

류마티스관절염 환자에서 비타민 D와 심혈관질환의 위험

서 창 희

아주대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Vitamin D and Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis

Chang-Hee Suh

Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

비타민 D는 칼슘대사에 중요한 역할을 하는 스테로이드 호르몬으로, 피부에서 자외선의 자극에 의해서 대부분의 비타민 D가 생성되며, 약 20% 정도는 음식을 통해서 섭취하게 된다 (1). 비록 1,25-디하이드록시 비타민 D (1,25-dihydroxy-vitamin D, 1,25(OH)2D3)가 비타민 D 수용체에 결합하여 작용을 나타내나, 체내의 비타민 D 상태를 측정하는 데는 반감기가 긴 25-디하이드록시 비타민 D (25-dihydroxy-vitamin D, 25(OH)D3)를 주로 사용한다. 비타민 D의 정상 수치에 대해서 명확히 정해진 것은 없지만, 많은 전문가들은 25(OH)D3가 20 ng/mL 미만이면 비타민 D 결핍(deficiency)으로, 30 ng/mL 미만을 비타민 D 불충분(insufficiency)으로 정의한다. 이러한 비타민 D 결핍이나 불충분은 골다공증을 유발할 뿐만 아니라, 근육량 및 근육기능을 감소시켜 낙상의 위험을 증가시키고 결과적으로 골다공증에 의한 골절을 유발한다. 근골격계 이외에 뇌, 전립선, 유방, 면역세포, 혈관의 근육 및 내피세포 등 다양한 조직에서 비타민 D 수용체가 발견이 되었고, 1,25(OH)2D3가 직접 또는 간접적으로 200여 개의 유전자를 조절하여 세포의 증식과 분화, 세포자멸사, 혈관형성 등에 영향을 미치는 것이 확인이 되어 비타민 D 대사에 대한 관심이 증가되고 있다 (1,2).

심혈관계에서 비타민 D의 결핍은 내피세포에 영향을 미쳐 혈관확장을 감소시키고, 염증반응과 혈전 형성을 증가시키고, 혈관의 강직을 증가시킨다 (2,3). 실제로 여러 임상

연구를 통하여 비타민 D 결핍이 심혈관질환의 위험도를 증가시키는 것으로 확인되었으며, 감소된 혈중 비타민 D는 심혈관질환의 위험인자인 고혈압, 당뇨, 고지질혈증 그리고 혈관내피세포 기능부전을 유발하였다. 뿐만 아니라, 비타민 D 보충은 이러한 심혈관질환의 위험을 줄일 수 있었다는 보고도 있다 (4).

류마티스관절염은 만성 염증성 관절염으로 삶의 질을 감소시키고 수명을 단축시킨다. 심혈관질환이 사망의 가장 흔한 원인이며, 최근의 메타분석에 의하면, 류마티스관절염 환자가 일반인에 비해 심혈관질환의 위험도가 48% 증가되어 있었다 (5). 이러한 류마티스관절염에서의 증가된 심혈관질환 위험 원인을 찾기 위해서 많은 연구가 진행되고 있으며, 현재까지 밝혀진 바로는 전신적인 만성 염증과 코르티코스테로이드 사용으로 인한 인슐린 저항성으로 대표되는 대사 이상과 관련한 것으로 생각되고 있다. 왜냐하면, 지금까지 알려진 심혈관질환의 전통적인 위험인자 만으로는 류마티스관절염 환자에서 증가된 심혈관질환의 위험도를 충분히 설명할 수 없기 때문이다.

최근에 류마티스관절염 환자에서 비타민 D의 부족과 심혈관질환의 위험도에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다 (Table 1). 골리무맙(golimumab) 임상연구에 참여한 499명의 18세에서 85세의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 비타민 D는 저밀도 지질단백질(low-density

<Received : August 4, 2014, Revised : August 21, 2014, Accepted : August 21, 2014>

Corresponding to : Chang-Hee Suh, Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea. E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Vitamin D and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis

Authors	No.	Age (years)	Study site	25(OH) D level (ng/mL)	Vitamin D def. (%) [*]	Essential findings
Baker et al.	499	49.5±12.4	Global	20.7 (14.5~28.2) [†]	48	25(OH) D is associated inversely with LDL-cholesterol and triglyceride Vitamin D deficiency is associated with an increased odds of hyperlipidemia and metabolic syndrome
Haque et al.	179	61.0±8.0	Baltimore, USA	34.0±10.0	73 (<30 ng/mL)	25(OH) D is associated with HDL-cholesterol and inversely associated with E-selectin and sICAM-1
Goshayeshi et al.	120	45.5±14.2	Iran	27.1±13.6	46	25(OH) D is associated negatively with BMI
					72 (<30 ng/mL)	25(OH) D is a protective factor against metabolic syndrome
Ranganathan et al.	87	55.2±12.1	Missouri & Michigan, USA	27.1±13.6	25	25(OH) D is inversely associated with IL-17
					59 (<30 ng/mL)	In vitamin D-deficient patients, 25(OH) D is positively associated with microvascular function
Park et al.	50	56.0±11.2	Busan, Korea	14.0 (11.0~20.7) [†]	37	Vitamin D deficiency is associated with increased CIMT in female patients

25(OH) D: 25 hydroxyvitamin D, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, ICAM: intercellular adhesion molecule, BMI: body mass index, IL: interleukin, CIMT: carotid intima-media thickness. ^{*}Vitamin D deficiency; 25(OH)D <20 ng/mL.

[†]Interquartile range.

lipoprotein)과 중성지방과 역상관관계를 보였고, 비타민 D 결핍은 고지질혈증의 위험도를 1.7배, 대사증후군의 위험도를 3.5배 증가시켰다 (6). 또한 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 무증상 심혈관질환 코호트 연구에 참여한 179명의 환자에서 비타민 D는 고밀도 지질단백질과 양의 상관관계를 보였고, E-셀렉틴(selectin)과 가용성 세포사이 부착분자(soluble intercellular adhesion molecule)-1과는 음의 상관관계를 보였다 (7). 류마티스관절염 환자 120명에서 대사증후군의 위험인자를 연구한 단면연구(cross-sectional study)에서도 비타민 D는 대사증후군의 발생을 억제하고 체질량지수(body mass index, BMI)와 역상관관계가 있음을 확인하였다 (8). 이상의 연구결과들을 류마티스관절염 환자에서 비타민 D 결핍은 심혈관질환의 대사 위험인자(cardiometabolic)와 관련이 있음을 보여주고 있다.

최근에 87명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 큰 동맥 탄성(large artery compliance)와 미세혈관 기능(microvascular function)을 측정된 연구에서 비타민 D는 IL-17과 역상관관계를 보였고, 비타민 D 결핍 환자에서는 비타민 D와 미세혈관 기능이 양의 상관관계를 보였다 (9).

박 등은 심혈관질환이 없었던 여성 류마티스관절염 환자 50명을 대상으로 2013년 9월부터 12월까지 혈청 비타민 D와 경동맥 내막-중막 두께(carotid intima-media thickness)를 측정된 결과를 대한류마티스학회지에 발표하였다 (10). 37명의 환자에서 비타민 D 결핍을 보였고, 이들 환자에서 경동맥 내막-중막의 두께가 비타민 D 결핍이 없었던 환자에

비해 두꺼운 것을 확인하여 류마티스관절염 환자에서 비타민 D 결핍이 심혈관질환의 위험도를 높을 수 있음을 확인하였다. 경동맥 내막-중막 두께는 고령, 높은 체질량지수, 낮은 기능용량(functional capacity)의 환자에서 증가하였으나, 전통적인 심혈관 위험인자인 고혈압과 고지질혈증, 인슐린저항성 등과는 연관을 보이지 않았다. 이것은 아마도 작은 환자수(50명)와 대부분의 환자들에서 질환이 잘 조절되고 있었던 점, 한국인에서 심혈관질환의 발생이 서구인에 비해서 낮은 것이 원인일 수 있을 것이다. 하나 아쉬운 점은 정상 대조군을 포함하여 연구를 진행하였다면 보다 나은 연구가 되었을 것으로 생각된다.

이상의 연구들을 종합하면, 류마티스관절염 환자에서 비타민 D 결핍은 심혈관질환의 대사 위험인자를 증가시킬 뿐만 아니라 혈관에도 영향을 미쳐 무증상 죽상경화증(subclinical atherosclerosis)의 지표인 경동맥 내막-중막 두께와 미세혈관의 이상을 유도한다. 추후에 류마티스관절염 환자에서 비타민 D를 보충하여 장기적으로 심혈관질환의 발생이 줄어드는지를 확인하는 대단위 임상연구가 필요하다. 이런 연구의 결과가 확인되기 전이라도, 비타민 D는 부작용이 거의 없고 가격이 저렴하므로, 류마티스관절염 환자에서 혈청 비타민 D를 측정하여 결핍이 있는 경우에 비타민 D를 보충하는 것이 도움이 될 수 있을 것이다.

References

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*

- 2007;357:266-81.
2. Dessein PH. Vitamin D replacement therapy: a promising adjunct in cardiovascular risk management among patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2013;40:1463-5.
 3. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med* 2011;155:820-6.
 4. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
 5. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1524-9.
 6. Baker JF, Mehta NN, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, et al. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2012;125:1036.e9-1036.e15.
 7. Haque UJ, Bathon JM, Giles JT. Association of vitamin D with cardiometabolic risk factors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1497-504.
 8. Goshayeshi L, Saber H, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Rafatpanah H, Esmaily H, et al. Association between metabolic syndrome, BMI, and serum vitamin D concentrations in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012;31:1197-203.
 9. Ranganathan P, Khalatbari S, Yalavarthi S, Marder W, Brook R, Kaplan MJ. Vitamin D deficiency, interleukin 17, and vascular function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:1529-34.
 10. Park JM, Lee SG, Park EK, Lee DS, Baek SM, Hwang KL, et al. Association between Vitamin D Deficiency and Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheum Dis* 2014;21:132-9.