

비타민 D 결핍과 인지장애

문연실* · 한설희*†

건국대학교병원*, 건국대학교
의학전문대학원 신경과학교실†

Received: August 28, 2012
Revision received: October 25, 2012
Accepted: November 18, 2012

Address for correspondence

Seol-Heui Han, M.D.
Department of Neurology, Konkuk University
School of Medicine, 120 Neungdong-ro,
Gwangjin-gu, Seoul 143-701, Korea
Tel: +82-2-2030-7561
Fax: +82-2-2030-7469
E-mail: alzdoc@kuh.ac.kr

Vitamin D Deficiency and Cognitive Dysfunction

Yeonsil Moon, M.D.*, Seol-Heui Han, M.D.*†

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center*, Konkuk University School of Medicine†, Seoul, Korea

Vitamin D is not a true vitamin but a fat-soluble steroid prohormone that has long been known for its important and diverse role in the biological system. Many studies have revealed that vitamin D deficiency is linked with an increased risk of autoimmune diseases, cardiovascular diseases, cancers, type II diabetes and infectious diseases. Vitamin D₃ is transformed to its active form, 1, 25-dihydroxyvitamin D₃, through metabolisms in the liver and kidney. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ interacts with its vitamin D receptor, and the brain is now known to have vitamin D receptors and 1 α -hydroxylase. Several lines of evidences suggest vitamin D deficiency is associated with cognitive impairment and dementia, however, its position in cognitive function is still in its infancy. Vitamin D deficiency is a reversible condition and can be easily treated with supplements. Randomized controlled trials of vitamin D supplementation in patients with neurodegenerative conditions are needed.

Key Words: Vitamin D deficiency, Cognition, Alzheimer's disease (AD)

서 론

Vitamin D는 칼슘 대사를 조절하는 중요한 호르몬 전구물질로 알려져 왔으나, 최근 뇌를 비롯한 인체 내 다양한 조직에서 Vitamin D의 대사에 필요한 수용체와 효소들의 존재가 확인되면서 Vitamin D의 생리/생물학적 작용에 대해 새로운 관심이 증가되고 있다. 특히 Vitamin D 결핍이 골다공증과 같은 근골격계 질병뿐 아니라, 당뇨병, 심혈관계 질환, 자가면역 질환, 감염 및 각종 암의 발생과도 관련되어 있다는 사실이 알려지면서[1], Vitamin D의 중요성도 점점 크게 대두되고 있다. 2005년 인간의 뇌에서도 Vitamin D 수용체(Vitamin D Receptor, VDR)와 Vitamin D를 활성형으로 전환하는데 필요한 1 α -hydroxylase가 발현되는 것이 확인되었고 이를 기점으로 Vitamin D와 인지기능과의 관련성에 대한 연구가 활성화되기 시작했다[2].

위도와 계절, 문화 등에 따라 차이가 있지만, 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 약 30-50%의 65세 이상 고령인구가 Vitamin D 결핍상태에 있는 것으로 알려져, 많은 수의 인지기능 저하 및 치매 환자들 또한 Vitamin D 부족과 관련되어 있을 것으로 추정된다[3]. 그러나 아직 인지기능과 Vitamin D 부족에 관한 연구는 시작단계에 불과하다. 이에 저자들은 Vitamin D의 공급과 대사, 진단 방법과 결핍증 및 독성에 대한 기준을 검토하고, 현재까지 이루어진 Vitamin D와 인지기능 저하 및 치매에 대한 연구들을 중심으로 고찰하여,

앞으로의 더 진전된 연구들이 추구해야 할 방향을 제시하고자 한다.

Vitamin D의 개요

공급원과 대사

Vitamin D는 지용성의 호르몬으로, D₂, D₃, D₄, D₅ 및 그 유도체로 나뉜다. Vitamin D의 공급원은 크게 햇빛을 이용한 합성과 음식과 보충제를 이용한 섭취의 2가지 방법으로 나뉜다. 약 90%의 이상의 혈청 Vitamin D는 피부를 통과하는 UVB (290-315 nm)를 이용하여 피부 내 7-dehydrocholesterol를 Vitamin D₃ (Cholecalciferol)로 전환시키면서 생성된다[4]. 그러나 햇빛을 이용한 합성은 국가별 위도, 계절, 시간대, 인종, 문화 등에 따라 차이가 많다. 우리나라가 위치하고 있는 북위 37° 정도에서는 봄, 여름, 가을 동안 일주일에 3번 이상 오전 10시부터 오후 3시 사이에 팔과 다리를 약 5-15분 정도 햇빛에 노출시키면 적절한 Vitamin D를 공급받을 수 있다. 그러나, 위도가 높은 지역이거나 피부 각질세포(Keratinocyte) 내 멜라닌소체의 크기가 크거나 숫자가 많은 흑인의 경우나 손과 발을 외부로 노출시키지 않는 문화권에 살게 되면 햇빛에 의한 Vitamin D의 공급이 불충분하게 된다. 음식의 경우, 일부 기름진 생선 및 낙농 제품에 Vita-

min D가 일부 포함되어 있지만, 충분한 양은 아니다. 따라서 겨울이나 바깥 활동을 하지 못하는 사람들에게는 보충제를 통한 Vitamin D 섭취가 필요하다. 현재 시중에 가장 많이 유통되고 있는 Vitamin D₃의 용량은 400 IU (international unit)이다. 하지만 Vitamin D₃ 400 IU (0.01 mg)를 매일 복용한다고 해도 혈중 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D₃]의 농도 증가는 약 7 nmol/L에 불과하다[5]. 최근 미국 의학회는 70세까지는 매일 Vitamin D 600 IU, 70세 이상은 800 IU를 섭취하도록 가이드라인을 수정하였다[6]. 그러나, 이는 골격계와 관련된 연구만을 바탕으로 작성한 것으로, 최근에는 비골격계의 건강과 관련하여 매일 1,000-2,000 IU의 Vitamin D를 확보하는 것이 추천된다[7,8]. 전신 일광욕을 하면 10,000 IU를 짧은 시간 내 획득할 수 있다.

햇빛을 이용한 합성이나 음식물 섭취를 통해 Vitamin D₃를 확보 하더라도 대사가 되기 전까지는 생물학적 활성이 없는 상태로, 간과 신장을 통한 체내 대사 과정을 통해서 활성화되어야만 효과를 나타낸다. Vitamin D₃는 간에서 25(OH)D₃로 대사되며, 바로 이 25(OH)D₃가 체내 Vitamin D 상태를 평가할 때 사용되는 물질이다. 25(OH)D₃는 신장에서 활성형 호르몬 형태인 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ [1, 25(OH)₂D₃]로 대사되며, 이는 혈중 부갑상선 호르몬, 칼슘, 인 및 뇌를 포함한 각 장기들에 존재하는 VDR을 통해 조절된다. 1, 25(OH)₂D₃에 의해 칼슘과 인의 흡수가 충분히 증가되면 25(OH)D₃-24-hydroxylase (CYP24) 효소가 발현되어, 25(OH)D₃와 1, 25(OH)₂D₃를 비활성화 형태인 calcitric acid로 분해하여 담즙과 소변으로 배출시킨다[9].

Vitamin D 결핍의 진단

Vitamin D 혈중농도는 혈액검사를 통해 활성화 형태인 25(OH)D₃를 측정하여 알 수 있다. 검진을 위해서는 Vitamin D 농도가 가장 낮은 3월과 가장 높은 9월, 두 차례 시행하는 것이 좋다. 혈중 25(OH)D₃를 측정하는 방법은 여러 가지가 있는데, 대표적으로 방사면역측정법(radioimmunoassay), 경쟁성단백결합분석법(competitive protein binding assay, CPBA), 효소면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 그리고 액체크로마토그래피 질량분석법(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)이 흔히 쓰인다. 각 분석법 및 실험실의 환경에 의해 혈중 25(OH)D₃ 농도가 조금씩 다르게 표현된다. 이 중에서 가장 정확하고 표준화된 기법은 LC-MS/MS법으로 알려져 있으나, 고진공, 고전압이 필요하며 구입비와 유지비가 고가인 것이 단점이다[10].

Vitamin D 결핍은 보통 혈중 25(OH)D₃ 농도 50 nmol/L 이하로 정의 하지만, 이는 골격계에 대한 연구를 바탕으로 정해진 수치이며 최근에는 75 nmol/L 이하를 Vitamin D 결핍 상태로 정의하자는 의견도 다수이다[1, 11]. 이 밖에도 혈중 25(OH)D₃ 농도 25 nmol/L-50 nmol/L 또는 64 nmol/L-75 nmol/L은 Vitamin D 부족으로 분류하고,

25 nmol/L 또는 64 nmol/L 이하만을 Vitamin D 결핍으로 정의하는 경우도 있다[12, 13]. 현재 혈중 25(OH)D₃ 농도가 75 nmol/L 이하인 인구는 1억 명이 넘는 것으로 추산된다[14]. 나라 별로 차이가 있지만, 65세 이상의 고령의 약 30-50%에서 Vitamin D 부족을 보이고 있고, 우리나라에서도 2008-2009년 시행한 국민건강영양조사에 따르면 50세 이상의 인구 중 약 52.6%에서 Vitamin D 부족을 나타내었다[3].

Vitamin D 결핍 또는 독성에 의한 증상

25(OH)D₃는 칼슘과 뼈의 대사뿐 아니라 체지방량, 혈당조절, 지질대사 및 혈압의 조절과도 관련이 있다[15]. 따라서 Vitamin D 부족이 발생하면 구루병, 골다공증과 같은 대사성 뼈 질환뿐 아니라 근골격계 통증 증후군, 유방암, 폐암, 피부암, 대장암 등 각종 암과 당뇨, 고지혈증, 심혈관계 질환과 관련있는 대사증후군, 다발성 경화증, 기분 장애 및 감염질환 등의 발생률이 높아지게 된다[16-19].

Vitamin D 독성은 매우 드물지만 매일 10,000-50,000 IU를 수년간 복용한 경우 생길 수 있으며, 대부분 고칼슘증에 의한 증상이 나타난다. 만성 Vitamin D 독성은 신장 등 내부 장기를 석회화시킨다. 그러나 대부분의 경우 Vitamin D 복용을 중지하거나 과다한 햇빛 노출을 피하면 증상이 완화된다[20].

Vitamin D와 인지기능의 저하, 치매

Vitamin D의 신경계 주요 작용

Vitamin D는 인지기능을 담당하는 뇌의 신경세포(neuron)와 신경교세포(glial cell)에 넓게 분포하고 있는 VDR와 1 α -hydroxylase에 의해 작용한다[2]. 체내에서 간과 신장을 거쳐 1, 25(OH)₂D₃로 활성화된 Vitamin D는 VDR에 결합하여 target tissue의 표현을 조절하는 역할을 한다[21]. VDR은 주로 측두엽(temporal cortex), 안와 피질(orbital cortex) 및 띠이랑(cingulate cortex) 등에 존재하며, 시상(thalamus), 측중격핵(nucleus accumbens), 분개 섬유줄(stria terminalis), 편도체(amygdaloid complex), 후각 신경계(the olfactory network) 및 척수에 존재한다[22]. Vitamin D는 신경계의 발달에서부터 중요한 영향을 미치며, 배아발생(embryogenesis) 때부터 신경 조직의 생성과 분화를 담당한다[23]. 성인의 뇌에서 Vitamin D는 신경계 호르몬의 역할을 하게 되는데, 현재까지 동물 실험을 통해 알려진 역할은 신경영양작용(neurotrophic function), 신경보호(neuroprotection) 및 신경면역조절(neuroimmunomodulation) 기능이다[24]. 먼저, 신경영양작용은 neurotrophin의 생성과 유사분열(mitosis)을 조절함으로써 이루어진다. Vitamin D가 쥐의 해마 세포에서 nerve growth factor

(NGF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin 3 (NT-3) 등의 neurotrophic agent의 생성을 증가시키는 것이 확인되었다[25]. 특히 뇌유래신경보호인자(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)는 신경세포의 유지, 성장, 생존과 밀접한 관계가 있다. 달리기 등을 포함한 신체적 운동을 하면 해마와 뇌피질의 신경세포에서 BDNF mRNA 양이 증가한다. 이렇게 증가된 BDNF mRNA에 의해 BDNF가 생산되어 기억중추인 해마 신경세포를 활성화시키고 퇴행으로부터의 보호작용을 하여 기억향상에 도움을 주게 된다. 그 외에도 Vitamin D는 acetylcholine, dopamine, serotonin 및 γ -aminobutyric acid와 같은 neurotransmitter의 생성을 조절하여 신경 세포를 보호하는 역할을 한다[26]. 두 번째로, Vitamin D의 신경보호 효과는 1) 뇌 조직 내의 칼슘농도를 감소시키고, 2) 신경세포 독성물질인 활성화 산소와 활성화 질소 농도를 조절하고, 3) 신경세포영양인자 분비에 관여하여 신경세포발생(neurogenesis)을 촉진하는 기전이 단독 혹은 복합적으로 작용하여 이루어진다. 신경 세포에 유해 자극이 가해지면 세포 내 칼슘 이동 기전에 손상을 일으켜 세포 내 칼슘 농도가 증가하게 되는데, 이는 신경 세포의 손상을 일으킨다. Vitamin D는 이러한 세포 내 칼슘 농도 증가에 대한 완충 역할을 하는 칼슘 결합 단백질의 생성을 유도하여 세포 내 칼슘 농도의 항상성을 유지하는 역할을 한다. Vitamin D는 활성화 산소, 활성화 질소, γ -glutamyl transpeptidase의 조절을 통해 해독 작용을 하는 것으로도 알려져 있다[26]. 파킨슨병의 동물 모델에서 Vitamin D에 의해 dopaminergic cell의 사멸이 억제되고[26], 당뇨쥐에서 신경계 손실이 억제되는[27] 효과가 입증되었다. 마지막으로, Vitamin D의 신경면역조절 역할은 항염증성 사이토카인(inflammatory cytokines) 분비의 촉진, 대식세포(macrophage) 생성의 증가, 및 세포 자살 신호(apoptotic signal)에 대한 감수성의 증가 등에 의해 이루어진다[21]. 그 외에도 주 조직적합 복합체 단백질(major histocompatibility complex)과 보조인자(cofactor) 4의 표현을 저해하여, 신경계의 자가면역 과정에 중요한 역할을 담당한다[26].

알츠하이머병에서 Vitamin D의 생물학적 작용

Vitamin D는 신경계를 포함한 여러 조직에 정상적으로 존재하는 칼슘 결합 단백질인 Calbindin 단백질과 노화 억제 유전자인 Klotho 단백질의 발현을 유도한다. Vitamin D가 결핍되면 이들 단백질의 발현이 저해되면서 뇌, 특히 해마의 시냅스를 감소시켜 인지기능을 저하시키는데 결정적인 역할을 한다[23]. AD에서는 VDR의 숫자가 감소되어 있음이 알려져 있고, BsmI이나 TaqI과 같은 VDR의 다형성(polymorphism)은 Vitamin D의 신경영양작용, 신경보호 및 칼슘 항상성 조절 기능을 저해하여 신경 세포의 노화에 일조하는 것으로 생각된다[28]. 실제로 VDR gene의 ligand 결합부 내 Apal 부위에서

제한부위(restriction site)가 있는 유전형(Aa genotype)을 가진 사람들은 제한부위가 없는 유전형(AA genotype)을 가진 사람에 비해 AD의 발생 위험이 2.3배 높은 것으로 밝혀졌다[28]. 또한, $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 는 AD의 특징적 병리소견인 amyloid β ($\text{A}\beta$)의 제거를 촉진하는 반면, 대식 세포의 자살을 억제하여 AD의 발병에도 영향을 주는 것으로 생각된다[29].

쥐의 피질 신경 세포를 이용한 *in vitro* 실험에서 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 장기 투여는 VDR 생성을 조절하여 glutamate에 의한 신경독성을 보호하는 효과를 나타냈다[30]. 또한, *in vivo*에서도 아연에 의한 산화 손상과 세포 자살을 막는 항산화 효과를 보여주었다[31].

Vitamin D 결핍과 인지기능 저하, 치매에 관한 임상 연구들

Vitamin D 농도와 인지기능에 관한 관심이 높아지면서, 과연 Vitamin D 결핍 환자에서 인지기능 저하 또는 치매가 더 많이 보고되는가에 대한 임상 연구들이 진행되었다. 이에 대한 자료를 PubMed, SCOPUS, KoreaMed의 검색 엔진을 통해 수집하였으며, Vitamin D, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease 등의 핵심어를 결합하여 검색하였다. 이 밖에, PubMed 상 제시된 관련 논문 목록을 참조하여 추가적으로 자료를 보충하였으며, 영어 이외의 언어로 기술된 논문은 자료에서 제외하였다. 논문 검색의 결과, 아직까지 논쟁의 소지가 있지만 최근의 연구들은 $25(\text{OH})\text{D}_3$ level의 저하가 주로 전반적인 인지기능 저하와 집행기능의 저하와 관계가 있다는 것을 시사하고 있었다[32-39] (Table 1). 특히, 기억력보다는 집행기능의 저하에 대한 보고들이 뚜렷한데, 2009년 1,080명의 노인(여성의 비율 76%)을 대상으로 한 연구를 비롯[34], 많은 연구들에서 Vitamin D 농도는 집행기능과 연관되어 있으나 기억력과는 상관이 없는 것으로 나타났다[34, 36, 38]. 집행기능은 보통 주의 변환(mental shift), 정보 갱신(information update) 및 억제(inhibition)의 세부 항목으로 나눌 수 있는데, 최근까지의 연구 결과로만 종합해 보면 Vitamin D 결핍은 주로 주의 변환 및 정보 갱신 항목과 관련되어 있는 듯 하다. 858명의 노인들을 대상으로 한 연구에서 $25(\text{OH})\text{D}_3$ level 25 nmol/L 이하의 심각한 Vitamin D 결핍 환자들은, 인지기능의 속도를 보여주는 Trail-Making test A에서와는 달리 주의 변환 능력을 알 수 있는 Trail-Making test B에서 현격히 낮은 점수를 나타내었다[39]. 387명의 55세 이상 장년층을 대상으로 한 연구에서도 $25(\text{OH})\text{D}_3$ level은 spatial working memory 능력과 역상관성을 보여주었다[38]. 그러나 148명의 노인을 대상으로 Vitamin D level과 인지기능을 조사한 연구에서, vitamin D 결핍은 억제 능력을 평가할 수 있는 Stroop test 점수와 유의한 상관성을 보여주지 않았다[40]. 이들 연구들은 Vitamin D 결핍이 인지기능 일부의 저하와 관련이 있다는 것을 확인해주었으나, 이를 확실히 하기에는 아직 의문점들이 몇 가지 남아있다. 첫

Table 1. Major studies of the association between Vitamin D and cognitive decline or dementia

| Study | Participants | Classification of serum 25(OH)D ₃ | Vitamin D assessment | Cognitive assessment | Results |
|-----------------------------|---|---|--|---|--|
| McGrath, NHANESIII (2007) | 1,676 young group (12-17 years), 4,747 adult group (20-60 years), 4,809 elderly group (60-90 years) | Quintiles | Radioimmunoassay (DiaSorin, USA) | Block design, digit span, DSST, serial digit learning, Verbal learning test | In the elderly group, there was a significant difference between 25(OH)D ₃ quintiles performance on a learning and memory task. |
| Oudshoorn (2008) | 225 outpatient clinic AD patients | | Radioimmunoassay (DiaSorin, USA) | MMSE | An association was found between MMSE scores and serum 25(OH)D ₃ levels. |
| Buell (2009) | 377 black and 703 non-black (65-99 years) who receiving home health services | Deficient < 10 ng/mL, Insufficient: 10-20 ng/mL, Sufficient > 20 ng/mL | Radioimmunoassay (DiaSorin, USA) | MMSE, TMT A/B, DSST, auditory and visual retention, matrix reasoning, block design, digit span, COWAT | 25(OH)D ₃ > 20 ng/mL were associated with better performance on executive function (DSST, TMT A/B, matrix reasoning), but not with the memory. |
| Lee, EMAS (2009) | 3,369 men (40-79 years) | Suboptimum: 50-75 nmol/L, Insufficient: 25-49 nmol/L, Deficient < 25 nmol/L | Radioimmunoassay (DiaSorin, USA) | ROCF test, CTRM test, DSST | 25(OH)D ₃ levels were associated with only score on the DSST. |
| Llewellyn, HSE (2009) | 1,766 adults (65 years and older) | Quartiles | | Abbreviated Mental Test | Odds ratios for cognitive impairment in the 1st, 2nd, 3rd quartiles of serum 25(OH)D ₃ compared with the 4th were 2.3, 1.4, and 1.1. |
| Annweiler, EPIDOS (2010) | 752 women (75 years and older) | Deficient < 10 ng/mL, Non-deficient > 10 ng/mL | Radioimmunoassay (Incstar Corp.) | SPMSQ score 8 | Women with 25(OH)D ₃ deficiency had lower mean SPMSQ score and more often had an SPMSQ score 8. |
| Seamans, ZENITH (2010) | 387 elderly (55-87 years) | Marginal deficient < 30 nmol/L, Inadequacy < 50 nmol/L, Suboptimal < 80 nmol/L | Enzyme-linked immunosorbent assay (ImmunoDiagnostic Systems, Ltd., UK) | CANTAB | 25(OH)D ₃ was significantly and inversely correlated with the spatial working memory (SWM) test parameter, SWM between errors 8, SWM strategy and SWM total errors. |
| Llewellyn, InCHIANTI (2010) | 858 adults (65 years or older) | Severely deficient < 25 nmol/L, Deficient: 25-50 nmol/L, Insufficient: 50-75 nmol/L, Sufficient ≥ 75 nmol/L | Radioimmunoassay (DiaSorin, USA) | MMSE, TMT A/B | Patients with severely deficient 25(OH)D ₃ had lower MMSE (1.6) and TMT B score (1.31) than those with sufficient 25(OH)D ₃ . No significant association was observed for TMT A. |

NHANESIII, the third National Health and Nutrition Examination Survey; EMAS, European Male Ageing Study; EPIDOS, Epidémiologie de l'Oste'oporose; ZENITH, Zinc Effects in Nutrient/Nutrient Interactions and Trends in Health and Ageing; HSE, Health Survey for England 2000; InCHIANTI, Invecchiare in Chianti study; TMT A/B, Trail-Making Tests A and B; DSST, Digit Symbol Substitution Test; COWAT, Controlled oral word association test; CTRM, Camden Topographical Recognition Memory; SPMSQ, Short Portable Mental State Questionnaire; CANTAB, Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery.

째, 분자학적 실험에서는 Vitamin D가 기억과 관련된 부위에서 신경보호 인자의 생성 및 Aβ 제거를 촉진하는 역할을 하는 것으로 밝혀졌으나, 실제 임상 연구에서는 기억력과의 역상관성은 현저하지 않고 전두엽 집행기능 저하와 비교적 상관성을 보이는 점이다. 이는 Vitamin D가 다른 방식으로 신경보호 인자의 생성 및 Aβ 제거 기능 이외의 다른 방식으로 인지기능에 영향을 주며, 다른 동반 인자들에 의해서 그 역할이 축소되거나 확대될 수 있다는 사실을 알려준다. 다음으로 모든 임상 연구에서 Vitamin D 결핍이 인지기능과 역상관성이 있다는 사실을 보여주지는 못하였다는 점이다. 1,604명의 건강한 남성을 대상으로 시행한 연구에서 25(OH)D₃ level은 전반적 인지기능 저하와 집행기능의 저하와 관계가 없다고 보고하였다[41]. 이 연구에서는 지금까지 알려진 25(OH)D₃ level과 인지기능과의 관계들은 나이, 나라별 위도, 혈액 채취의 시기를 포함한 여러 변수들을 고려한다면, 그 경향성이 많이 줄어들 가능성이 있다고 서술하였다. Vitamin D 결핍과 인지기능에 대한 정확한 대규모의 메타분

석이 용이하지 않은 이유도, 연구를 시행한 나라의 위도, 인종의 구성, 사회경제적 위치 등 Vitamin D에 영향을 끼치지만 쉽게 통제할 수 없는 여러 변수들에 의한 제약 때문이다. 실제로, 이탈리아와 미국에서 각각 6년, 4.6년에 걸쳐 시행한 2개의 추적 연구 결과를 비교해보면, 이탈리아에서의 연구가 심한 25(OH)D₃ 결핍(<25 nmol/L)은 정상 25(OH)D₃ level (≥75 nmol/L)에 비해 인지기능 저하의 위험이 1.6배(95% CI 1.2, 2.0) 높다고 보고하였으나, 미국의 연구에서는 하위 25%ile 25(OH)D₃ level 그룹(≤49.7 nmol/L)은 상위 25%ile 25(OH)D₃ level 그룹(≥74.4 nmol/L)에 비해 인지기능 저하의 위험이 약 1.4배(95% CI 0.9, 2.2) 정도의 경향성이 있다고 다르게 보고하였다.

마지막으로, 상기 연구들이 대부분 단면연구이며 인지기능이 정상인 노인들을 대상으로 한 연구이므로, 기억력 저하가 뚜렷이 나타나지 않을 가능성이 있다. 인지기능이 정상인 노인을 대상으로 한 연구와는 달리, 외래에 다니는 AD 환자를 대상으로 한 2008년 연구에서는 Vitamin D 농도가 MMSE 점수와 유의한 관련성을 보였

다[33].

최근 Vitamin D 농도와 인지기능에 관하여 4-5년에 걸친 추적연구 결과들이 발표되고 있다. 기존의 단면연구들이 Vitamin D 결핍과 인지기능 저하의 인과관계를 입증할 수 없었던 반면, 최근 일련의 연구 결과들은 Vitamin D 결핍이 인지기능 저하의 위험도를 높인다는 사실을 시사하고 있다. 2012년 6,257명의 건강한 백인 여성을 대상으로 한 추적연구에서 25(OH)D₃ level 25 nmol/L 이하의 Vitamin D 결핍환자는 4년 후 전반적인 인지기능의 저하의 위험이 약 1.58배 높아진다는 사실을 보고하였다(95% CI 1.12-2.22) [42]. 1,639명의 노인을 대상으로 한 ESTHER 연구에서도 낮은 Vitamin D 농도가 5년 후 저하된 인지기능과 관련이 있다고 발표하였으나, 이는 객관적인 기준선 인지기능 검사가 되어있지 않았다는 한계점이 있다. 이 외에도 Vitamin D 결핍과 AD의 발병 위험도에 대한 추적연구가 진행되었다. 498명의 여성 노인을 대상으로 한 EPIDOS 연구에서는 Vitamin D의 생성이 가장 높았던 상위 20%의 참여자들은 7년 후 AD의 발병률이 0.23배로 낮다는 결과를 보고하였다(95% CI 0.08-0.67)[43]. 인지기능의 변화를 주요 목표로(primary outcome) 한 중재연구들은 좋은 결과를 보고한 적이 있지만, 160 IU/일-520 IU/일의 매우 적은 용량을 투여하였으며 검사방법이나 환자군 선정 등에서 미흡한 점이 많은 연구였다[44]. 비록 인지기능이 주요 목표가 아니었지만, 비교적 잘 디자인된 중재연구들이 발표된 적이 있다. 139명의 Vitamin D 결핍 노인들을 대상으로 600,000 IU/일의 Vitamin D₂ (ergocalciferol)을 주사한 결과, 선택 반응시간이 Vitamin D 치료군에서 대조군에 비해 약 0.5초 빨라지는 것을 확인할 수 있었다[45]. 그러나, 25(OH)D₃ level 25 nmol/L 이하의 Vitamin D 결핍환자 25명을 대상으로 경구 Vitamin D₂ 50,000 IU를 일주일에 3번씩 5주간 투여한 중재연구에서는 Vitamin D level이 치료군에서 현저한 상승을 보였음에도 불구하고, 시계그리기 검사(clock-drawing test) 및 언어 유창성(verbal fluency) 검사에서 유의한 점수변화를 보여주지는 못하였다[46].

Vitamin D가 신경계 및 인지기능에 작용하는 방식을 알 수 있는 방법으로는 영상 연구가 있지만, 이에 대해서는 거의 이루어진 바 없다. 2010년 318명의 노인을 대상으로 시행한 연구에서 Vitamin D 농도는 해마의 용적과 관계가 없는 것으로 나타났다. 다만, 허혈성 뇌경색(16.1% vs. 6.9%, $p < 0.01$), 백질변성(백질변성부피 4.9 mL vs. 2.9 mL, $p = 0.004$; 백질변성등급 3.2 vs. 2.2, $p = 0.02$)은 Vitamin D level과 유의한 역상관성을 보였다[13]. 이는 Vitamin D 결핍 환자들의 인지 기능 저하 영역이 해마와 관련된 기억력보다는 주로 전두엽과 관련된 집행기능 영역이었다는 보고들에 비추어 볼 때, 설득력이 더해진다. 그러나 전두엽 피질 위축이나 피질하 부위, 백질의 파괴 또는 혈류저하 등의 국소적 이상을 보고한 연구가 진행되어 있지 않으므로, 이에 대한 추가적인 영상 연구가 필요하다.

고 찰

Vitamin D는 인체에서 호르몬 전구물질로 작용하는 물질로 뼈의 성장과 유지, 무기질 항상성을 유지하는데 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있지만, 최근 근골격계뿐 아니라, 당뇨병, 심혈관계 질환, 자가면역 질환, 감염 및 각종 암의 발생과도 관련되어 있다고 여겨진다. 우리 나라도 Vitamin D 결핍 환자가 많은 나라 중 하나로 알려져 있으며, 제4차 국민건강영양조사에 따르면 25(OH)D₃ 30 ng/mL 기준으로 86.8%의 남성, 93.3%의 여성이 Vitamin D 부족에 해당하였다[3]. 전세계적으로 노인인구의 약 30-40% 이상이 Vitamin D 부족을 경험하고 있는 것으로 추정되며, 이들 중 상당수가 인지기능의 저하와 관련되어 있을 것으로 생각된다. 현재까지의 연구를 통해 알 수 있는 사실은 다음과 같다. 첫째, Vitamin D 결핍은 분자생물학적 관점에서 기억력을 포함하여 인지기능 전반에 걸쳐 신경보호작용을 감퇴시키고 불필요한 단백질을 제거시키는 능력을 저하시키는 것으로 알려져 있다. 둘째, 임상연구 결과, 25(OH)D₃ level이 인지기능 저하 및 치매 발생과 밀접한 관계를 가지고 있다는 것이 밝혀졌다. 셋째, 신경심리검사에서는 Vitamin D 결핍과 관련된 전반적인 인지기능과 집행기능의 저하가 관찰되고 있으나, 이를 뒷받침하는 영상연구는 거의 없다. 다만, Vitamin D 결핍이 소혈관질환과 연관되어 있을 것임을 시사하는 연구 결과가 있다[14].

아직 Vitamin D 결핍과 인지기능에 대한 연구는 시작 단계에 불과하다. 분자생물학적 연구는 동물 및 *in vitro* 실험에만 치우쳐 있어서 인간의 인지기능에 대한 임상 자료가 절대적으로 부족하다. 또한 Vitamin D 결핍과 인지기능 및 치매에 관한 임상연구 대부분이 단면연구 또는 중재연구로 이루어져 있으므로, Vitamin D 결핍이 인지기능을 일으키는 것인지 아니면 그 반대의 순서인지 인과관계가 뚜렷이 정립되지 않은 상태이다. 비교적 잘 디자인된 중재연구 2가지를 앞서 소개하였으나, 두 연구 모두 Vitamin D₂를 치료약으로 사용한 연구이다. Vitamin D₂는 비활성형 Vitamin D로 결합단백질에 대한 친화력이 떨어져 혈액에서 제거되는 속도가 빨라 Vitamin D₃에 비해 2-3배 정도 효과가 감소하는 것으로 알려져 있어 현재 시판되는 대부분의 Vitamin 보충제는 Vitamin D₃를 원료로 하고 있다. 또한, 두 연구가 각기 다른 측정법을 사용하였고(효소면역분석법 vs. 액체크로마토그래피 질량분석법), 상반된 결과를 도출하였으므로 추가적인 중재연구가 필요하다. 현재 AD 환자를 대상으로, memantine과 Vitamin D를 이용하여 전반적인 인지기능 변화(ADAS-cog)를 주요 목표로 한 대규모 중재연구가 진행되고 있다(ClinicalTrials.gov NCT01409694). 최근 이 연구의 Pilot study 결과가 발표되었는데, 6개월간 memantine과 Vitamin D 보충제를 함께 복용한 군에서 memantine이나 vitamin D 보충제 한 가지만 복용한 군에 비해 MMSE 점수가 의미있게 상승하였다[47]. 이는 Vitamin D 보충제에

의한 인지기능의 동반상승 효과를 기대해 볼 수 있는 긍정적인 결과로, 추후 확장된 연구 결과를 기다리고 있다.

향후 인지기능의 저하와 치매의 발병에 대한 대규모의 임상연구 및 메타분석을 위해서는 해결해야 할 과제들이 있다. 우선 측정법을 표준화하고, Vitamin D 결핍에 대한 기준을 정립하는 것이 중요하다. 특히 뇌를 비롯한 비-근골격계에 작용하는 Vitamin D의 적정 농도를 조사하여, 이들 장기에 대한 결핍의 기준을 따로 제시하는 것이 필요하다. 또, 치료를 위한 적정 Vitamin D₃ 양을 찾아내어 보충제를 이용한 치료가 과연 인지기능의 호전을 가져다 줄 것인가에 대한 대규모 RCT가 필요하다. 마지막으로, 이들 연구는 각 나라의 위도 및 문화 습관 등을 고려하여야 하며, Vitamin D 생성에 특히 취약한 것으로 알려진 침상 생활 노인들이나 비만 환자들에 대한 세부연구도 같이 진행되어야 할 것이다. Vitamin D 결핍은 인지기능의 저하와 치매의 발병에 특별한 역할을 하고 있는 것으로 추정된다. 아직 이에 대한 충분한 연구가 진행되어 있지는 않지만, Vitamin D 결핍은 치료가 가능하고 큰 부작용 없이 쉽게 보충이 가능하다는 점에서, 반드시 살펴보아야 할 주요 요소 중의 하나이다. 따라서 Vitamin D 결핍과 관련성이 높은 신경퇴행질환 환자를 대상으로 한 잘 설계된 장기 종단연구가 이루어져야 하겠다.

참고문헌

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
- Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, et al. Vitamin D insufficiency in Korea—a greater threat to younger generation: the Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 643-51.
- Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009; 161: 732-6.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D: report brief. Washington, DC: National Academy of Sciences, 2010.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
- Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 7-14.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S-96S.
- Lai JK, Lucas RM, Clements MS, Harrison SL, Banks E. Assessing vitamin D status: pitfalls for the unwary. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1062-71.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709-15.
- Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with parkinson disease and alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1348-52.
- Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. 25-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74: 18-26.
- Holick MF. Vitamin D: Evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 4-18.
- Kim YJ, Moon MS, Yang YJ, Kwon O. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women. *Korean J Nutr* 2012; 45: 20-9.
- Gouveri E, Papanas N, Hatzitolios AI, Maltezos E. Hypovitaminosis D and peripheral arterial disease: emerging link beyond cardiovascular risk factors. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 674-81.
- Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 246-51.
- Raftery T, O'Morain C, O'Sullivan M. Vitamin D: New roles and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab* 2012 Apr. 10. [Epub ahead of print].
- Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr* 2012; 142: 1102-8.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6-18.
- Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 12-9.
- Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999; 16: 135-45.
- Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Chauvire V, Le Gall D, Inzitari M, et

- al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 139-50.
24. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Forstl H. Vitamin d deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 297-305.
25. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343: 139-43.
26. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 100-5.
27. Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson DR. A vitamin D(3) derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1999; 42: 1308-13.
28. Gezen-Ak D, Dursun E, Ertan T, Hanagasi H, Gurvit H, Emre M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 275-82.
29. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2009; 17: 703-17.
30. Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, et al. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res* 2006; 83: 1179-89.
31. Lin AM, Chen KB, Chao PL. Antioxidative effect of vitamin D3 on zinc-induced oxidative stress in CNS. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1053: 319-29.
32. McGrath J, Scragg R, Chant D, Eyles D, Burne T, Obradovic D. No association between serum 25-hydroxyvitamin D3 level and performance on psychometric tests in NHANES III. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 49-54.
33. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 539-43.
34. Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 888-95.
35. Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009; 22: 188-95.
36. Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, Pendleton N, O'Neill TW, O'Connor DB, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older european men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 722-9.
37. Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 2010; 74: 27-32.
38. Seamans KM, Hill TR, Scully L, Meunier N, Andrillo-Sanchez M, Polito A, et al. Vitamin D status and measures of cognitive function in healthy older european adults. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1172-8.
39. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1135-41.
40. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. the tromsø study. *J Neurol* 2006; 253: 464-70.
41. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; 74: 33-41.
42. Slinin Y, Paudel M, Taylor BC, Ishani A, Rossom R, Yaffe K, et al. Association between serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 1092-8.
43. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 1205-11.
44. Dickens AP, Lang IA, Langa KM, Kos K, Llewellyn DJ. Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS Drugs* 2011; 25: 629-39.
45. Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004; 33: 589-95.
46. Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun F, Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1621-8.
47. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol* 2012; 25: 121-7.