

제조업 남성 근로자의 혈청 비타민 D 수준과 Framingham Risk Score와의 관계

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 직업환경의학과

박승현 · 김영욱 · 채창호 · 손준석 · 김찬우 · 김재윤 · 김자현

— Abstract —

The Relationship of Serum Vitamin D Levels and the Framingham Risk Score among Male Workers in the Manufacturing Sector

Seung-Hyun Park, Young-Wook Kim, Chang-Ho Chae, Jun-Seok Son,
Chan-Woo Kim, Jae-Youn Kim, Ja-Hyun Kim

*Department of Occupational & Environmental Medicine, Samsung Changwon Hospital,
College of Medicine, Sungkyunkwan University*

Objectives: A growing body of evidence states that vitamin D deficiencies may adversely affect cardiovascular disease, however data from Korean workers are lacking. The purpose of this study was to investigate the vitamin D level of the Korean worker and the relationship between vitamin D levels and the Framingham Risk Score.

Methods: 11,448 male workers who visited a university hospital for health screening between March 2010 and August 2011, were enrolled in the study. We measured their of serum vitamin D(25(OH)D) levels and calculated their Framingham Risk Score.

Results: The mean serum vitamin D(25(OH)D) level of the surveyed workers was 13.03 ± 6.47 ng/mL. 12.4% of the total workers had adequate vitamin D levels. It was found that the lower the vitamin D level, the higher the risk of cardiovascular disease. The Framingham Risk Score and vitamin D levels were found to be significantly related (OR=1.39, 95% CI 1.14~1.68) through a multivariate logistic regression analysis.

Conclusions: 87.6% of workers possessed inappropriate vitamin D levels. Management for this high risk group in regards to cardiovascular disease should be included in the evaluation and vitamin D levels should be corrected.

Key words: Vitamin D deficiency, Cardiovascular disease, Risk factors

서 론

비타민 D는 자연에 널리 산재하며 주로 태양광선에 노출된 대부분의 동물과 식물에서 광합성된다¹⁾. 이런 비타민 D는 골격 성장 및 유지, 칼슘의 항상성 유지에 필수

적인 호르몬으로 골다공증의 예방과 치료에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며²⁾, 세포 증식 및 세포 분화의 조절²⁻⁵⁾, 면역기능 조절^{6,7)}, 그리고 항암 작용^{3,4,8)}이 있다고 보고되어왔다. 또한 비만^{9,10)}, 고혈압¹¹⁻¹⁴⁾, 당뇨병^{13,15)}, 신장질환^{16,17)}, 심혈관질환^{14,17-25)} 등과 비타민 D 결핍

의 관련성이 보고되고 있다.

심혈관질환에 의한 사망은 2008년 세계보건기구 통계에 의하면 전 세계 사망원인의 12.8%로 단일 원인 중 가장 높은 비율²⁶⁾을 차지하였다. 국내에서도 통계청의 자료에 따르면 2010년 국내 총 사망자 중 순환기계통의 질환으로 인한 사망자는 신생물에 의한 사망자에 이어 두 번째로 많다. 이 순환기계통 질환 중 허혈성 심장질환의 사망자는 1990년 3,683명, 2000년 10,159명, 2010년 13,336명으로 지속적인 증가 추세에 있다²⁷⁾. 또한 한국산업안전보건공단의 산업재해 통계에 따르면 2010년 전체 업무상질병 사망자 817명중 뇌·심혈관질환 사망자는 40% 이상인 354명이었다. 그간의 발생 원인과 재해 인정 기준의 변화에 따라 발생자의 증감은 있었지만, 뇌·심혈관질환으로 인한 사망자는 지속적으로 사고성 재해를 제외한 전체 업무상질병으로 인한 사망자의 절반가량을 차지하고 있다²⁸⁾.

이러한 심혈관질환은 불균형적인 식습관, 흡연, 신체활동부족, 고혈압, 비만, 이상지질혈증, 당뇨 등의 여러 위험인자에 의해 복합적으로 발생하는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 이들 위험 인자들은 조절 가능한 인자들로 적절히 관리함으로써 심혈관질환의 발생률을 낮출 수 있음이 보고되고 있다³⁰⁾. 사업장은 집단을 대상으로 이러한 위험인자들을 관리하기에 효율적인 단위로 전체 근로자 중 심혈관질환 발병위험이 높은 근로자를 선정하여 관리하고자 하는 노력이 계속되어 왔다. 이를 위해 Framingham risk score나 대사증후군, 심혈관질환 발병위험도 평가(KOSHA GUIDE H-1-2010)등이 위험도 평가도구들이 사용되고 있다. 이런 심혈관질환 발병위험도 평가도구에 관한 국내 연구에서 대사증후군이나 심혈관질환 발병위험도 평가(KOSHA Code H-36-2008)에 비해 Framingham risk score가 관상동맥 석회화 및 협착과 유의한 관계를 보여주며 설명력에서도 다른 심혈관질환 발병위험도 평가도구보다 높다는 결과가 있다³¹⁾.

미국 20세 이상 일반인구 4,495명을 대상으로 한 연구에서 평균 비타민 D 수준은 19.9 ng/mL 이었고, 41.6%에서 20 ng/mL 미만의 비타민 D 결핍군으로 나타났다³²⁾. 또한 미국 일반인구 대상의 비타민 D 결핍에 관한 연구에서 정상군에 비해 결핍군의 고혈압 발생 상대위험도가 1.62(95% CI 1.38~1.89), 이상지질혈증 발생 상대위험도가 1.27(95% CI 1.09~1.50)로 나타났다¹²⁾. Framingham Heart Study 대상자들을 통한 비타민 D와 심혈관질환과의 연구에서는 비타민 D 정상군에 비해 비타민 D 결핍군의 심혈관질환 상대위험도가 1.80(95% CI 1.05~3.08)로 나타났다²³⁾.

국내의 20세부터 75세까지 여성 179명을 대상으로 시행한 연구에서 평균 비타민 D 수준은 23.3 ng/mL 이었

으며, 20 ng/mL 미만은 50%가량으로 나타났다³³⁾. 또한 322명의 폐경 여성을 대상으로 한 국내 연구에서 평균 비타민 D 수준이 16.0 ng/mL, 결핍군이 76.1%로 나타나 비타민 D 영양 상태가 불량한 것으로 나타났다³⁴⁾. 골다공증 클리닉에 방문한 994명을 대상으로 시행한 연구에서 평균 비타민 D 수준은 31.5±14.3 ng/mL, 20 ng/mL 미만은 17%라는 결과도 있다³⁵⁾.

지금까지 국내의 비타민 D 결핍에 관한 연구는 대부분 폐경 후 여성이나 소아에서 골질환과 관련한 연구에 집중되어 있어 남성에서의 비타민 D 수준이나 심혈관질환과의 관련성에 대한 대규모 연구는 거의 전무한 실정이다. 이에 본 연구는 심혈관질환의 위험인자로 주목받고 있는 비타민 D 결핍의 국내 실정과 기존 알려진 심혈관질환 위험인자와의 관련성 및 대표적 심혈관질환 발병 위험도 평가 도구와의 관련성을 파악하고, 이를 포괄적인 사업장 건강관리에 적용하는 방안을 모색해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

일개 대학병원 직업환경의학과에서 2010년 3월부터 2011년 8월까지 근로자 건강검진을 실시한 제조업 근무 종사자 12,312명을 대상으로 혈청 비타민 D를 포함한 혈액검사, 신체계측 및 심혈관질환 위험요인과 관련된 설문 실시하였다. 제조업 근로자들은 조선소 근로자와 기타 제조업 근로자로 구성되었다. 이 대상자 중 상대적으로 적었던 20대 2명, 60대 17명과 여성 439명을 제외하였다. 또한 심혈관질환 과거력을 가진 214명 및 심혈관질환 위험도 평가를 위한 설문 내용이 불충분한 192명을 제외한 11,448명을 최종 연구 대상으로 하였다.

2. 자료수집 방법 및 측정

1) 설문 및 임상검사

생활습관(흡연, 음주, 규칙적인 운동)과 가족력(뇌졸중, 협심증, 심근경색), 질병 과거력 및 치료유무(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 및 심혈관질환)에 관한 자기기입식 설문지를 작성하였다.

신장과 체중을 측정하고, 비만도는 체중/신장²(kg/m²)으로 체질량지수(Body Mass Index, BMI)를 산출하였다. 허리둘레는 직립자세에서 최하위 늑골하부와 골반 장골능선의 중간부위를 측정하였다. 혈압은 측정 전 10분 이상 안정을 취하게 하고 앉은 자세에서 수축기와 이완기 혈압을 측정하고, 5분 뒤 반복 측정하여 평균을 이용하였다.

2) 혈액 채취 및 생화학적 분석 방법

모든 혈액 검사들은 최소 8시간 금식한 상태에서 실시하였으며, 혈당, 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방을 측정하였다.

비타민 D의 측정에서 혈중 비타민 D의 활성형은 1,25-hydroxyvitamin D(1,25(OH)D)이지만 반감기가 4시간으로 전체적인 혈중 비타민 D 수준을 반영할 수 없다. 반면 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D)는 대부분 비타민 D 결합단백질과 결합하여 순환하며 반감기는 2주로 혈중 비타민 D의 가장 좋은 표지자가 된다²⁾. 따라서 혈중 비타민 D 수준을 확인하기 위해 25(OH)D를 전기화학발광면역분석법(Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)을 이용하여 측정하였다. 분석은 elecsys 2010과 cobas e 601(Roche, Basel, Switzerland)을 이용하여 일개 대학병원 진단검사의학과에서 수행하였다.

3) Framingham risk score

Framingham risk score는 NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III)에서 제시하는 산출 방법에 따라, 연령, 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 고혈압 치료 여부와 수축기 혈압, 흡연 상태 등을 고려하여 계산하였다. 이 연산법은 참가자의 연령을 9개의 군, 고밀도 지단백 콜레스테롤을 3개의 군으로 나누어 각 군마다 고유의 위험 점수를 부여하였다. 또한 총콜레스테롤을 5개 군, 흡연여부를 2개군으로 나누고 다시 5개의 연령군으로 나누어 점수를 부여하였고, 수축기 혈압은 5개의 군으로 나눈 후 치료 유무에 따라 각각 점수를 부여하였다. 이렇게 산출된 점수를 통해 10년 내 심혈관질환 발생위험도를 산출³⁰⁾하였고, 이를 <10%의 저위험군, 10~19%의 중등도위험군, ≥20%의 고위험군으로 분류하였다.

3. 분석 방법

연구 대상에 포함된 인원들은 주로 제조업에 근무하고 있으나 비타민 D 농도에 영향을 주는 것으로 알려진 일광 노출과 관련하여 야외 작업 빈도에 따라 조선소 근로자와 기타 제조업 근로자로 분류하였다.

흡연은 비흡연자, 과거흡연자, 흡연자로 분류하여 조사하였고, 현재 흡연 여부에 따라 비흡연자와 과거흡연자를 비흡연자로 분류하였다. 체질량지수, 허리둘레, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 규칙적인 운동 여부는 심혈관질환 위험도 평가도구의 기준에 따라 2군으로 분류하였다. 고혈압은 현재 고혈압 치료중이거나 측정 혈압이 수축기 140 mmHg 이상 또는 이완기 90

mmHg 이상으로 정의하였고, 당뇨병은 현재 당뇨 치료 중이거나 측정 공복 혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다.

아직까지 혈청 25(OH)D의 적정 농도에 대한 표준화된 기준은 없는 상태로 전문가들 사이에도 많은 견해들이 존재한다.^{2,17,24,37)} 이에 본 연구에서는 미국국립보건원의 12 ng/mL 미만의 결핍(deficiency), 12~20 ng/mL의 불충분(inadequacy), 20 ng/mL 이상의 충분한(adequacy) 상태라는 정의³⁷⁾를 사용하였다. 또한 20 ng/mL을 기준으로 부족군과 정상군으로 분류하였다.

연구 대상자들의 일반적인 특성은 연속 변수는 평균과 표준편차를 구하였고, 범주형 변수는 각 변수에 대한 빈도를 제시하였다. 비타민 D 수준과 전통적인 심혈관질환 위험인자와의 관련성 및 분포를 비교하기 위해 통계적 검정을 시행하였다. Framingham risk score는 정상군과 위험군으로 2군으로 분류하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 통계분석은 SPSS version 17.0(SPSS Incorporation, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였고, 유의수준은 p<0.05로 정의하였다.

결 과

1. 혈청 25(OH)D 수준

대상자 11,448명의 평균 혈청 25(OH)D의 평균은 13.03±6.47 ng/mL로 나타났다. 25 백분위값은 8.36 ng/mL, 75 백분위값은 16.77 ng/mL로 나타났다. 이를 미국국립보건원의 기준에 따라 나누면, 12 ng/mL 미만의 결핍군은 5,225명(45.6%), 20 ng/mL 이상의 정상군은 1,415명(12.4%)로 나타났다.

연령군에 따른 평균 혈청 25(OH)D 수준은 30대가 12.76±6.36 ng/mL, 40대 12.89±6.39 ng/mL, 50대 14.24±6.86 ng/mL로 나타나 연령이 증가할수록 수준이 높은 경향을 보였으며, 50대의 경우 30대, 40대보다 통계적으로 유의하게 높았다. 12 ng/mL 미만의 결핍군은 30대에 2,117명(47.4%), 40대에 2,495명(46.5%), 50대에 613명(37.9%)으로 나타났으며, 30대에서 40대, 50대에 비해 비타민 D 부족군의 비율이 유의하게 높음을 확인할 수 있었다. 검사 당시 계절에 따른 평균 혈청 25(OH)D 수준은 봄(3월~5월) 11.63±5.03 ng/mL, 여름(6월~8월) 10.64±5.56 ng/mL, 가을(9월~11월) 17.97±6.00 ng/mL, 겨울(12월~2월) 17.49±6.80 ng/mL로 나타났다. 12 ng/mL 미만의 결핍군은 봄 1,686명(54.3%), 여름 3,001명(60.8%), 가을 294명(14.0%), 겨울 244명(18.6%)으로 나타났다.

연구 대상자는 조선소 근로자가 6,260명으로 전체 연

구대상의 54.7%를 차지하였다. 기타 제조업은 전자, 전기 업종의 근로자가 대부분을 구성하고 있었다. 직종에 따른 평균 혈청 25(OH)D 수준은 조선소 근로자가 14.05±6.87 ng/mL, 기타 제조업 근로자가 11.80±5.71 ng/mL로 나타나 조선소 근로자가 기타 제조업 근로자보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 12 ng/mL 미만의 결핍군 또한 기타 제조업에서 2,712명 (52.3%)로 조선소 근로자 2,513명(40.1%)보다 높게 나타났다(Table 1).

2. 혈청 25(OH)D 수준과 심혈관질환 위험인자

기존에 알려진 심혈관질환 위험인자를 혈청 25(OH)D

20 ng/mL을 기준으로 정상군과 부족군으로 나누어 살펴 보았다. 평균 나이는 정상군에서 42.1세, 부족군에서 41.2세로 나타났다. 정상군의 평균 수축기 혈압 및 이완기 혈압은 123.6 mmHg, 76.0 mmHg, 부족군의 평균 수축기 혈압 및 이완기 혈압은 124.7 mmHg, 76.4 mmHg로 나타났으며, 수축기 혈압에서 두 집단 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 평균 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 정상군에서 202.0 mg/dL, 123.2 mg/dL, 56.6 mg/dL, 부족군에서 202.8 mg/dL, 133.9 mg/dL, 55.3 mg/dL로 중성지방과 고밀도 지단백 콜레스테롤에서 유의한 차이를 보였다. 공복 혈당의 평균은 정상군에서 95.2 mg/dL, 부족군에서 93.3 mg/dL로 나타났다. 평균 체질량지수

Table 1. Distribution of subjects with varying levels of vitamin D category N(%)

	25(OH)D levels†			p value*
	≥ 20.0 ng/mL	12.0-19.9 ng/mL	<12.0 ng/mL	
Total	1,415(12.4)	4,808(42.0)	5,225(45.6)	
Age (years)				<0.001
30-39	527(11.8)	1,819(40.8)	2,117(47.4)	
40-49	652(12.1)	2,222(41.4)	2,495(46.5)	
50-59	236(14.6)	767(47.5)	613(37.9)	
Test season†				<0.001
Spring	161(5.2)	1,260(40.6)	1,686(54.3)	
Summer	256(5.2)	1,680(34.0)	3,001(60.8)	
Autumn	622(29.7)	1,177(56.2)	294(14.0)	
Winter	376(28.7)	691(52.7)	244(18.6)	
Jobs				<0.001
Shipyards workers	1,056(16.9)	2,691(43.0)	2,513(40.1)	
Manufacturing workers	359(6.9)	2,117(40.8)	2,712(52.3)	

*comparison by chi-square test.

†spring, march-may; summer, june-august; autumn, september-november; winter, december-february.

Table 2. Baseline characteristics according to vitamin D status mean ± SD

Characteristics	Total Sample (n=11,448)	25(OH)D levels†		p value§
		≥ 20 ng/mL (n=1,415)	<20 ng/mL (n=10,033)	
Age (years)	41.3 ± 6.7	42.1 ± 6.9	41.2 ± 6.7	<0.001
Systolic BP* (mmHg)	124.6 ± 12.2	123.6 ± 12.5	124.7 ± 12.1	0.004
Diastolic BP* (mmHg)	76.4 ± 10.2	76.0 ± 10.3	76.4 ± 10.1	0.164
Total cholesterol (mg/dL)	202.8 ± 34.5	202.0 ± 33.7	202.8 ± 34.6	0.434
Triglyceride (mg/dL)	132.7 ± 91.7	123.2 ± 76.3	133.9 ± 93.5	<0.001
HDL†-cholesterol (mg/dL)	55.5 ± 13.4	56.6 ± 13.6	55.3 ± 13.3	0.001
Glucose (mg/dL)	93.6 ± 16.1	95.2 ± 17.4	93.3 ± 15.8	<0.001
BMI† (kg/m²)	24.5 ± 2.8	24.9 ± 2.7	24.4 ± 2.8	<0.001
Waist circumference (cm)	84.9 ± 7.3	85.9 ± 7.2	84.8 ± 7.3	<0.001
Cigarette smoking (N(%))	5,067(44.3)	604(42.7)	4,463(44.5)	0.202
Regular exercise (N(%))	6,874(60.0)	913(64.5)	5,961(59.4)	<0.001

*blood pressure, †high-density lipoprotein, ‡body mass index.

§comparison by student t-test, ||comparison by chi-square test.

(BMI)와 허리둘레는 정상군에서 24.9 kg/m², 85.9 cm, 부족군에서 24.4 kg/m², 84.8 cm으로 나타났다. 현재 흡연여부에 따른 흡연자 비율은 정상군에서 42.7%로 부족군의 44.5% 보다 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 주 3회 이상의 규칙적인 운동을 시행하는 사람의 비율은 정상군에서 64.5%로 부족군 59.4%보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(Table 2).

3. 혈청 25(OH)D 수준과 Framingham risk score와의 관련성

대상자 전체에 대한 Framingham risk score를 통한 10년 이내 심혈관질환 발병위험도는 평균 4.18±4.36%로 나타났다. 또한 10년 이내 심혈관질환 발병위험도를 10% 미만의 저위험군(low risk group), 10~20% 미만의 중등도위험군(intermediate risk group), 20%이상의 고위험군(high risk group)로 나누었을 때, 저위험군 10,010명(87.4%), 중등도위험군 1,221명(10.7%), 고위험군이 217명(1.9%)으로 나타났다.

혈청 25(OH)D 수준 20 ng/mL을 기준으로 비타민 D 부족군과 정상군으로 나누어 Framingham risk score를 살펴보면 비타민 D 부족군에서 정상군에 비해 10년 이내 심혈관질환 발병위험도가 유의하게 높게 나타난다. 또한 발병위험도를 저위험군, 중등도위험군, 고위험군으로 나누어 분석한 결과에서도 비타민 D 부족군에서 유의하게 고위험군의 비율이 높다(Table 3).

혈청 25(OH)D 수준이 Framingham risk score와

관계가 있는 유의한 예측인자임을 알아보기 위해 Framingham risk score에서 10년 이내 심혈관 발병 위험도가 10% 미만인 군과 10% 이상인 군으로 분류하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. Framingham risk score에 따르면 혈청 25(OH)D 수준이 20 ng/mL 미만인 군은 이상인 군에 비해서 10년 이내 심혈관질환이 발생할 위험도가 10% 이상인군에 포함될 비차비가 1.37(95% CI 1.14~1.64)로 유의하게 높았다. Framingham risk score에 포함되지 않은 알려진 위험인자인 당뇨, 비만, 규칙적인 운동, 계절적 요인, 직종을 보정한 후에도 혈청 25(OH)D 수준이 20 ng/mL 미만인 군이 이상인 군에 비해 10년내 심혈관질환이 발생할 위험도가 10% 이상인군에 포함될 비차비가 1.39(95% CI 1.14~1.68)로 유의하게 높게 나타났다(Table 4).

고찰

비타민 D는 대표적으로 비타민 D₂(ergocalciferol)와 비타민 D₃(cholecalciferol)의 형태로 존재한다^{2,19,23)}. 비타민 D₂는 주로 식물과 무척추동물에서 합성되고, 비타민 D₃는 척추동물에서 합성된다. 사람에서 비타민 D는 7-디하이드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol)이 피부에서 자외선 B에 의해 비타민 D₃로 전환하여 합성되거나, 비타민 D가 높게 함유된 음식을 통해 흡수하게 된다^{2,19)}. 혈중 비타민 D는 간에서 25(OH)D로 전환되고, 이는 체내 순환하는 비타민 D의 대부분을 차지한다^{2,19)}. 혈청 25(OH)D 농도는 비타민 D 섭취와 내적 생산을 반영하

Table 3. Results of Framingham risk score by serum vitamin D status

Framingham risk score	25(OH)D levels†		p value
	≥20 ng/mL (n=1,415)	<20 ng/mL (n=10,033)	
10-year risk of CVD*, %	3.82 ± 3.45	4.23 ± 4.47	0.001 †
10-year risk group of CVD*			<0.001 †
Low risk group (<10%), N(%)	1,279(90.2)	8,734(87.3)	
Intermediate risk group (10-19%), N(%)	132(9.3)	1,089(10.9)	
High risk group (≥20%), N(%)	7(0.1)	210(2.1)	

*cardiovascular disease.

†comparison by student t-test, †comparison by chi-square test.

Table 4. Multivariable analyses of Framingham risk score above intermediate risk group according to 25(OH)D level

25(OH)D level	Crude OR† (95% CI†)	Adjusted* OR† (95% CI†)
≥ 20 ng/mL	1.00	1.00
< 20 ng/mL	1.37 (1.14-1.64)	1.38 (1.14-1.68)

*adjusted with diabetes mellitus, body mass index, regular exercise, test season, jobs.

†odds ratio, †confidence intervals.

므로²⁵⁾, 임상적 비타민 D 평가에 주로 이용된다. 이러한 비타민 D의 결핍은 소아의 구루병, 성인의 골연화증 및 골다공증과 관련 있는 것으로 인정되고 있다^{2,38)}. 또한 비타민 D 수용체가 근세포, 심근세포, 췌장의 베타세포, 혈관내피세포 및 면역세포 등 매우 다양한 세포에 분포하는 것이 알려지면서^{2,23)} 비타민 D에 대한 중요성이 강조되고 있다.

아직 최적의 혈청 25(OH)D 수준에 대한 명확한 기준이 정립되어 있지는 않다^{2,24,37)}. 일련의 연구에 따르면 혈청 25(OH)D 수준은 인종이나 국가별로 차이를 보이나 대체적으로 결핍의 비율이 높은 것으로 보고되고 있다^{12,38-43)}. 41,504명의 미국인을 대상으로 한 연구에서 비타민 D 결핍률은 46.9%, 정상군은 36.4%로 보고되었다¹²⁾. Framingham heart study 대상자 1,739명을 통한 25(OH)D 연구에서는 평균이 19.7 ng/mL, 15 ng/mL 미만이 28%로 보고되었다²³⁾. 6,219의 핀란드인을 대상으로 한 연구에서는 25(OH)D 평균이 17.3 ng/mL 으로 보고되었다⁴³⁾. 국내 자료로 국민건강영양조사 제 5기 1차년도(2010) 결과⁴⁴⁾에 따르면 2,294명의 30세 이상 남성의 혈청 25(OH)D 평균은 19.4 ng/mL로 보고되었으며 75백분위수가 23.1 ng/mL로 나타났다. 11,448명의 남성 근로자를 대상으로 한 이번 연구 결과는 25(OH)D의 평균이 13.0 ng/mL로 나타났으며, 20 ng/mL 미만이 10,033명(87.6%)으로 나타났다. 이번 연구에서 비타민 D 부족군 비율이 기존의 연구 결과에 비해 높은 것으로 나타났다. 기존의 연구 결과와 비교하여 본 연구에서 비타민 D 부족군 비율이 높은 것은 기준값의 차이와 연구대상자들의 비교적 적은 일광노출이 원인으로 생각된다. 또한 이번 연구에서 대상자들의 연령이 증가할수록 혈청 25(OH)D 수준이 증가하는 양상을 보이는데 이는 국내의 국민건강영양조사 결과⁴⁴⁾와 비슷한 양상이다.

이전 연구들에 따르면 혈청 25(OH)D 농도는 검사 당시의 계절에 따라 여름철이 겨울철에 비해 상대적으로 높은 25(OH)D 농도를 보인다^{12,43)}. 하지만 이번 연구에서는 이전 연구와 달리 여름철에 낮은 25(OH)D 농도를 보인다. 이는 이번 연구대상자들의 절반 이상을 차지하는 조선소 근로자의 특성에 기인하는 것으로 생각된다. 조선소 작업의 특성상 보호구의 착용이 많으며, 연중 긴 상, 하의 작업복 및 각종 보호구로 인해 일광에 노출되는 피부가 제한적이다. 따라서 대상자들은 일광 노출에 의한 피부에서의 비타민 D 합성이 계절적 요인보다는 일조량에 더욱 영향 받을 것으로 생각된다. 국내는 여름 장마철이라는 계절적 특성으로 인해 여름의 일조량이 상대적으로 부족하다. 실제 조선소가 위치한 지역 기상대의 지난 30년간 월별 평균 일조량을 살펴보면 7월의 평균일조량이 가장 적은 것으로 나타났다⁴⁵⁾. 또한 약물이나 식이 섭취에

따른 변화, 개별 연구 대상자의 특성에 의한 차이등도 생각할 수 있으므로 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

직중에 따른 결과는 이전 연구 결과와 비슷한 경향으로 대상자들 중 비교적 야외작업이 많은 조선소 근로자에서 유의하게 높은 결과가 나타났다. 이는 제조업 근로자들이 대부분 실내에서 근무하는 작업자들이고 교대근무자 중 야간근무자의 경우 주간에 취침을 하므로 일광노출이 거의 없다고 볼 수 있다. 또한 야외작업이 있는 조선소 근로자들도 보호구의 착용 및 선박 또는 블록 내부의 작업을 하는 경우가 많아 일반 인구에 비해 현저하게 일광 노출이 많다고 보기 어렵다.

비타민 D 결핍이 전통적인 심혈관질환 위험인자인 고혈압, 말초혈관이상과 관련이 있고, 심혈관질환의 발병과 진행에 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁻²⁴⁾. 비타민 D 결핍은 renin의 생성을 억제하여 renin-angiotensin-aldosterone 시스템에 영향을 주어 혈압을 상승 시킨다^{19,20)}. 만성적인 비타민 D 결핍은 이차성부갑상선항진증을 유발하고, 이는 혈압의 상승과 심근의 수축성 증가와 관련되며, 결국 좌심실과 혈관 평활근의 비대, 세포사와 섬유화를 일으킨다. 증가된 부갑상선 호르몬은 전신 및 혈관 내 염증을 유발하고 이는 혈관의 죽상경화증을 유발할 수 있으며^{19,23)} 이러한 기전으로 비타민 D 결핍이 심혈관질환 발병 위험인자로 작용한다. 건강한 남성을 대상으로 한 역학 연구에서 비타민 D가 충분한 사람에 비해 부족한 사람의 심근경색증 위험이 2배이상 높았다⁴⁶⁾. 또한 심혈관 검사 예정인 3258명의 독일 성인을 대상으로 한 코호트 연구에서 25(OH)D 수준이 낮은 4분위군이 높은 4분위군에 비해 사망 위험, 특히 심혈관 질환 사망의 위험이 2배 더 높았다⁴⁷⁾. 이번 연구에서도 비타민 D 결핍군에서 정상군에 비해 중성지방이 유의하게 높게 나타났고, 고밀도 지단백 콜레스테롤이 유의하게 낮게 나타났으며, 총콜레스테롤과 흡연율도 결핍군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 수축기 혈압은 결핍군에서 정상군에 비해 유의하게 높은 수치를 보였으며, 이완기 혈압 또한 결핍군이 높은 경향은 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 이전의 다른 연구 결과와 비슷한 결과로 비타민 D 결핍이 전통적인 심혈관질환 위험인자 및 고혈압과 관련되고, 심혈관질환 발병에 기여할 것으로 생각된다.

본 연구에서 25(OH)D가 20 ng/mL 이상인 군에 비해 미만이 군에서 Framingham risk score에 따른 10년내 심혈관질환 발생 위험도가 10% 이상군에 포함될 비차비가 1.39로 유의하게 높은 결과를 보였다. Framingham risk score는 Framingham heart study에 기초하여 10년내 심혈관질환 발병위험도를 예측하는 것으로 여러

요 약

연구에서 그 유용성이 입증되었다⁴⁸⁾. 심혈관질환 발병위험도 평가도구에 관한 국내 연구에서도 대사증후군이나 심혈관질환 발병위험도 평가(KOSHA Code H-36-2008)에 비해 Framingham risk score가 관상동맥 석회화 및 협착과 유의한 관계를 보여주며 설명력에서도 가장 높게 나타났다³¹⁾. 이번 연구에서도 혈청 25(OH)D 수준과 Framingham risk score 사이의 관련성을 확인할 수 있고, 비타민 D 결핍이 심혈관질환 발병의 예측인자임을 확인할 수 있다. 자료에 나타내지는 않았지만 국내에서 쓰이고 있는 또 다른 심혈관질환 발병위험도 평가 도구인 한국산업안전보건공단에서 제공하는 KOSHA Guide와 혈청 25(OH)D 사이의 결과는 비타민 D 부족군에서 정상군에 비해 고위험군이 증가하는 경향은 확인되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(OR=1.08, 95% CI 0.92~1.26).

본 연구에서 몇 가지 제한점이 고려되어야 한다. 먼저 비타민 D 수준의 분류 기준에 관한 문제로 아직 정립된 분류기준이 없다. 따라서 각 연구마다 사용된 기준이 차이를 보이고 있으며 기존 사용기준들은 대부분 국외의 연구결과를 바탕으로 한 분류 기준이다. 그러나 비타민 D 수준은 인종이나 국가에 따라 변화가 많기 때문에 이번 연구가 국내 대규모 근로자 연구를 통해 현재 비타민 D 수준에 대해 확인했다는 데 의의가 있다. 둘째, 연구대상자가 특정 지역의 특정 사업장에 근무하는 근로자로 일반 근로자를 대상으로 일반화하기 어렵다. 대상자의 소속 사업장이 대부분 대규모 조선소로 사업장의 특성상 야외작업뿐만 아니라 실내작업시에서도 보호구의 착용이 많아 피부의 일광노출 기회가 적을 가능성이 높다. 인체내 비타민 D 합성에 일광 노출에 의한 피부내 합성이 중요한 부분을 차지하기 때문에 이번 연구 결과에서 비타민 D 결핍 비율이 높게 나타났을 수 있다. 이는 향후 비타민 D 연구에서 작업장의 특성이나 야외작업시간 및 보호구 착용여부 등의 피부 일광 노출 요소에 대한 분석이 함께 필요할 것으로 판단된다.

이번 연구를 통해 우리나라 남성 근로자에서 비타민 D 결핍의 높은 비율을 확인할 수 있었다. 또한 비타민 D 결핍과 기존의 알려진 심혈관질환 위험인자와의 관련성 및 심혈관질환 발병위험도 평가도구와의 관련성을 확인할 수 있었다. 향후 사업장에서 심혈관질환 발병 위험군의 관리에 비타민 D 결핍에 관한 검사와 관리가 병행된다면 보다 좋은 예방 효과를 거둘 수 있을 것으로 기대된다. 또한 비타민 D 결핍자 중 심혈관질환 발병위험도 평가에서 고위험군으로 분류된 근로자에 대한 적극적인 비타민 D 관리가 심혈관질환 발병위험도에 끼치는 영향에 대한 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

목적: 전통적으로 골질환과 관련된 것으로 생각되어온 비타민 D 결핍의 심혈관질환과의 관련성에 대한 보고들이 있다. 하지만 국내 연구는 비타민 D와 골질환과의 관련성에 대한 연구가 대부분으로 심혈관질환과의 관련성에 대한 연구는 부족하다. 이에 국내 근로자의 25(OH)D 수준과 사업장에서 대표적으로 사용하는 심혈관질환 발병위험도 평가도구인 Framingham risk score와의 관련성에 관하여 알아보고자 한다.

방법: 일개 대학병원에서 2010년 3월부터 2011년 8월까지 근로자 건강검진을 시행한 30~59세의 남성 제조업 근로자 11,448명을 대상으로 문진, 설문, 신체계측, 혈액검사 등을 시행하였다. 이를 통해 근로자의 25(OH)D 수준을 확인하였고, Framingham risk score를 통해 근로자의 위험도를 평가하였다. 또한 25(OH)D 수준과 심혈관질환 발병위험도 평가도구와의 관련성 평가를 통해 25(OH)D 결핍과 심혈관질환과의 관련성을 알아보았다.

결과: 대상자 11,448명의 평균 혈청 25(OH)D의 평균은 13.03 ± 6.47 ng/mL로 나타났고, 12 ng/mL 미만의 결핍군은 5,225명(45.6%), 20 ng/mL 이상의 정상군은 1,415명(12.4%)으로 나타났다. 혈청 25(OH)D 수준이 20 ng/mL 미만인 군의 10년내 심혈관질환의 발생 위험도가 10% 이상의 비차비는 1.39(95% CI 1.14~1.68)로 나타났다.

결론: 근로자의 87.6%에서 혈청 25(OH)D 수준이 적절하지 않다고 나타났다. 또한 비타민 D 결핍이 전통적인 심혈관질환 위험인자와의 관련성 및 심혈관질환 발병위험도 평가도구와의 관련성을 확인 할 수 있었다. 따라서 근로자를 대상으로 심혈관질환 위험군을 관리할 경우 비타민 D에 대한 검사 및 관리가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001;22(4):477-501.
- 2) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- 3) Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:423-30.
- 4) Bises G, Kallay E, Weiland T, Wrba F, Wenzl E, Bonner E, Kriwanek S, Obrist P, Cross HS. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase expression in normal and malignant human colon. *J Histochem Cytochem* 2004;52:985-9.

- 5) Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, Lipkin MS, Holick MF. 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001;357:1673-4.
- 6) Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987;79(6):1659-64.
- 7) Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Vitam Horm* 2011;86:1-21.
- 8) Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(21):1594-602.
- 9) Caan B, Neuhauser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, Margolis KL, Powell L, Uwaifo G, Whitlock E, Wylie-Rosett J, LaCroix A. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med* 2007; 167(9):893-902.
- 10) Renzaho AM, Halliday JA, Nowson C. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: a systematic review. *Nutrition* 2011; 27(9):868-79.
- 11) 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(2):229-38.
- 12) Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappe DL, Muhlestein JB. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106(7):963-8.
- 13) Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29(3):650-6.
- 14) Zhao G, Ford ES, Li C, Croft JB. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *J Hypertens* 2012; 30(2):284-9.
- 15) Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:106-20.
- 16) 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(1):69-77.
- 17) Choi HJ. New insight into the action of vitamin D. *Korea J Fam Med* 2011;32:89-96. (Korean)
- 18) Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167(11):1159-65.
- 19) Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52(24):1949-56.
- 20) Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88(2):327-31.
- 21) Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-9.
- 22) Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.
- 23) 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(4):503-11.
- 24) Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Kofer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):105-12.
- 25) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
- 26) World Health Organization. The top 10 causes of death 2008. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [cited 23 October 2011].
- 27) Korea National Statistical Office. Cause of Death Statistics. Available: http://kosis.kr/abroad/abroad_01List.jsp [cited 23 October 2011].
- 28) Korea Occupational Safety and Health Agency. Occupational Accidents and Diseases statistics. Available: <http://www.kosha.or.kr/bridge?menuId=553> [cited 23 October 2011].
- 29) Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5):978-90.
- 30) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002;106(3):388-91.
- 31) Kim MB, Park WJ, Jang KH, Lee DK, Chae HJ, Moon JD. Comparison of cardiovascular disease risk assessment tools by using coronary CT angiography. *Korean*

- J Occup Environ Med 2010;22(2):102-13. (Korean)
- 32) Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31(1):48-54.
 - 33) Moon SJ, Kim JH, Kim SW, Kim SY, Lim SK. Vitamin D status and related biochemical parameters of women in Korea. *Korean J Nutr* 1996;29:758-71. (Korean)
 - 34) Lee MK, Yoon BK, Chung HY, Park HM. The serum vitamin D nutritional status and its relationship with skeletal status in Korean postmenopausal women. *Koeran J Obstet Gynecol* 2011;54:241-6. (Korean)
 - 35) Cho SW, Kim SW, Shin CS, Kim SY. The prevalence and the threshold of vitamin D insufficiency in Korea. *Korean J Bone Metab* 2007;14:19-26.
 - 36) D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6): 743-53.
 - 37) National Institutes of Health. Vitamin D. Available: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind/> [cited 23 October 2011].
 - 38) Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
 - 39) Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1998-2004. *Arch Intern Med* 2009;169(6):626-32.
 - 40) Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3215-24.
 - 41) Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260(3):245-54.
 - 42) Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR, Barrett-Connor E, Shikany JM, Dam T, Cauley JA. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1214-22.
 - 43) Kilkkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliovaara M, Impivaara O, Reunanen A. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol* 2009;170(8):1032-9.
 - 44) Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2010 : Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1). Available: <http://knhanes.cdc.go.kr> [cited 13 February 2012].
 - 45) Korea Meteorological Administration. Local climate 30 years average data. Available : http://www.kma.go.kr/weather/climate/average_30years.jsp [cited 13 February 2012].
 - 46) 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(11):1174-80.
 - 47) Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-9.
 - 48) Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83(1)356-62.