



세미나 | 제2 세미나실

## 비타민D와 심혈관질환

오 승 원

서울대학교병원 강남센터 가정의학과

비타민D가 심혈관질환의 발생에 영향을 미치는 기전으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAS system)와의 관련성이 주목을 받고 있다. 비타민D는 레닌 촉진 유전자를 억제하여 레닌 생성을 낮추고, 세포 내 칼슘 농도를 증가시킴으로써 레닌 활성도를 낮추어 혈압 상승을 억제한다.<sup>1)</sup> 비타민D 결핍은 RAS system을 활성화시켜 고혈압, 동맥경화증, 심부전, 당뇨병 발생 위험을 높이는 것으로 여겨지고 있다. 또한 비타민D는 T도움세포를 조절하여 염증과 죽상경화의 진행, 혈전생성을 억제하고 혈관 석회화를 억제함으로써 관상동맥질환이나 말초혈관질환의 발생과 진행을 억제할 것으로 생각하고 있다.<sup>2,3)</sup> 심장에서는 비타민D가 세포주기를 억제함으로써 심장근육모세포의 증식을 억제하고 심장근육세포의 생성을 촉진하는 반면 고사되지 않도록 하며, 심근섬유화가 일어나는 기전을 억제하여 심장의 구조나 수축력을 향상시키는 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup>

이러한 관련성은 관찰 연구를 통해서도 확인할 수 있다. NHANS III 자료를 분석한 결과 혈압과 혈청 25(OH)D 농도는 유의한 역상관관계를 보였고,<sup>5)</sup> 613명의 Health Professionals' Follow-up Study 코호트와 1198명의 Nurses' Health Study 코호트를 대상으로 한 연구에서는 25(OH)D 농도가 30ng/mL인 군에 비해 15 ng/mL 미만인 군에서 4~8년 후 고혈압의 발생위험이 3.2배 증가한 것으로 나타났다.<sup>6)</sup> Framingham offspring study에서는 1,739명의 환자를 대상으로 5.4년간 추적 관찰한 결과 25(OH)D 농도가 15 ng/mL 미만인 경우 심혈관질환 위험이 62% 증가했으며 특히 고혈압이 있는 환자에서 유의한 결과를 보였다.<sup>7)</sup>

Health Professionals Follow-up Study<sup>8)</sup>에서는 40~70세 남성 18,255명을 10년 추적 관찰한 결과, 25(OH)D 농도가 30 ng/mL 이상이었던 군에 비해 15 ng/mL 이하이었던 군에서 심근경색증의 위험이 2배 높았다. 관상동맥혈관조영술을 위해 의뢰되었던 백인 3,299명을 대상으로 한 연구<sup>9)</sup>에서는 25(OH)D 농도가 좌심실기능부전과 음의 상관관계를 보였고, 이들을 7.7년간 추적 관찰한 결과 25(OH)D 농도가 30 ng/mL 이상이었던 사람에 비해 10ng/mL 미만이었던 사람은 심부전에 의한 사망과 심장돌연사의 위험이 각각 2.8배, 5배 높았다. 하지만 신체활동이 부족하거나 질병이 있어 거동이 불편한 사람들은 대체로 햇빛을 받을 기회가 적고 이로 인해 25(OH)D의 농도가 낮을 수 있기 때문에 관찰 연구에서 25(OH)D의 농도가 심혈관질환 위험에 영향을 미치는 것은 원인이라기보다는 교란 요인일 가능성을 배제할 수 없다.

무작위 대조 비교 연구의 경우 비타민D의 심혈관질환 위험 감소효과가 관찰연구에서의 결과만큼 뚜렷하지 않았다. 283명의 흑인을 대상으로 한 무작위 대조 연구에서 위약군에 비해 비타민D3 투여군의 수축기 혈압이 유의하게 낮았으며 용량이 1000IU 증가함에 따라 1.4mmHg의 추가적인 감소 효과가 있었다.<sup>10)</sup> 혈중 25(OH)D 농도가 낮은 49명의 당뇨 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서는 100,000IU의 비타민D2를 투여한 군에서 위약군에 비해 평균 수축기혈압이 14 mmHg 감소했으며 혈압과 무관하게 혈관의 endothelial cell 기능과 관련된 brachial artery의 flow mediated vasodilation(FMD)이 유의하게 개선되었다.<sup>11)</sup> 하지만 114명의 폐경 여성을 대상으로 4개월간 비타민D3 2500IU와 위약을 매일 투여하며 관찰한 연구에서는 두 군 사이에 FMD를 비롯한 기타 동맥경화 지표의 유의한 차이는 없었다.<sup>12)</sup> 비타민D 보충이 혈중 지질에 미치는 효과를 확인하기 위한 12개 임상시험 결과를 메타분석했을 때 비타민D 보충은 저밀도콜레스테롤을 3.23 mg/dL 높였으며 중성지방과 고밀도콜레스테롤에는 유의한 영향을 미치지 않았다.<sup>13)</sup> 또다른 메타분석에서는 혈압, 혈당, 혈중 지질에 미치는 유의한 영향은 없었다.<sup>14)</sup>

2010년 발표된 systematic review에서 투석 환자들을 대상으로 한 전향적 연구들의 경우 비타민D 보충이 심혈관질환 위험을 줄였지만 무작위 대조 연구들을 대상으로 한 분석에서는 유의한 차이가 없었다.<sup>15)</sup> 최근 발표된 기존의 무작위 대조 연구에 대한 메타분석 결과 비타민D 보충은 심근경색, 뇌졸중 발생과 심혈관질환으로 인한 사망에 영향을 주지 않았다.<sup>14,16)</sup> 이들 분석에 포함된 개별 연구들은 대부분 심혈관질환을 primary outcome으로 한 연구가 아니며, 이를 고려한다 해도 현재까지의 결과로는 비타민 D의 보충이 심혈관질환 예방에 도움을 준다는 근거는 미약하다고 할 수 있다.

## REFERENCE

1. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
2. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006;69:33-43.
3. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calci cation. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1509-19.
4. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1515-22.
5. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007;20:713-9.
6. 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.
7. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
8. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.



9. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-35.
10. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, Bennett GG, Chandler PD, Hollis BW, Emmons KM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Chan AT. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension*. 2013;61:779-85.
11. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008;25:320-5.
12. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 2012;7:e36617.
13. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2012;11:42.
14. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Hensrud DD, Murad MH, Montori VM. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-1942.
15. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-323.
16. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, Park BJ; Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013 Jan 18;346:f10.