin D와 혈당조절지표들 사이에 어떤 관련성이 있는지 명확하지 않다. 어떤 연구에서는 vitamin D가 높을수록 혈당이 잘 조절되는 것으로 보고하였지만[12,13], 다른 연구에서는 관련성이 보이지 않았다[14]. 하지만, 혈당조절지표 중에서 FBG, HbA_{1c}와 vitamin D 사이의 관련성을 조사하는 연구가 많았고, 중기 혈당조절인자로 사용되고 있는 fructosamine을 지표로 사용하는 연구는 드물었다. 또한 우리나라 당뇨병 환자들을 대상으로 PTH를 보정하여 vitamin D와 다양한 혈당조절지표들과의 관련성을 파악한 연구는 찾아볼 수 없었다. 특히 많은 연구에서 vitamin D 조절인자로 알려진 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)의 vitamin D에 대한 효과를 고려하지 않고 결과를 제시하는 경우가 많아 vitamin D와 혈당조절지표의 관련성을 설명하는 데 한계가 있었다. 따라서 본 연구는 우리나라 당뇨병 환자들을 대상으로 PTH를 보정하여 혈당조절지표인 FBG, HbA_{1c} 및 fructosamine과 vitamin D 사이의 관련성을 파악하고자 시행하였다.

연구 방법

연구대상 및 자료수집 방법

본 연구는 2015년 1월부터 4월까지 광주광역시 소재한 일 종합병원에 내원하여 제2형 당뇨병으로 치료받은 20세 이상 성인을 대상으로 수행되었다. 병원 내원 시 환자를 직접 만나 본 연구에 대해 설명하였고, 연구 참여를 거부하거나 참여 후 철회하더라도 어떠한 불이익도 없음을 설명한 후 동의를 얻었다. 연구에 동의한 232명 중에서 설문내용이 불충분한 대상자 2명과 공복혈당을 측정하지 못한 대상자 3명을 제외한 총 227명(남자 112명, 여자 115명)을 최종 연구대상자로 하여 연구를 수행하였다. 이 연구는 2015년 1월 8일 조선대학교병원 기관생명윤리위원회에서 연구승인(IRB No. 2014-11-006-002)을 받았다.

연구 도구

대상자 특성

본 연구를 위해 설문조사와 신체계측 및 혈액검사를 실시하였다. 설문조사는 연구자와 연구대상자의 일대일 면접조사를 통해 이루어졌으며, 신체계측 및 혈액검사는 본 연구를 위해 훈련된 연구원들에 의해 실시되었다. 연구대상자의 일반적인 특성은 성별과 연령을 조사하였으며, 흡연 여부는 최근 1개월간 담배를 한 개비라도 피운 날이 한 번이라도 있었는지 여부에 따라 현재 흡연과 현재 비흡연으로 구분하였다. 현재음주는 지난 일주일 동안 술 한 잔 이상을 마셨는지 여부에 따라 현재 음주와 현재 비음주로 구분하였다. 운동은 걷기를 포함하여 어떤 운동이라도 하루 30분 이상을 규칙적으로 실시하는지 여부에 따라 운동하는 사람과 운동하지 않는 사람으로 구분하였다. 대상자의 당뇨병에 대한 가족력과 당뇨병 이환기간, vitamin D 보충제 복용 여부에 대해 확인하였다. 키와 몸무게는 신발을 벗은 상태에서 자동신장측정기(AD-225A, Korea)로 측정하였고, 체질량지수(body mass index, BMI)는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m²)으로 나눈 값으로 계산하였다. 수축기혈압(systolic blood pressure, SBP)과 이완기혈압(diastolic blood pressure, DBP)은 대상자들을 최소 5분 이상 안정을 취하도록 한 후 수은혈압계를 이용하여 우측 상박부에서 각각 2회 측정하여 두 값의 평균값을 사용하였다.

혈액검사

혈액검사는 채혈 시 8시간 이상 공복상태를 확인한 후 정맥혈에서 채혈하였다. 혈액검사이표로 공복혈당(fasting blood Ggucose, FBG), 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC), 중성지방(triglyceride, TG), 고밀도지단백콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)은 자동

화학분석기(TOSHIBA accute 80FR, Japan)로 측정하였으며, HbA_{1c}는 면역분석법(immunoassay)으로 COBAS c 111 (Roche Diagnostics, USA)로 측정하였다. Fructosamine은 비색법(colorimetry)으로 Hitach 7600-110 (Hitach, Japan) 장비로 측정하였고, vitamin D는 화학발광면역측정법(chemiluminescent immunoassay, CLIA)으로 DXI 800 (Beckman Coulter, USA) 장비로 측정하였으며, PTH는 전기화학발광면역측정법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)으로 Modular analytics E170 (Roche, USA) 장비를 사용하여 측정하였다.

자료분석

수집된 자료는 SPSS 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 통계프로그램을 사용하여 수행하였다. 연구대상자의 일반적 특성 중 범주형 변수는 빈도와 백분율, 연속변수는 평균과 표준편차로 제시하였다. Vitamin D의 수준은 10.0 ng/mL 미만인 경우 결핍군, 10.0-19.9 ng/mL인 경우 불충분군, 20.0 ng/mL 이상인 경우를 적당군의 세 군으로 구분하여 정의하였다[15]. Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성 및 혈액검사는 연속변수인 경우 분산분석을 사용하였고, 범주형 변수인 경우 Fisher의 정확도 검정법을 사용하여 분석하였다. Vitamin D 수준에 따른 FBG, HbA_{1c}, fructosamine 값들의 평균비교를 위해 공분산분석을 시행하였다. Model 1은 성별, 연령, BMI를 보정하였고, Model 2는 Model 1에서 현재흡연, 현재음주, 운동, SBP, DBP, TC, TG, HDL-C, 당뇨가족력, 당뇨기간, vitamin D 보충제 복용여부를 추가 보정하였으며, Model 3은 Model 2에서 PTH를 추가 보정하였다. 모든 통계량의 유의

수준은 0.05 미만으로 하였다.

연구 결과

Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성

Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성은 Table 1과 같다. 전체 연구대상자는 남성이 112명(49.3%), 여성은 115명(50.7%)으로 총 227명이었다. 65세 이상인 사람은 108명(47.6%)이었고, BMI 값이 25 이상인 사람은 94명(41.4%)이었다. Vitamin D 수준에 따라 일반적 특성을 비교하면 vitamin D 수준이 결핍군인 경우는 17명(7.5%)이었고, 불충분군은 125명(55.1%), 적당군은 85명(37.4%)이었다. 현재 흡연자는 결핍군 47.1%, 불충분군 28.0%, 충분군 12.9%로 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p=0.002$), 현재 운동하는 사람은 결핍군 5.9%, 불충분군 21.6%, 충분군 58.8%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.001$).

Vitamin D 수준에 따른 생화학적 특성

Vitamin D 수준에 따른 생화학적 특성은 Table 2와 같다. 전체 연구대상자의 FBG는 149.3 ± 48.2 mg/dL이었고, HbA_{1c}는 $7.4 \pm 0.8\%$ 이었고, fructosamine은 333.8 ± 57.8 μ mol/L이었다. Vitamin D는 18.6 ± 7.1 ng/mL이었으며, PTH는 62.3 ± 22.5 pg/mL이었다. Vitamin D 수준에 따라 생화학적 특성을 비교하면 SBP는 결핍군 136.2 ± 12.9 mmHg, 불충분군 136.5 ± 16.4 mmHg, 충분군 131.0 ± 9.7 mmHg로 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p=0.020$), HbA_{1c}는 결핍군 $7.8 \pm 0.6\%$, 불충분군 $7.5 \pm 0.9\%$,

Table 1. General characteristics of the subjects according to the vitamin D level

Variables	Vitamin D				p-value
	Total	Deficient < 10.0 (ng/mL)	Insufficient 10.0-19.9 (ng/mL)	Optimal $\geq$ 20.0 (ng/mL)	
n (%)	227 (100.0)	17 (7.5)	125 (55.1)	85 (37.4)	
Male	112 (49.3)	8 (47.1)	55 (44.0)	49 (57.6)	0.142
Age (y)					0.625
< 65	119 (52.4)	7 (41.2)	67 (53.6)	45 (52.9)	
$\geq$ 65	108 (47.6)	10 (58.8)	58 (46.4)	40 (47.1)	
BMI (kg/m ²)					0.114
< 25	133 (58.6)	8 (47.1)	68 (54.4)	57 (67.1)	
$\geq$ 25	94 (41.4)	9 (52.9)	57 (45.6)	28 (32.9)	
Current smoking	54 (23.8)	8 (47.1)	35 (28.0)	11 (12.9)	0.002
Current drinking	106 (46.7)	10 (58.8)	61 (48.8)	35 (41.2)	0.342
Exercise	78 (34.4)	1 (5.9)	27 (21.6)	50 (58.8)	<0.001
Family history of diabetes	53 (23.3)	3 (17.6)	35 (28.0)	15 (17.6)	0.216
Diabetes duration (y)	8.7 ± 5.4	10.0 ± 6.3	9.1 ± 6.0	7.8 ± 4.1	0.147
Vitamin D supplements	54 (23.8)	2 (11.8)	33 (26.4)	19 (22.4)	0.398

All values are given as n (%) or mean $\pm$ standard deviation.

BMI, body mass index.

Table 2. Biochemical characteristics of the subjects according to the vitamin D level

Variables	Vitamin D				p-value
	Total	Deficient < 10.0 (ng/mL)	Insufficient 10.0-19.9 (ng/mL)	Optimal ≥ 20.0 (ng/mL)	
SBP (mmHg)	134.5 ± 14.2	136.2 ± 12.9	136.5 ± 16.4	131.0 ± 9.7	0.020
DBP (mmHg)	79.6 ± 7.5	81.9 ± 6.0	80.1 ± 8.6	78.4 ± 5.6	0.122
TC (mg/dL)	179.9 ± 42.1	172.4 ± 31.9	183.7 ± 46.9	175.8 ± 35.8	0.306
TG (mg/dL)	167.9 ± 87.0	172.6 ± 66.7	176.6 ± 103.5	154.2 ± 58.2	0.184
HDL-C (mg/dL)	44.7 ± 11.5	39.2 ± 8.8	44.5 ± 11.7	46.0 ± 11.4	0.087
FBG (mg/dL)	149.3 ± 48.2	151.4 ± 20.0	152.6 ± 58.1	144.0 ± 33.9	0.440
HbA _{1c} (%)	7.4 ± 0.8	7.8 ± 0.6	7.5 ± 0.9	7.1 ± 0.6	< 0.001
Fructosamine (μmol/L)	333.8 ± 57.8	370.2 ± 48.3	350.0 ± 61.8	302.6 ± 35.5	< 0.001
PTH (pg/mL)	62.3 ± 22.5	77.2 ± 26.4	68.4 ± 23.0	50.3 ± 14.1	< 0.001

All values are given as mean ± standard deviation.

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; FBG, fasting blood glucose; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; PTH, parathyroid hormone.

Table 3. Comparison of mean FBG, HbA_{1c} and fructosamine according to the vitamin D level

Variables	Vitamin D level	Model 1 ¹	Model 2 ²	Model 3 ³
FBG (mg/dL)	Deficient	151.7 (11.5)	150.4 (11.5)	148.4 (11.8)
	Insufficient	153.4 (4.3)	149.9 (4.3)	149.2 (4.4)
	Optimal	142.7 (5.2)	148.1 (6.0)	149.5 (5.9)
	p-value	0.281	0.971	0.997
HbA _{1c} (%)	Deficient	7.8 (0.2)	7.8 (0.2)	7.8 (0.2)
	Insufficient	7.6 (0.1)	7.5 (0.1)	7.5 (0.1)
	Optimal	7.1 (0.1)	7.2 (0.1)	7.2 (0.1)
	p-value	< 0.001	0.011	0.015
Fructosamine (μmol/L)	Deficient	369.9 (12.7)	364.9 (13.0)	357.1 (13.1)
	Insufficient	350.5 (4.7)	347.2 (4.8)	344.5 (4.9)
	Optimal	301.8 (5.7)	317.8 (6.2)	313.3 (6.4)
	p-value	< 0.001	< 0.001	0.001

Values are mean (standard error).

FBG, fasting blood glucose; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; PTH, parathyroid hormone.

¹Adjusted for sex, age and body mass index.

²Adjusted for Model 1 plus current smoking, current drinking, exercise, family history of diabetes, diabetes duration, vitamin D supplements, SBP, DBP, TC, TG and HDL-C.

³Adjusted for Model 2 plus PTH.

충분군 7.1 ± 0.6%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). Fructosamine은 결핍군 370.2 ± 48.3 μmol/L, 불충분군 350.0 ± 61.8 μmol/L, 충분군 302.6 ± 35.5 μmol/L로 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p = 0.020$), PTH는 결핍군 77.2 ± 26.4 pg/mL, 불충분군 68.4 ± 23.0 pg/mL, 충분군 50.3 ± 14.1 pg/mL로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$).

Vitamin D 수준에 따른 FBG, HbA_{1c}, fructosamine 관련성

Vitamin D 수준에 따른 FBG, HbA_{1c}, fructosamine의 공분산분석 결과는 Table 3과 같다. 성별, 연령, BMI, 현재흡연, 현재음주, 운동, SBP, DBP, TC, TG, HDL-C, 당노가족력, 당노기간, vitamin D 보충제 복용 여부를 보정한 경우(Model 2), vitamin D 수준이 높을수록 HbA_{1c} 값은 통계적으로 유의하게 낮았다(결핍군: 7.8 [0.2]%, 불충분군: 7.5 [0.1]%, 적당군: 7.26 [0.1]%, $p = 0.011$). 추가적으로 PTH를 보정한 경우에도(Model 3) 동일하게 vitamin D 수준이 높을수록 HbA_{1c} 값은 낮았다(결핍군: 7.8 [0.2]%, 불충분군: 7.5 [0.1]%, 충분군: 7.2 [0.1]%, $p = 0.015$). 또한 fructosamine도 관련변수와 PTH를 추가 보정한 경우(Model 3), vitamin D 수준이 높을수록 fructosamine 값도 통계적으로 유의하게 낮았다(결핍군: 357.1 [13.1] μmol/L, 불충분군: 344.5 [4.9] μmol/L, 충분군: 313.3 [6.4] μmol/L, $p = 0.001$). 하지만, vitamin D와 FBG 사이에는 유의한 관련성이 보이지 않았다.

고찰 및 결론

본 연구는 광주광역시에 소재한 일 종합병원에 내원하여 제2형 당뇨병으로 치료받고 있는 환자 227명을 대상으로 vitamin D와 혈당조절지표들과의 관련성을 조사하였다. 본 연구결과 vitamin D 수준이 높을수록 HbA_{1c}와 fructosamine 평균 값은 각각 통계적으로 유의하게 낮았으나 FBG는 유의한 관련성을 보이지 않았다. 이러한 vitamin D와 HbA_{1c} 및 fructosamine과의 관련성은 PTH를 포함한 여러 변수를 보정한 후에도 동일하게 유지되었다.

Vitamin D와 골질환의 관련성이 밝혀진 이후[9], 각종 만성질환에서도 vitamin D가 불충분할 경우 질환의 발생위험이 증가한다고 보고되

었다[10,11]. 특히 당뇨발생에서도 vitamin D 부족은 주요한 위험인자로 알려졌다[16,17]. 성인 1,080명의 vitamin D 수준에 따른 당뇨병 발생률을 5년간 추적한 전향적 연구결과[16], vitamin D 수준이 <10 ng/mL 인 경우 ≥ 20 ng/mL인 경우에 비해 당뇨병 발생의 비차비가 3.23 (95% CI, 1.66-6.30)배 높았다. Song et al. [18]은 vitamin D와 당뇨병 발생에 대한 21개 전향적 연구들을 메타 분석한 결과, vitamin D 농도가 4 ng/mL 증가함에 따라 당뇨병의 발병 위험도가 4% 감소하였다. 이렇게 vitamin D와 당뇨병 발생 사이의 관련성이 분명한 것과는 달리 당뇨병 환자에서 vitamin D와 혈당조절지표 사이의 관련성은 아직 명확하지 않다. 어떤 연구에서는 vitamin D와 혈당조절지표가 비례관계를 보였던 반면[19], 다른 연구에서는 둘 사이에 아무런 관련성이 없었고[14], 또 다른 연구에서는 오히려 반비례 관계를 보였다[12,13]. 이러한 결과는 연구대상의 인종과 연령 분포, 연구대상에서 당뇨병 환자 포함 비율 등에 따라 다르고, 특히 vitamin D와 비교한 혈당조절지표 종류에 따라 각각 다르게 보이는 것으로 사료된다.

당뇨병 환자에서 vitamin D가 혈당조절에 어떤 역할을 하는지를 몇 가지 설명 가능한 기전이 있다. 첫째, vitamin D는 췌장 베타세포에 존재하는 vitamin D 수용체(vitamin D receptor, VDR)에 작용하여 직접 VDR의 발현 및 성장을 촉진시켜 인슐린 양을 증가시키고, 인슐린 전구체에서 인슐린으로 전환을 촉진시킴으로써 혈당조절을 향상시킨다[20]. 둘째, 췌장 베타세포에서 인슐린을 분비할 때 필수적인 세포내 칼슘의 조절인자로 vitamin D가 작용한다. 즉, 1,25(OH)₂D는 부갑상샘의 VDR에 작용하여 PTH 유전자의 전사(transcription)에 영향을 주어 PTH를 조절함으로써[21] 칼슘대사에 관여하고 결국 인슐린 분비와 저항성에 직접적인 영향을 줄 수 있다[22,23]. 셋째, 인슐린 저항성과 췌장 베타세포 손실에 염증인자들이 관여하는데, 특히 tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin-6 (IL-6) 같은 염증성 사이토카인(cytokine)이 인슐린 신호전달을 직접적으로 방해함으로써 인슐린 저항성이 증가한다[24]. 이러한 사이토카인들의 생산을 하향조정하는 데 vitamin D가 작용한다[25].

본 연구에서 HbA_{1c}, fructosamine과 다르게 FBG는 vitamin D와 유의한 관련성을 보이지 않았다. 668명의 덴마크 당뇨병 노인환자들을 대상으로 조사한 결과[26], vitamin D는 HbA_{1c}와 유의한 관련성이 있었지만, FBG와는 관련성이 없었다. 또한 1,175명의 국내 당뇨 환자들을 대상으로 vitamin D와 HbA_{1c}, FBG를 비교한 연구에서[13], vitamin D 수준이 증가함에 따라 HbA_{1c} 평균값은 감소하였지만, FBG 평균값은 vitamin D 수준의 증가와 유의한 관련성이 없어 본 연구와 동일한 결과를 보였다. 이렇게 HbA_{1c}, fructosamine과는 다르게 FBG가 vitamin D와 관련성이 보이지 않는 이유는 HbA_{1c}와 fructosamine은 각각 2-3개월간과 2-3주간의 혈당의 변화를 반영하므로[4,5] 이 기간 동안의 혈당

변화와 vitamin D는 서로 관련성을 보일 수 있으나, 한순간의 혈당을 나타내는 FBG는 vitamin D와는 관련성을 갖기 어려울 것으로 사료된다.

본 연구에서 vitamin D 수준이 높을수록 fructosamine은 통계적으로 유의하게 낮았다. Fructosamine은 당뇨병 환자에서 2-3주간의 혈당의 변화를 반영하는 중기 혈당조절지표로서, HbA_{1c}의 신뢰도가 낮아질 경우에 특별히 유용한 지표이다[6]. 하지만, vitamin D와 fructosamine의 관련성에 대한 연구는 많이 수행되지 않았다. Madar et al. [27]의 연구에서는 vitamin D 투여군과 위약 대조 시험을 16주간 진행한 결과, vitamin D 투여군의 투여 전 fructosamine의 농도는 251 μ g/mL에서 16주 후 249.5 μ g/mL로 fructosamine은 통계적으로 유의하게 변화되지 않았으며, 위약 대조군에서도 투여 전 245 μ g/mL에서 16주 후 242.8 μ g/mL로 차이가 없었다. 하지만, Rahman et al. [28]이 당뇨병성 족부궤양 환자를 대상으로 vitamin D 투여군과 위약 투여군을 4주간 치료한 연구에서, vitamin D 투여군은 치료 전 fructosamine이 666.5 $\pm$ 114.3 μ g/mL에서 4주 후 401.2 $\pm$ 68.2 μ g/mL로 39% 감소하였고, 위약 투여군은 치료 전 fructosamine이 544.13 $\pm$ 82.7 μ g/mL에서 4주 후 610.91 $\pm$ 130.6 μ g/mL로 12% 증가하여 vitamin D와 fructosamine은 서로 관련성이 있음을 보고하였다.

본 연구에서 vitamin D 수준이 높을수록 fructosamine과 HbA_{1c}은 통계적으로 유의하게 낮았고, 이러한 관련성은 vitamin D의 주요 조절인자인 PTH를 보정한 이후에도 동일하게 유지되었다. PTH를 보정하여 vitamin D와 fructosamine과 관련성을 본 연구는 찾을 수 없었으며, HbA_{1c}의 관련성을 본 연구도 많지 않았다. 2001-2006 미국 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 자료를 이용한 연구에서[12], PTH를 보정한 후에도 vitamin D 수준이 높은 군은 HbA_{1c} 값이 통계적으로 유의하게 낮았다. 또한 국내연구에서도 25(OH)D를 사분위수로 나누어 25(OH)D 수준에 따라 HbA_{1c} 평균값을 비교하였는데[13], 25(OH)D 사분위 수가 증가할수록 HbA_{1c} 평균값은 유의하게 감소하였으며, 이러한 관계는 PTH를 보정한 이후에도 동일하여 본 연구의 결과와 비슷하였다. 지금까지 vitamin D 관련 연구들은 주로 vitamin D 감소에 따른 이차적인 PTH의 증가라는 PTH와 연관된 경로(PTH-dependent pathway)로 vitamin D의 역할을 설명하였다. 즉, 세포내 칼슘 수준이 변화하면 1,25(OH)₂D₃는 PTH를 포함한 경로를 통해 칼슘 항상성을 조정하여 인슐린 합성과 분비를 조절하고[22,23], 췌장 베타세포에서 VDR을 활성화시키고 이는 결국 혈당에 영향을 미친다[29]. 하지만 vitamin D₃가 사이토크롬(cytochrome) P450_{11A} (CYP11A)에 의해 1,25(OH)₂D₃뿐만 아니라 20(OH)D₃, 22(OH)D₃, 20,22(OH)₂D₃, 20,23(OH)₂D₃ 같은 새로운 대사물질로 변형되고[30], 특히 주요 대사물질인 20(OH)D₃는 체내 칼슘과는 무관하게 작용(noncalcemic)하므로[31] 이는 PTH와 독립적(PTH-independent

pathway)으로 작용하여 혈당에 영향을 줄 수 있기에[32], 본 연구 결과처럼 PTH 보정 후에도 vitamin D와 HbA_{1c} 사이의 관련성이 지속되는 이유일 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 단면연구의 특성상 vitamin D와 HbA_{1c}, fructosamine 관련성의 선후관계를 확정할 수 없다. 둘째, 식사요인이나 자외선 노출시간 등 vitamin D에 영향을 줄 수 있는 관련요인들을 조사하지 못하였다. 셋째, 당뇨병 환자에서 HbA_{1c}와 fructosamine 값에 영향을 끼칠 수 있는 관련 혈액질환, 신장 및 간질환을 조사하지 못하였다. 이러한 제한점에도 이 연구는 혈당조절지표에 HbA_{1c}와 FBG뿐만 아니라 중기 혈당조절지표인 fructosamine을 포함하고 vitamin D의 주요 조절인자인 PTH까지 보정하여 vitamin D와 혈당조절지표들의 관련성을 파악한 점에서 의미가 있다.

결론적으로 vitamin D 수준이 높을수록 HbA_{1c}와 fructosamine 평균 값은 각각 통계적으로 유의하게 낮았으나 FBG는 유의한 관련성을 보이지 않았다. 향후 당뇨 환자들을 대상으로 혈당조절지표와 vitamin D와의 인과관계를 명확하게 밝힐 수 있는 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

ORCID

So-Yeon Ryu <https://orcid.org/0000-0001-5006-1192>

Jong Park <https://orcid.org/0000-0003-3353-3543>

Seong-Woo Choi <https://orcid.org/0000-0002-6150-3934>

REFERENCES

- Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-S61.
- Diabetes fact sheet in Korea 2018. Available at www.diabetes.or.kr/pro/news/ [accessed on November 1, 2018].
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
- Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2001;47(7):1157-1165.
- Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 1983;127(1):87-95.
- Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2002;137(4):263-272.
- Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88(2):296-307.
- Inouye K, Sakaki T. Enzymatic studies on the key enzymes of vitamin D metabolism; 1 alpha-hydroxylase (CYP27B1) and 24-hydroxylase (CYP24). *Biotechnol Annu Rev* 2001;7:179-194.
- Christodoulou S, Goula T, Ververidis A, Drosos G. Vitamin D and bone disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:396541.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;12(10):976-989.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-373.
- Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2010;33(6):1236-1238.
- Choi SW, Kweon SS, Lee YH, Ryu SY, Choi JS, Rhee JA, et al. 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels are independently associated with the hemoglobin A1c level of Korean type 2 diabetic patients: the Dong-Gu study. *PLoS One* 2016;11(6):e0158764.
- Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(10):2238-2243.
- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50-60.
- Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):524-530.
- Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;33(9):2021-2023.
- Song Y, Wang L, Pittas AG, Gobbo LCD, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36(5):1422-1428.
- Miñambres I, Sánchez-Quesada JL, Vinagre I, Sánchez-Hernández J, Urgell E, Leiva Ad, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: rela-

- tion with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocr Res* 2015;40(3):160-165.
20. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):419-446.
21. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):619-630.
22. Boland ARD, Norman AW. Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent transcalcitachia (the rapid stimulation of duodenal Ca²⁺ transport). *Endocrinology* 1990;127(5):2475-2480.
23. d'Emden MC, Dunlop M, Larkins RG, Wark JD. The in vitro effect of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ on insulin production by neonatal rat islets. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164(1):413-418.
24. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes?. *Diabetologia* 2005;48(6):1038-1050.
25. Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53(1):599-602.
26. Dalgard C, Petersen MS, Weihe P, Grandjean P. Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in Septuagenarians. *Diabetes Care* 2011;34(6):1284-1288.
27. Madar AA, Knutsen KV, Stene LC, Brekke M, Meyer HE, Lagerlov P. Effect of vitamin D₃ supplementation on glycated hemoglobin (HbA_{1c}), fructosamine, serum lipids, and body mass index: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial among healthy immigrants living in Norway. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014;2(1):e000026.
28. Rahman NMA, Al-Shamma K, Al-Ahmady SK. Study the effect of Zinc/or Vit.D₃ on percentage of healing of diabetic foot ulcer in Iraqi patients. *Int J Adv Pharm Bio Chem* 2013;2:600-604.
29. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47(4):383-391.
30. Slominski AT, Kim TK, Shehabi HZ, Semak I, Tang EKY, Nguyen MN, et al. In vivo evidence for a novel pathway of vitamin D₃ metabolism initiated by P450_{scc} and modified by CYP27B1. *FASEB J* 2012;26(9):3901-3915.
31. Slominski AT, Kim TK, Li W, Postlethwaite A, Tieu EW, Tang EKY, et al. Detection of novel CYP11A1-derived secosteroids in the human epidermis and serum and pig adrenal gland. *Sci Rep* 2015;5:14875.
32. Zbytek B, Janjetovic Z, Tuckey RC, Zmijewski MA, Sweatman TW, Jones E, et al. 20-Hydroxyvitamin D₃, a product of vitamin D₃ hydroxylation by cytochrome P450_{scc}, stimulates keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2008;128(9):2271-2280.