



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2015년 8월
박사학위 논문

당뇨병 환자에서 Vitamin D 와 HbA_{1c} 및 Fructosamine과의 관련성

조선대학교 대학원

보건학과

오혜종

당뇨병 환자에서 Vitamin D 와 HbA_{1c} 및 Fructosamine과의 관련성

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

2015년 8월

조선대학교 대학원

보건학과

오혜중

당뇨병 환자에서 Vitamin D 와 HbA_{1c} 및 Fructosamine과의 관련성

지도교수 최 성 우

이 논문을 보건학 박사학위 신청논문으로 제출함

2015년 4월

조선대학교 대학원

보 건 학 과

오 혜 중

오혜종의 박사학위 논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 박 종 (인)

위 원 조선대학교 교수 류 소 연 (인)

위 원 전남대학교 교수 신 민 호 (인)

위 원 조선대학교 교수 한 미 아 (인)

위 원 조선대학교 교수 최 성 우 (인)

2015년 6월

조선대학교 대학원

< 목 차 >

표 목차	ii
ABSTRACT	iii
I. 서 론	1
II. 연구 방법	3
A. 연구 대상	3
B. 자료 수집 방법	3
1. 연구대상자의 일반적 특성	3
2. 신체계측 및 혈액검사	4
C. 자료 분석	5
III. 연구 결과	6
A. 연구대상자의 일반적 특성 및 혈액검사	6
1. 연구대상자의 일반적 특성	6
2. 연구대상자의 혈액검사	8
B. Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성 및 혈액검사	9
1. Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성	9
2. Vitamin D 수준에 따른 혈액검사	11
C. Vitamin D와 FBG, Fructosamine, HbA _{1c} 와의 관련성	12
1. Vitamin D 수준에 따른 FBG와의 평균비교	12
2. Vitamin D 수준에 따른 Fructosamine과의 평균비교	13
3. Vitamin D 수준에 따른 HbA _{1c} 와의 평균비교	14
IV. 고 찰	15

V. 요약 및 결론 19

참 고 문 헌 20

표 목 차

Table 1. 연구대상자의 일반적 특성	7
Table 2. 연구대상자의 혈액검사	8
Table 3. Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성	10
Table 4. Vitamin D 수준에 따른 혈액검사	11
Table 5. Vitamin D 수준에 따른 FBG와의 평균비교	12
Table 6. Vitamin D 수준에 따른 Fructosamine과의 평균비교	13
Table 7. Vitamin D 수준에 따른 HbA _{1c} 와의 평균비교	14

ABSTRACT

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

Oh Hye-Jong

Advisor: prof. Choi Seong-Woo, MD., Ph.D.

Department of Health science

Graduate School of Chosun University

Background: This study aims to identify the relationship between Vitamin D, HbA_{1c} and Fructosamine, targeting 227 adults who were treated for diabetes in a general hospital in the G area from January to April, 2015.

Results: The level of Vitamin D in the HbA_{1c} deficiency group was 7.79±0.21%; that for the HbA_{1c} insufficient group was 7.53±0.08%, while that of the HbA_{1c} optimal group was 7.15±0.10%. As the levels of Vitamin D decreased, HbA_{1c} increased. The level of Vitamin D in the Fructosamine deficiency group was 357.1±13.1 μmol/L; that of the Fructosamine insufficient group was 344.5±4.9 μmol/L, and that of the Fructosamine optimal group was 313.3±6.4 μmol/L. As the level of Vitamin D decreased, Fructosamine increased. Also, even after the PTH was revised, as the level of Vitamin D decreased, HbA_{1c} and Fructosamine, indexes of sugar control, increased significantly.

Conclusions: Based on the results above, it is suggested that diabetes patients should have regular exercise and outdoor activity to gain an appropriate level of Vitamin D through exposure to ultraviolet rays.

Key Words: Diabetics, Fructosamine, HbA_{1c}, PTH, Vitamin D.

I. 서 론

세계적으로 당뇨병 유병인구는 급격한 증가추세에 있으며, 국제 당뇨병 연맹(International Diabetes Federation, IDF)에서는 2035년까지 세계 인구 10명 중 1명이 당뇨병에 걸리게 되어 유행병(Epidemic)상태를 넘어 당뇨병 범 유행(Pandemic)을 예상하고 있다(IDF, 2013). 우리나라도 당뇨병의 유병률은 2012년에 전체 성인의 10%에 육박하는 것으로 보고되었다(Ministry of Health and Welfare, 2012).

당뇨병은 고혈당이 지속적으로 유지되어 나타나는 특징으로(Scragg 등, 2004), 유병기간이 길어질수록 인슐린 분비저하와 함께 혈당조절이 불량해진다(Kang 등, 2002). 당뇨병 환자에서 혈당조절지표로 HbA_{1c} (Glycated hemoglobin, 당화혈색소)와 Fructosamine (Glycosylated protein, 당화단백질)을 사용한다(American Diabetes Association, 2010). HbA_{1c}는 당화로 인하여 혈색소에 당이 비가역적으로 결합한 형태로 과거 2-3개월 동안의 혈당상태를 반영하며(Krishnamurti & Steffes, 2001), Fructosamine은 당화혈색소단백 이외의 생체 모든 당화단백을 나타내고, 알부민의 반감기에 영향을 받아 과거 2-3주의 혈당 상태를 반영한다(Di Mauro 등, 2007). 또한 혈색소병증이나 빈혈, 만성신부전으로 적혈구 수명이 정상인보다 짧아져 HbA_{1c}의 수치에 신뢰성이 없는 경우(Barr 등, 2002), HbA_{1c}보다 더욱 예민하게 혈당 변화를 반영할 수 있는 장점이 있다(Kohzuma & Koga, 2010). HbA_{1c}와 Fructosamine은 성인에서 주로 발생하는 제2형 당뇨병의 치료 시 공복 혈당검사 또는 당부하 검사보다 개인 내 변동이 적고, 식사의 영향을 거의 받지 않기 때문에 당뇨병의 관리 및 당뇨병 합병증 발생의 예측인자로 사용되고 있다(ADA, 2010).

Vitamin D는 지용성 비타민으로 기름진 생선이나 달걀노른자, Vitamin D가 강화된 유제품 등을 통해서도 흡수되지만(Zhang & Naughton, 2010), 대부분은 피부에서 전구체인 7-dehydrocholesterol이 자외선을 받아 합성되고, 혈액내로 들어와 Vitamin D Binding Protein (VDBP)과 결합하여 간으로 이동한다(Lim, 2005). 간에서는 수산화효소(Hydroxylase)에 의해 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D) 형태로 순환계로 이동하며, 신장에서 수산화 과정을 거쳐 1,25(OH)₂D로 전환되어 생물학적 활성을 갖게 된다(Prentice 등, 2008). 1,25(OH)₂D는 활성형 Vitamin D이나 반감기가 4-6시간인데 비해, 25(OH)D는 반감기가 2-3주로 비교적 길어서 저장체로서의 기능을 하여 체내 Vitamin D의 영양 상태는 25(OH)D의 혈중 농도로 평가하고 있

다(Hollis & Horst, 2007).

전통적으로 Vitamin D의 기능은 부갑상샘호르몬(Parathyroid Hormone, PTH)과 함께 혈장 칼슘의 항상성 유지와 산화스트레스를 조절하며, 면역조절세포의 증식과 분화 조절에 관여한다(Zhang & Naughton, 2010). 이와 관련하여 Vitamin D에 대한 연구는 주로 PTH와 칼슘의 항상성과 관련된 골질환에 국한되어 진행되어왔으나, 최근 Vitamin D가 불충분할 경우 심혈관질환(Kienreich 등, 2013), 고혈압(Thacher & Clarke, 2011), 당뇨병(Pittas 등, 2007), 비만(Seo 등, 2012) 등과 같은 다양한 대사질환의 발병위험이 증가한다고 보고하였다.

Vitamin D가 감소할수록 당뇨병 발생이 증가한다는 연구는 꾸준히 진행되어 왔으나(Zhang & Naughton, 2010; Zella & Deluca, 2003), 당뇨병 환자에서 Vitamin D가 혈당조절에 어떤 역할을 하는지는 명확히 밝혀지지 않았고(Noh, 2009), 특히 Vitamin D와 밀접한 관련인자인 PTH의 효과를 보정하여 Vitamin D와 혈당조절지표와의 관련성을 파악한 연구는 거의 없었다. 따라서 본 연구는 혈당조절지표인 HbA_{1c} 및 Fructosamine을 이용하여 우리나라 당뇨병 환자들에서 PTH 수치를 보정한 후 Vitamin D와 혈당조절지표와의 관련성에 대하여 알아보고자 시행하였다.

II. 연구 방법

A. 연구대상

본 연구는 2015년 1월부터 2015년 4월까지 G지역에 소재한 일개 종합병원에 내원하여 당뇨병으로 치료받고 있는 성인을 대상으로 수행하였다. 연구에 동의한 232명을 연구대상으로 하였으며, 이들 중 설문지 및 자료가 불충분한 대상자 2명과 공복 시 혈당을 측정하지 못한 대상자 3명을 제외한 227명(남자 112명, 여자 115명)을 최종 연구대상자로 하였다. 이 연구는 2015년 1월 8일 조선대학교병원 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 연구승인을 받았다(IRB No. 2014-11-006-002).

B. 자료 수집방법

본 연구를 위해 설문조사와 신체계측 및 혈액검사를 실시하였다. 설문조사는 본 연구자가 연구대상자와 1대 1 면접조사를 통해 이루어 졌으며, 신체계측 및 혈액검사는 본 연구를 위해 훈련된 연구자들에 의해 실시되었다.

1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자의 일반적인 특성은 성별, 연령을 조사하였으며, 생활습관에 대한 내용으로 음주여부는 일주일에 소주 한잔 이상을 마시는 대상자를 현재 음주, 그렇지 않은 대상자를 현재 비음주로 구분하였다. 흡연여부는 최근 1개월 동안 하루에 담배 한 개피 이상을 피우는 대상자를 현재 흡연, 피우지 않는 대상자를 현재 비흡연으로 구분하였으며, 운동여부는 하루 30분 이상을 규칙적으로 실시하는 대상자를 운동하는 사람, 그렇지 않은 대상자를 운동하지 않는 사람으로 구분하였다.

혈당조절지표 및 Vitamin D에 대한 내용으로 당뇨병치료방법은 혈당강하제복용,

인슐린치료, 기타 복합적 방법으로 구분하였고, 대상자의 당뇨병에 대한 가족력과 당뇨병 이환기간을 조사하였다. 만성질환 개수는 당뇨병을 제외한 고혈압, 이상지질혈증, 심혈관질환, 관절염, 기타 만성질환을 갖고 있는 개수를 조사하여 1개, 2개, 3개 이상으로 구분하였고, Vitamin D 보충제 복용여부에 대해 조사하였다.

2. 신체계측 및 혈액 검사

신장 및 체중은 신발을 벗은 상태에서 자동신장측정기(AD-225A, Korea)로 측정하였고, 체질량지수(Body Mass Index, BMI)는 체중을 신장의 제곱으로 나눈 값 [체중(kg)/신장(m)²]으로 계산하였다. 혈압은 대상자들을 최소 5분 이상 안정시킨 후 우측 상박부에서 수은혈압계로 수축기혈압과 이완기혈압을 각각 2회 측정하여 두 값의 평균값을 사용하였다.

혈액검사는 채혈 시 검사 당일 8시간 이상 공복상태를 확인하여 정맥혈을 채혈하였다. 혈액검사지표로 공복혈당(Fasting Blood Glucose, FBG), Total cholesterol (TC), Triglyceride (TG), HDL-cholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C)은 자동 화학분석기(TOSHIBA accute 80FR, Japan)로 측정 하였으며, 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.

C. 자료 분석

자료의 통계처리는 SPSS WIN(ver. 18.0) 통계프로그램을 이용하였다. 연구대상자의 일반적 특성과 혈액검사에 대한 분포는 빈도와 백분율 또는 평균과 표준편차로 분석하였다. Vitamin D의 수준은 10.0 ng/mL 미만인 경우 결핍(deficiency), 10.0-19.9 ng/mL인 경우 불충분(insufficient), 20.0 ng/mL 이상인 경우를 적당(optimal)의 3구간으로 구분하여 정의하였다(Thacher 등, 2011). 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, Fructosamine, HbA_{1c}의 평균비교는 공분산분석(Analysis of covariance, ANCOVA)을 시행하였다. Model 1은 성별, 연령, BMI를 보정하였고, Model 2는 Model 1에서 흡연여부, 운동여부, 당뇨병이환기간, 당뇨병 가족력, 당뇨병을 제외한 만성질환개수, Vitamin D 보충제 복용, SBP, TC, TG, HDL-C을 추가 보정하였으며, Model 3은 Model 2에서 PTH를 추가 보정하였다. 모든 통계량의 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

Ⅲ. 연구 결과

A. 연구대상자의 일반적 특성 및 혈액검사

1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자에 대한 일반적 특성은 표 1과 같다. 전체 연구대상자는 227명으로 남성이 112명(49.3%), 여성은 115명(50.7%)이었다. 연령은 62.8 ± 9.8 세이었고, 신장은 161.6 ± 9.2 cm, 체중은 64.1 ± 11.2 kg이었으며, BMI는 24.4 ± 3.3 kg/m²이었다. SBP는 134.5 ± 14.2 mmHg이었고, DBP는 79.6 ± 7.5 mmHg이었다. 생활습관에서 현재 음주는 106명(46.7%)이었고, 현재 흡연은 54명(23.8%)이었으며, 현재 운동은 78명(34.4%)이었다.

당뇨병치료방법에서 혈당강하제 치료는 183명(80.6%)이었고, 인슐린치료는 11명(4.8%), 기타 복합적 치료는 33명(14.5%)이었다. 당뇨병 가족력이 있는 대상자는 53명(23.3%)이었고, 당뇨병 이환기간은 8.7 ± 5.4 년이었다. 당뇨병을 제외한 만성질환 개수는 1개 있는 경우 68명(30.0%)이었고, 2개 있는 경우 123명(54.2%), 3개 이상 있는 경우 36명(15.8%)이었다. Vitamin D 보충제를 복용하는 대상자는 54명(23.8%)이었다.

Table 1. General characteristics of investigation object people

(N=227)

Variable	Category	N(%) or Mean±SD
Sex	Male	112(49.3)
	Female	115(50.7)
Drinking	Drinker	106(46.7)
	Non-drinker	121(53.3)
Smoking	Current smoker	54(23.8)
	Non-smoker	173(76.2)
Exercise	Yes	78(34.4)
	No	149(65.6)
Treatment of Diabetes	Hypoglycemic agents	183(80.6)
	Insulin	11(4.8)
	Other complex	33(14.5)
Family history of diabetes	Yes	53(23.3)
	No	174(76.7)
Diabetes duration (year)		8.7±5.4
No of chronic disease	One	68(30.0)
	Two	123(54.2)
	Three or over	36(15.8)
Vitamin D suppliments	Yes	54(23.8)
	No	173(76.2)
Age (year)		62.8±9.8
Height (cm)		161.6±9.2
Weight (kg)		64.1±11.2
BMI (kg/m ²)		24.4±3.3
SBP (mmHg)		134.5±14.2
DBP (mmHg)		79.6±7.5

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

2. 연구대상자의 혈액검사

연구대상자의 혈액검사 결과는 표 2와 같다. FBG는 149.3±48.2 mg/dL 이었고, 혈중 지질과 관련된 혈액검사 지표 중 TC는 179.9±42.1 mg/dL, TG는 167.9±87.0 mg/dL, HDL-C은 44.7±11.5 mg/dL, LDL-C은 110.1±32.5 mg/dL이었다. HbA_{1c}는 7.4±0.84%이었고, Fructosamine은 333.8±57.8 μmol/L이었다. Vitamin D는 18.6±7.1 ng/mL이었으며, PTH는 62.3±22.5 pg/mL이었다.

Table 2. Blood test of investigation object people

Variable	Normal range	Mean±SD
FBG (mg/dL)	(70-110)	149.3±48.2
TC (mg/dL)	(130-200)	179.9±42.1
TG (mg/dL)	(35-150)	167.9±87.0
HDL-C (mg/dL)	(> 40)	44.7±11.5
LDL-C (mg/dL)	(< 130)	110.1±32.5
HbA _{1c} (%)	(< 6.5)	7.4±0.84
Fructosamine (μmol/L)	(≤ 285)	333.8±57.8
Vitamin D (ng/mL)	(≥ 20)	18.6±7.1
PTH (pg/mL)	(15.0-65.0)	62.3±22.5

FBG: fasting blood glucose, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, PTH: parathyroid hormone.

B. Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성 및 혈액검사

1. Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성

전체 대상자의 Vitamin D 수준에 따른 일반적 특성을 비교한 결과는 표 3과 같다. Vitamin D 수준에 따른 흡연여부에서 현재 흡연의 결핍 군은 8명(47.1%), 불충분 군은 35명(28.0%), 적당 군은 11명(12.9%)으로 결핍 군이 가장 높았고($p=0.002$), 운동여부에서 현재 운동은 결핍 군이 1명(5.9%), 불충분 군이 27명(21.6%), 적당 군이 50명(58.8%)으로 적당 군이 가장 높아 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). 당뇨병을 제외한 만성질환개수가 2개인 경우, 결핍 군은 10명(58.8%), 불충분 군은 74명(59.2%), 적당 군은 39명(45.9%)으로 가장 높아 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). 또한, SBP에서 결핍 군은 136.2 ± 12.9 mmHg, 불충분 군은 136.5 ± 16.4 mmHg, 적당 군은 131.0 ± 9.7 mmHg로 Vitamin D 수준과 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.020$).

그 밖의 성별, 음주여부, Vitamin D 보충제복용, 당뇨병 치료방법, 당뇨병 가족력, 연령, 신장, 체중, BMI, DBP, 당뇨병 이환기간은 Vitamin D 수준에 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 3. General characteristics in accordance with the Vitamin D level

(N=227)

Variable	Category	Vitamin D			p-value
		<10.0 (ng/mL)	10.0-19.9 (ng/mL)	≥20.0 (ng/mL)	
Sex	Male	8(47.1)	55(44.0)	49(57.6)	0.142
	Female	9(52.9)	70(56.0)	36(42.4)	
Drinking	Drinker	10(58.8)	61(48.8)	35(41.2)	0.342
	Non-drinker	7(41.2)	64(51.2)	50(58.8)	
Smoking	Current smoker	8(47.1)	35(28.0)	11(12.9)	0.002
	Non-smoker	9(52.9)	90(72.0)	74(87.1)	
Exercise	Yes	1(5.9)	27(21.6)	50(58.8)	<0.001
	No	16(94.1)	98(78.4)	35(41.2)	
Treatment of Diabetes	Hypoglycemic agents	12(70.6)	101(80.8)	70(82.4)	0.682
	Insulin	1(5.9)	7(5.6)	3(3.5)	
	Other complex	4(23.5)	17(13.6)	12(14.1)	
Family history of diabetes	Yes	3(17.6)	35(28.0)	15(17.6)	0.216
	No	14(82.4)	90(72.0)	70(82.4)	
Diabetes duration (year)		10.0±6.3	9.1±6.0	7.8±4.1	0.147
No of chronic disease	One	2(11.8)	27(21.6)	39(45.9)	<0.001
	Two	10(58.8)	74(59.2)	39(45.9)	
	Three or over	5(29.4)	24(19.2)	7(8.2)	
Vitamin D suppliments	Yes	2(11.8)	33(26.4)	19(22.4)	0.398
	No	15(88.2)	92(73.6)	66(77.6)	
Age (year)		64.8±9.5	62.4±10.0	62.8±9.6	0.632
Height (cm)		160.1±6.7	160.8±9.4	163.1±9.1	0.163
Weight (kg)		61.3±10.9	64.5±10.9	64.0±11.7	0.559
BMI (kg/m ²)		23.8±3.9	24.8±3.4	23.8±3.0	0.083
SBP (mmHg)		136.2±12.9	136.5±16.4	131.0±9.7	0.020
DBP (mmHg)		81.9±6.0	80.1±8.6	78.4±5.6	0.122

All values are given as n (%) or mean ± standard deviation.

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

2. Vitamin D 수준에 따른 혈액검사

대상자의 Vitamin D 수준에 따른 혈액검사를 비교한 결과는 표 4와 같다. LDL-C의 평균값은 결핍 군이 124.7±21.8 mg/dL, 불충분 군이 114.9±35.3 mg/mL, 적당 군은 100.2±27.3 mg/mL으로 Vitamin D 수준에 따라 유의한 차이를 보였고(p=0.001), HbA_{1c}는 결핍 군이 7.8±0.6%, 불충분 군이 7.5±0.9%, 적당 군은 7.1±0.6%로 Vitamin D 수준에 따라 유의한 차이를 보였다(p<0.001). Fructosamine은 결핍 군이 370.2±48.3 μmol/L, 불충분 군이 350.0±61.8 μmol/L, 적당 군은 302.6±35.5 μmol/L으로 Vitamin D 수준에 따라 유의한 차이를 보였고(p<0.001), PTH는 결핍 군이 77.2±26.4 pg/mL, 불충분 군은 68.4±23.0 pg/mL, 적당 군은 50.3±14.1 pg/mL으로 Vitamin D 수준에 따라 유의한 차이를 보였다(p<0.001). FBG, TC, TG, HDL-C의 평균값은 Vitamin D 수준에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 4. Blood test in accordance with the Vitamin D level

Variable	Vitamin D			p-value
	<10.0 (ng/mL)	10.0-19.9 (ng/mL)	≥20.0(ng/mL)	
FBG (mg/dL)	151.4±20.0	152.6±58.1	144.0±33.9	0.440
TC (mg/dL)	172.4±31.9	183.7±46.9	175.8±35.8	0.306
TG (mg/dL)	172.6±66.7	176.6±103.5	154.2±58.2	0.184
HDL-C (mg/dL)	39.2±8.8	44.5±11.7	46.0±11.4	0.087
LDL-C (mg/dL)	124.7±21.8	114.9±35.3	100.2±27.3	0.001
HbA _{1c} (%)	7.8±0.6	7.5±0.9	7.1±0.6	<0.001
Fructosamine (μmol/L)	370.2±48.3	350.0±61.8	302.6±35.5	<0.001
PTH (pg/mL)	77.2±26.4	68.4±23.0	50.3±14.1	<0.001

FBG: fasting blood glucose, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, PTH: parathyroid hormone.

C. Vitamin D와 FBG, Fructosamine, HbA_{1c}와의 관련성

1. Vitamin D 수준에 따른 FBG와의 평균비교

Vitamin D 수준에 따른 FBG와의 평균비교는 표 5와 같다. Vitamin D 수준에 따른 FBG의 평균값은 성별, 연령, BMI를 보정한 경우(Model 1), 결핍 군은 151.7±11.5 mg/dL, 불충분 군은 153.4±4.26 mg/dL, 적당 군은 142.7±5.18 mg/dL로 Vitamin D 수준에 따른 FBG의 평균값은 유의한 차이가 없었다(p=0.281).

Model 1에서 흡연여부, 운동여부, Vitamin D 보충제 복용, 당뇨병가족력, 당뇨병을 제외한 만성질환개수, SBP, 당뇨병이환기간, TC, TG, HDL-C을 추가 보정한 경우(Model 2), 결핍 군은 150.4±11.5 mg/dL, 불충분 군은 149.9±4.33 mg/dL, 적당 군은 148.1±5.59 mg/dL로 Vitamin D 수준에 따른 FBG의 평균값은 유의한 차이가 없었다(p=0.971).

Model 2에서 PTH를 추가 보정한 경우(Model 3), 결핍 군은 148.4±11.8 mg/dL, 불충분 군은 149.2±4.42 mg/dL, 적당 군은 149.5±5.89 mg/dL로 Model 3에서도 Vitamin D 수준에 따른 FBG의 평균값은 유의한 차이가 없었다(p=0.997).

Table 5. FBG compared with the average of Vitamin D levels

Vitamin D level	Model 1*	Model 2**	Model 3†
<10.0 (ng/mL)	151.7±11.5	150.4±11.5	148.4±11.8
10.0-19.9 (ng/mL)	153.4±4.26	149.9±4.33	149.2±4.42
≥20.0 (ng/mL)	142.7±5.18	148.1±5.59	149.5±5.89
p-value	0.281	0.971	0.997

Values are Mean ± Standard Error

* Adjusted for sex, age and BMI.

** Adjusted for Model 1 plus smoking, exercise, vitamin D supplements, family history of diabetes, no of chronic disease, systolic BP, diabetes duration, TC, TG and HDL-C.

† Adjusted for Model 2 plus PTH.

2. Vitamin D 수준에 따른 Fructosamine과의 평균비교

Vitamin D 수준에 따른 Fructosamine과의 평균비교는 표 6과 같다. Vitamin D 수준에 따른 Fructosamine의 평균값은 성별, 연령, BMI를 보정한 경우(Model 1), 결핍 군은 $369.9 \pm 12.7 \mu\text{mol/L}$, 불충분 군은 $350.5 \pm 4.7 \mu\text{mol/L}$, 적당 군은 $301.8 \pm 5.7 \mu\text{mol/L}$ 로 Vitamin D 수준이 감소할수록 Fructosamine은 유의하게 증가하였다 ($p < 0.001$).

Model 1에서 흡연여부, 운동여부, Vitamin D 보충제 복용, 당뇨병가족력, 당뇨병을 제외한 만성질환개수, SBP, 당뇨병이환기간, TC, TG, HDL-C을 추가로 보정한 경우(Model 2), 결핍 군은 $364.9 \pm 13.0 \mu\text{mol/L}$, 불충분 군은 $347.2 \pm 4.8 \mu\text{mol/L}$, 적당 군은 $317.8 \pm 6.2 \mu\text{mol/L}$ 로 Vitamin D 수준이 감소할수록 Fructosamine은 유의하게 증가하였다($p < 0.001$).

Model 2에서 PTH를 추가 보정한 경우(Model 3), 결핍 군은 $357.1 \pm 13.1 \mu\text{mol/L}$, 불충분 군은 $344.5 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$, 적당 군은 $313.3 \pm 6.4 \mu\text{mol/L}$ 로 Model 3에서도 Vitamin D 수준이 감소할수록 Fructosamine은 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p = 0.001$).

Table 6. Fructosamine compared with the average of Vitamin D levels

Vitamin D level	Model 1*	Model 2**	Model 3†
<10.0 (ng/mL)	369.9 ± 12.7	364.9 ± 13.0	357.1 ± 13.1
10.0-19.9 (ng/mL)	350.5 ± 4.7	347.2 ± 4.8	344.5 ± 4.9
≥ 20.0 (ng/mL)	301.8 ± 5.7	317.8 ± 6.2	313.3 ± 6.4
p-value	<0.001	<0.001	0.001

Values are Mean \pm Standard Error

* Adjusted for sex, age and BMI.

** Adjusted for Model 1 plus smoking, exercise, vitamin D supplements, family history of diabetes, no of chronic disease, systolic BP, diabetes duration, TC, TG and HDL-C.

† Adjusted for Model 2 plus PTH.

3. Vitamin D 수준에 따른 HbA_{1c}와의 평균비교

Vitamin D 수준에 따른 HbA_{1c}와의 평균비교는 표 7과 같다. Vitamin D 수준에 따른 HbA_{1c}의 평균값은 성별, 연령, BMI를 보정한 경우(Model 1), 결핍 군은 7.82±0.20%, 불충분 군은 7.55±0.07%, 적당 군은 7.11±0.09%로 Vitamin D 수준이 감소할수록 HbA_{1c}는 유의하게 증가하였다(p<0.001).

Model 1에서 흡연여부, 운동여부, Vitamin D 보충제 복용, 당뇨병가족력, 당뇨병을 포함한 만성질환개수, SBP, 당뇨병이환기간, TC, TG, HDL-C을 추가 보정한 경우(Model 2), 결핍 군은 7.77±0.21%, 불충분 군은 7.52±0.08%, 적당 군은 7.16±0.10%로 Vitamin D 수준이 감소할수록 HbA_{1c}는 유의하게 증가하였다(p=0.011).

Model 2에서 PTH를 추가 보정한 경우(Model 3), 결핍 군은 7.79±0.21%, 불충분 군은 7.53±0.08%, 적당 군은 7.15±0.10%로 Model 3에서도 Vitamin D 수준이 감소할수록 HbA_{1c}는 유의하게 증가하였다(p=0.015).

Table 7. HbA_{1c} compared with the average of the Vitamin D levels

Vitamin D level	Model 1*	Model 2**	Model 3 [†]
<10.0 (ng/mL)	7.82±0.20	7.77±0.21	7.79±0.21
10.0-19.9 (ng/mL)	7.55±0.07	7.52±0.08	7.53±0.08
≥20.0 (ng/mL)	7.11±0.09	7.16±0.10	7.15±0.10
p-value	<0.001	0.011	0.015

Values are Mean ± Standard Error

* Adjusted for sex, age and BMI.

** Adjusted for Model 1 plus smoking, exercise, vitamin D supplements, family history of diabetes, no of chronic disease, systolic BP, diabetes duration, TC, TG and HDL-C.

[†] Adjusted for Model 2 plus PTH.

IV. 고 찰

본 연구는 G지역에 소재한 일개 종합병원에 내원하여 당뇨병으로 치료받고 있는 성인 227명을 연구대상으로 Vitamin D와 HbA_{1c} 및 Fructosamine과의 관련성을 평가하였다. 본 연구에서 Vitamin D의 수준을 구분하여 2-3개월 전의 장기적인 혈당조절지표인 HbA_{1c}와 2-3주 전의 중기적인 혈당조절지표인 Fructosamine, 혈당변동지표인 FBG와의 관련성을 확인한 결과, Vitamin D가 감소할수록 HbA_{1c} 및 Fructosamine이 증가됨을 확인하였고, 여러 관련 변수 및 PTH를 보정한 후에도 Vitamin D가 감소할수록 HbA_{1c}와 Fructosamine이 통계적으로 유의하게 증가하였지만 FBG는 통계적으로 유의하지 않았다.

Vitamin D의 부족은 당뇨병 발생의 관련인자라고 하였다(Park & Kim, 2013). 최근 성인 1080명의 Vitamin D 농도에 따른 당뇨병 발생률을 5년간 추적한 전향적 연구결과(Lim 등, 2013), Vitamin D 농도가 <10 ng/mL 군이 ≥20 ng/mL 군에 비해 당뇨병 발생이 3.23배(95% CI, 1.66-6.30) 더 높았고, Song 등(2013)은 Vitamin D의 농도와 당뇨병 발생에 대한 21개의 전향적 연구들의 메타분석에서 Vitamin D 농도가 4 ng/mL 증가함에 따라 당뇨병의 발병 위험도가 4% 감소하는 것을 확인하여 당뇨병 발생에 있어 Vitamin D와의 관련성을 보고하였다.

당뇨병 환자에서 Vitamin D와 혈당조절지표와의 관련성이 있다는 연구들(Pittas 등, 2007; Borissova 등, 2003)이 있지만, 이들의 관련성에 대해서는 상이한 결과들이 보고되고 있다(Noh, 2009). 50명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 Shanthi 등(2012)의 연구에서는 혈청 Vitamin D 수준이 낮을수록 HbA_{1c}(R=-0.173)는 더 높았고, 53명의 제1형 당뇨병 소아환자를 대상으로 한 Magee 등(2012)의 연구에서도 Vitamin D와 HbA_{1c} 사이에서 음의 상관성을 보고하였다. 그러나 Parekh 등(2014)은 Vitamin D가 결핍된 제2형 당뇨병 환자에서 Vitamin D와 HbA_{1c}와의 관계를 평가한 결과, 관련성이 없었다고 보고하였다. Haroon 등(2015)은 당뇨병 환자를 대상으로 실시한 무작위 대조군시험 17개의 연구와 7개의 종단적 연구를 분석한 결과, 단기적으로 실시한 연구에서는 Vitamin D의 증가로 HbA_{1c}가 호전되었고, 장기적인 연구에서는 Vitamin D와 HbA_{1c}와는 관련성이 없었다고 하였다. 본 연구에서는 당뇨병 환자에서 Vitamin D가 감소할수록 장기 혈당조절지표인 HbA_{1c}가 증가한다는 선행연구(Shanthi 등, 2012; Magee 등, 2012)의 결과와 유사하였다.

Fructosamine은 당뇨병 환자에서 중기적인 혈당조절지표로써(Di Mauro 등, 2007), 대부분 HbA_{1c}의 신뢰도가 낮아질 경우에 한정되어 이용된다(Barr 등, 2002). 이에 Vitamin D와 Fructosamine의 관련성에 대한 연구는 제한적이나, Rahman 등(2013)이 당뇨병성 족부궤양 환자를 대상으로 Vitamin D 투여 군과 위약 투여 군을 4주간 치료한 연구에서, Vitamin D 투여 군은 치료 전 Fructosamine이 666.5±114.3 $\mu\text{g/mL}$ 에서 4주 후 401.2±68.2 $\mu\text{g/mL}$ 로 39% 감소하였고, 위약 투여 군은 치료 전 Fructosamine이 544.13±82.7 $\mu\text{g/mL}$ 에서 4주 후 610.91±130.6 $\mu\text{g/mL}$ 로 12% 증가하여 Vitamin D와 Fructosamine과의 관련성이 있음을 보고하였다. 그러나 Madar 등(2014)의 연구에서는 Vitamin D 투여 군과 위약 대조 시험을 16주간 진행한 결과, Vitamin D 투여 군의 투여 전 Fructosamine의 농도는 251 $\mu\text{g/mL}$ 에서 16주 후 249.5 $\mu\text{g/mL}$ 로 Fructosamine은 개선되지 않았으며, 위약 대조군에서도 투여 전 245 $\mu\text{g/mL}$ 에서 16주 후 242.8 $\mu\text{g/mL}$ 로 차이가 없었다. 본 연구에서의 Fructosamine은 Vitamin D 수준이 감소할수록 유의하게 증가하여($p=0.001$), Vitamin D와의 관련성이 있음을 확인하였다.

FBG는 당뇨병 환자에서 혈당변동수준을 확인하기 위해 활용되는데(ADA, 2010), Vitamin D 수준과 FBG가 관련이 있는 연구(Need 등, 2005; Johnson 등, 2010)가 있는 반면, Vitamin D와 FBG와의 관련성을 입증하지 못한 연구도 있다(Dalgard 등, 2011). 본 연구에서는 Vitamin D의 수준에 따른 FBG는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이는 당뇨병 환자들의 특성상 치료에 있어서 혈당강하제 및 인슐린 투여에 의해 FBG의 수준이 변화하고, FBG의 측정 시 공복 전의 식이섭취 수준에 따라 인슐린 반응의 차이가 있어(Choi & Kwak, 2008), Vitamin D 수준과 FBG는 유의한 차이가 없는 것으로 생각된다.

기존 선행연구들은 당뇨병 환자에서 Vitamin D가 혈당조절에 어떤 역할을 하는지를 세 가지 기전으로 설명하고 있다. 첫째, 당뇨병의 주요한 병인인 췌장 베타세포의 인슐린 분비능장애에 Vitamin D가 관여할 것으로 추측하고 있으며(Rohlfing 등, 2002; Di Mauro 등, 2007), Scragg 등(2004)의 연구에서도 베타세포의 인슐린 분비기능 부전과 Vitamin D 부족이 함께 보고되었다. 동물실험에서도 Vitamin D 수용체 기능장애를 가진 쥐에게 인슐린 분비가 감소하고, 혈당이 상승함을 확인하였다(Zeitz 등, 2003), 이는 Vitamin D가 인슐린 분비능에 영향을 미치며(Rohlfing 등, 2002), 인슐린 분비능이 낮은 당뇨병 환자에서 Vitamin D의 부족은 혈당 조절

을 더욱 불량하게 만들어(Kang 등, 2002), 혈당조절지표인 HbA_{1c}와 Fructosamine을 증가시키는 것으로 사료된다.

둘째, Vitamin D 결핍이 있는 당뇨병 환자는 인슐린저항성이 높다고 하였으며 (Chiu 등, 2004), Machieu & Badenhop (2005)도 Vitamin D와 인슐린저항성과의 관련성을 보고하고 있다. Choi 등(2009)의 연구에서도 인슐린저항성을 나타내는 HOMA_{IR}에 따른 Vitamin D의 수준을 비교한 결과, Vitamin D의 수준이 증가할수록 HOMA_{IR}의 값은 낮게 측정되어 인슐린저항성 개선을 위해 적절한 Vitamin D 수준 유지의 필요성을 보고하였고, Harkness & Bonny (2005)의 연구에서는 낮은 Vitamin D의 수준은 인슐린저항성의 위험요인임을 보고하고 있다. 하지만, Seida 등(2014)의 무작위 대조 실험에서는 Vitamin D와 인슐린저항성 평가에 유의한 효과가 없었다는 보고도 있다. 이에 Vitamin D가 인슐린저항성을 개선시키는 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않아 향후 이들의 인과관계를 확인하기 위한 연구가 필요하겠다.

셋째, Vitamin D는 기능적으로 당화반응에 의한 손상과 염증반응을 조절(Mora 등, 2008)하여 염증성 사이토카인(TNF- α 와 IL-6)들의 발현을 억제하고, 림프구 등을 포함한 면역 세포들의 증식과 분화를 억제하는 등의 효과를 통해 염증반응을 감소시킨다(Riachy 등, 2002; Machieu & Badenhop, 2005). 당뇨병 환자에서 고혈당으로 인한 당화의 증가는 체내 단백질이 손상을 받아 최종당화산물을 형성시킨다(ADA, 2010; Di Mauro 등, 2007). 최종당화산물은 산화 스트레스를 유발하여 특히, 신체 대사가 활발한 신장사구체, 안구의 망막세포, 췌장의 베타세포에 영향을 주며, 당화에 의한 베타세포의 영향은 인슐린저항성을 증가시키는 연결고리임을 보고하였다(Endo 등, 2001; Sato 등, 2006). Cellek 등(2004)은 Vitamin D가 결핍된 당뇨병 환자에서 당화에 의한 혈당조절지표의 현저한 증가는 당뇨병 합병증 발생에도 영향을 준다고 하여 Vitamin D는 당화에 의한 염증반응에도 관여하는 것으로 생각된다.

이상의 결과에서 당뇨병의 주요한 병인인 인슐린 분비감소와 인슐린저항성의 증가, 당화의 진행에 Vitamin D가 관여하여 당뇨병 환자에서 Vitamin D가 감소할수록 혈당조절지표인 HbA_{1c}와 Fructosamine이 증가하는 것으로 사료된다.

한편, Vitamin D는 칼슘과 인의 평형수준을 조절한다(Fujita & Palmieri, 2000). 그러나 Vitamin D의 부족은 칼슘 흡수 장애로 칼슘의 농도가 낮아지면서 PTH를

증가시키게 된다(Holick & Chen, 2008). Vitamin D의 부족으로 증가된 PTH는 역설적으로 칼슘농도를 증가시켜 인슐린의 체내 작용을 감소시킨다(Fujita & Palmieri, 2000). 본 연구의 당뇨병 환자에서 Vitamin D 수준에 따른 PTH는 결핍군에서 77.2 ± 26.4 pg/mL, 불충분 군은 68.4 ± 23.0 pg/mL, 적당 군에서는 50.3 ± 14.1 pg/mL로 Vitamin D의 수준이 감소할수록 PTH는 증가하였으나, 공분산분석에서 PTH를 보정한 후에도 Vitamin D가 감소할수록 혈당조절지표인 HbA_{1c}와 Fructosamine이 유의하게 증가하였다. 이는 당뇨병 환자들에 있어서 Vitamin D의 감소는 Vitamin D와 밀접한 관련인자인 PTH의 영향을 받지 않고 혈당조절지표인 HbA_{1c}와 Fructosamine이 증가하는 것으로 사료된다.

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 단면연구이기 때문에 Vitamin D와 HbA_{1c}, Fructosamine 사이의 인과관계를 설명할 수가 없었다. 향후 이들의 인과관계를 확인하기 위한 추적연구가 필요할 것으로 사료된다. 둘째, 당뇨병 환자에서 HbA_{1c}와 Fructosamine 측정치에 영향을 미칠 수 있는 이상혈색소증이나 빈혈 등의 혈액질환, 신장 및 간질환을 배제하지 못하였다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 기존 선행연구(Borissova 등, 2003; Hypponen & Power, 2006; Pittas 등, 2007; Scragg 등, 2004)에서 Vitamin D와 당뇨병에 관한 변수로 혈당의 장기지표인 HbA_{1c}만 제시되었으나, 본 연구에서는 혈당의 장기지표인 HbA_{1c}와 중기지표인 Fructosamine을 같이 제시하여 관련성을 분석함에 연구의 의의를 가지고 있다. 이상의 결과로 당뇨병 환자에서 규칙적인 운동 및 야외활동으로 자외선에 의한 적절한 Vitamin D의 적정 수준을 유지하기 위한 노력이 강구되어야 할 것으로 사료된다.

V. 요약 및 결론

본 연구는 2015년 1월부터 2015년 4월까지 G지역에 소재한 일개 종합병원에 내원하여 당뇨병으로 치료받고 있는 성인 227명을 연구대상으로 Vitamin D와 HbA_{1c} 및 Fructosamine과의 관련성에 대해 알아보려고 하였다.

자료 수집은 연구대상자와 1대 1 면접조사를 통해 서면 동의서와 인체유래물 연구동의서를 받은 후 설문지와 혈액검사 자료를 수집하였다. 조사내용은 대상자의 성별, 연령, 신장, 체중, BMI, 흡연여부, 음주여부, 운동여부, Vitamin D 보충제 복용유무, 당뇨병치료방법, 당뇨병가족력, 당뇨병이환기간, 당뇨병을 제외한 만성질환 개수를 조사하였으며, 수축기혈압과 이완기혈압을 측정하였고, 혈액검사는 FBG, TC, TG, HDL-C, LDL-C, HbA_{1c}, Fructosamine, Vitamin D, PTH를 검사하였다. 수집된 자료는 SPSS를 이용하여 ANOVA, ANCOVA를 시행하여 분석하였다.

본 연구의 주요결과는 다음과 같다.

첫째, Vitamin D 결핍 군의 HbA_{1c}는 $7.79 \pm 0.21\%$, 불충분 군은 $7.53 \pm 0.08\%$, 적당 군에서는 $7.15 \pm 0.10\%$ 로 Vitamin D 수준이 감소할수록 HbA_{1c}는 증가하였다.

둘째, Vitamin D 결핍 군의 Fructosamine은 $357.1 \pm 13.1 \mu\text{mol/L}$, 불충분 군은 $344.5 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$, 적당 군에서는 $313.3 \pm 6.4 \mu\text{mol/L}$ 로 Vitamin D 수준이 감소할수록 Fructosamine은 증가하였다.

셋째, 여러 관련 변수와 PTH를 보정한 후에도 Vitamin D가 감소할수록 혈당조절지표인 HbA_{1c}와 Fructosamine이 유의하게 증가하였다.

이상의 결과를 종합해보면, 당뇨병 환자에서 Vitamin D의 감소는 Vitamin D와 밀접한 관련인자인 PTH의 영향을 받지 않고 혈당조절지표인 HbA_{1c}와 Fructosamine이 증가하였다. 이에 당뇨병 환자들에 있어서 규칙적인 운동 및 야외활동으로 자외선에 의한 적절한 Vitamin D의 적정 수준을 유지하기 위한 노력이 강구되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- American Diabetes Association. “Standards of medical care in diabetes”, *Diabetes Care*, 2010, 33(1):11-61.
- Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. “Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus”, *Annals of Internal Medicine*, 2002, 137(4):263-272.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. “The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients”, *International Journal of Clinical Practice*, 2003, 57(4): 258-261.
- Cellek S, Qu W, Schmidt AM, Moncada S. “Synergistic action of advanced glycation end products and endogenous nitric oxide leads to neuronal apoptosis in vitro: A new insight into selective nitroergic neuropathy in diabetes”, *Diabetologia*, 2004, 47(2):331-339.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. “Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction”, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 79(5):820-825.
- Choi EO, Kwak CY, “Development of System Dynamics Model for the Variation of Plasma Glucose Levels in Patients with Type 2 Diabetes”, *Korean System Dynamics Society*, 2008, 9(1):155-170.
- Choi YM, Lee JH, Han JS. “Effects of Vitamin D and Calcium Intervention on the Improvement of Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”, *Journal of Korean Diabetes*, 2009, 33(4):324-334.
- 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.
- Di Mauro M, Lazzarini D, Fumelli P, Carle F, Kosmidis A. “Bioelectrical impedance analysis and diabetes mellitus: which correlation among

- fructosamine, glycosylated haemoglobin and exchangeable potassium”, *Minerva Medica*, 2007, 98(6):633–638.
- Endo M, Yanagisawa K, Tsuchida K, Okamoto T, Matsushita T, Higuchi M, Matsuda M, Takeuchi M, Makita Z, Koike T. “Increased levels of vascular endothelial growth factor and advanced glycation end products in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy”, *Hormone and Metabolic Research*, 2001, 33(5):317–322.
- Fujita T, Palmieri GM. “Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload”, *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2000, 18(3):109–125.
- Harkness LS, Bonny AE. “Calcium and vitamin D status in the adolescent, key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis”, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2005, 18(5):305–311.
- Haroon NN, Anton A, John J, Mittal M. “Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies”, *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 2015, 14(3):1–11.
- Hollis BW, Horst RL. “The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going”, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2007, 103(3):473–476.
- Holick MF, Chen TC. “Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences”, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 87(4):1080–1086.
- Hypponen E, Power C. “Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity”, *Diabetes Care*, 2006, 29(10):2244–2246.
- International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas Diabetes almanac*, Sixth edition chapter 2 the global burden, 2013, 29–41.
- Johnson MD, Nader NS, Weaver AL, Singh R, Kumar S. “Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in

- pediatric outpatients”, *Journal of Pediatrics*, 2010, 156(3):444-449.
- Kang JM, Lee WY, Kim JY, Yun JW, Kim SW. “Relationship between C-peptide, Metabolic Control and chronic complications in type 2 diabetes”, *Journal of Korean Diabetes Association*, 2002, 26(6):490-499.
- Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Grubler MR, Pilz S. “Vitamin D and cardiovascular disease”, *Journal of Nutrients*, 2013, 5(8):3005-3021.
- Krishnamurti U, Steffes MW. “Glycohemoglobin a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus”, *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2001, 47(7):1157-1165.
- Kohzuma T, Koga M. “Lucica GA-L glycated albumin assay kit: a new diagnostic test for diabetes mellitus”, *Molecular Diagnosis and Therapy*, 2010, 14(1):49-51.
- Lim HJ. “Serum 25-hydroxyvitamin D status and associated factors in premenopausal working women”, *Korean Journal of Community Nutrition*, 2005, 10(1):79-90.
- Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, Billings LK, Meigs JB. “Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects”, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2013, 97(3):524-530.
- Machieu C, Badenhop K. “Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art”, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2005, 16(6):261-266.
- Madar AA, Knutsen KV, Stene LC, Brekke M, Meyer HE, Lagerlov P. “Effect of vitamin D3 supplementation on glycated hemoglobin (HbA1c), fructosamine, serum lipids, and body mass index: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled trial among healthy immigrants living in Norway”, *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2014, 2(1):1-8.
- Magee L, Mughal Z, Ehtisham S, Marshall M, Campbell J, Ainsworth S, Bone M, Doughty I, Clayton P. “The relationship between Vitamin D and HbA1c in a type 1 diabetic paediatric population: case reports”, *Journal of*

- Society for Endocrinology, 2012, 28(1):38,
- Ministry of Health and Welfare, Korea Health Statistics, 2012.
- Mora JR, Iwata M, Andrian UH. “Vitamin effects on the immune system: vitamin A and D take centre stage”, *Nature Reviews Immunology*, 2008, 8(9):685–698.
- Need AG, O’Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. “Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women”, *Journal of Clinical Endocrinology*, 2005, 62(6):738–741.
- Noh JH. “Vitamin D and Diabetes Mellitus”, *Journal of Korean Diabetes*, 2009, 33:276–278.
- Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. “Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus”, *Journal of Endocrine Practice*, 2010, 16(4):600–608.
- Park JH, Kim MK. “Diabetes and Vitamin D”, *Journal of Korean Diabetes*, 2013, 14(4):190–193.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. “The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92(6):2017–2029.
- Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. “Vitamin D across the lifecycle physiology and biomarkers”, *The American Journal of clinical nutrition*, 2008, 88(2):500–506.
- Rahman NM, Shamma KA, Al-Ahmady SK. “Study the effect of Zinc/or Vit.D3 on Percentage of Healing of Diabetic Foot Ulcer in Iraqi Patients”, *International Journal of Advances in Pharmacy Biology and Chemistry*, 2013, 2(4):600–604.
- Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, Gmyr V, Bouckenooghe T, Dubois M, Pattou F. “1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis:

- implication of the antiapoptotic protein A20", *Journal of Endocrinology*, 2002, 143(12):4809-4819.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HS, Little RR, England JD, Tennillm A, Godstein DE. "Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}", *Diabetes Care*, 2002, 25(2):275-278.
- Sato T, Iwaki M, Shimogaito N, Wu XG, Yamagishi S, Takeuchi M. "TAGE(toxic AGEs) theory in diabetic complications", *England Journal of Current Molecular Medicine*, 2006, 6(3):351-358.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. "serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey", *Diabetes Care*, 2004, 27(12):2813-2818.
- Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, Hanley DA, Pittas AG, Tjosvold L, Johnson JA. "Effect of Vitamin D3 Supplementation on Improving Glucose Homeostasis and Preventing Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99(10):2014-2136.
- Seo JA, Cho H, Eun CR, Yoo HJ, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Park MH, Han C, Kim NH. "Association between visceral obesity and sarcopenia and vitamin D deficiency in older Koreans: The Ansan Geriatric Study", *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012, 60(4):700-706.
- Shanthi B, Revathy C, Devi AJM, Parameshwari PJ, Stephen T. "Serum 25(OH)D and Type 2 Diabetes Mellitus", *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2012, 6(5):774-776.
- Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. "Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of propective studies", *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1422-1428.
- Thacher TD, Clarke BL. "Vitamin D insufficiency", *Mayo Clinic Proceedings*, 2011, 86(1):50-60.
- Zeit U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. "Impaired

insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor”, Federation of American Societies for Experimental Biology, 2003, 17(3):509-511.

Zella JB, DeLuca HF. “Vitamin D and autoimmune diabetes”, Journal of Cellular Biochemistry, 2003, 88(2):216-222.

Zhang R, Naughton DP. “Vitamin D in health and disease current perspectives”, Journal of Nutrition, 2010, 65(9):1-33.