중환자에서 나타나는 비타민 D 결핍의 임상적 의의

이지현¹ · 이재명²

¹아주대학교병원 영양팀, ²고려대학교 의과대학 안암병원 외과

Vitamin D Deficiency in Critically Ill Patients

Ji Hyun Lee, M.S.¹, Jae-Myeong Lee, M.D.²

¹Food Service and Clinical Nutrition Team, Ajou University Hospital, Suwon, ²Department of Surgery, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Vitamin D deficiency is a commonly observed global phenomenon in both the general population as well as hospitalized patients, especially critically ill patients. Many studies have demonstrated an association between vitamin D deficiency and risk of chronic diseases, including cardiovascular disease, diabetes, cancers, autoimmune diseases, and infectious diseases. Vitamin D deficiency is also associated with multiple adverse health outcomes, including increased morbidity and mortality in critically ill patients. The purpose of this review article is to present the current knowledge of clinical outcomes as well as the positive and adverse effects of vitamin D supplements on the relationship between vitamin D status and critical illness. In addition, future strategies for dealing with vitamin D deficiency are suggested. (*Surg Metab Nutr* 2017;8:17-22)

Key Words: Vitamin D, Deficiency, Criticall ill

서 론

비타민 D는 칼슘의 항상성 유지와 뼈와 무기질 대사에 필수적이다.[1] 비타민 D가 충분하지 않으면 골다공증과 골절의 위험이 증가된다.[2] 비타민 D의 결핍은 소아에서는 구루병, 성인에서는 골연화증을 초래하고, 노인 등 취약 인구에서 낙상 및 신체기능 약화의 위험인자가 된다.[2-5]

최근의 연구결과, 비타민 D의 부족은 뼈 대사뿐 아니라, 당뇨병[6,7]이나 암,[8,9] 심혈관질환,[10,11] 자가면역질환,[12, 13] 결핵 등의 감염질환[14]의 발생과도 관련이 있음이 밝혀졌다. 반대로 비타민 D 과잉은 고칼슘혈증과 연조직의 석회화 및 신장 및 심혈관계의 손상을 유발한다.

우리나라는 4계절이 비교적 뚜렷한 국가로 일조량이 비교적 충분하였기 때문에, 비타민 D 영양상태는 그 동안 큰 관심의

대상이 아니었다. 그러나, 사람들이 실내에서 활동하는 시간이 많아진데 더해 점차 대기오염이 증가하면서, 비타민 D의 합성에 필수적인 자외선에 노출될 기회가 적어짐에 따라 비타민 D 결핍 위험이 증가하고 있다.

비타민 D의 결핍은 인종, 연령, 거주 지역, 질병 상태나 문화에 따라 다양한 집단에서 높은 비율로 보고되고 있으며,[2] 이는 전 세계적으로 발견되는 일반적인 현상이다.[15] 우리나라의 국민건강영양조사에서도 비타민 D가 충분한 경우(혈중 농도 30 ng/ml 이상)는 남, 여 각각 13.2%, 6.7%뿐으로, 대부분은 결핍 또는 부족 상태였다.[16] 미국의 국민건강영양조사에서도 비타민 D 부족(혈중 농도 30 ng/ml 미만)의 비율이 1988~1994년의 69%에서 2001~2006년에는 76%로 증가하였다.[17]

집중치료실에서 치료받는 중환자에서 비타민 D의 부족은

Received September 4, 2017. Accepted November 21, 2017.

Correspondence to: Jae-Myeong Lee, Department of Surgery, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: +82-2-920-5948, Fax: +82-2-920-5948, E-mail: ljm3225@hanmail.net

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyrights © The Korean Society of Surgical Metabolism and Nutrition

17~79%까지 보고되고 있다.[18-20] 중환자실에 입원한 환자, 특히 장기간 재원 환자는 입원 초기에 결핍, 억제제 사용, 햇빛에 대한 적절한 노출의 부족, 영양실조, 감염과 간과 신장 기능부전 등 다양한 비타민 D 결핍의 위험요인을 가지게 된다. 중환자에서 비타민 D가 면역계, 상피세포, 포도당대사 및 칼슘 항상성에 미치는 영향은 상당히 크다.[15] 장기 재원 중환자는 골다공증, 면역 기능 장애, 신체 구성 변화(근육량 감소, 지방 조직 증가)에 문제가 발생하고 재활치료 및 회복을 크게 저해할 수 있다.[15] 비타민 D의 결핍은 일반인 및 중환자에서 유병률 및 사망률 증가를 비롯해 여러 가지 건강에 유해한 결과와 관련을 보여주고 있다.[15]

본 종설은 중환자에서 비타민 D의 혈중농도 및 사망률과 유병률, 그 밖의 연관된 임상적 결과와 보충 시 효과, 부작용 등에 대한 최근의 연구를 살펴보고, 현재 중환자에서 흔하게 보고되고 있는 비타민 D 결핍 시 대처 방향에 대해 제안하고자 한다.

본 론

1. 비타민 D 개요

사람에서 비타민 D는 비타민 D₂(에르고칼시페롤, ergocalciferol)와 비타민 D₃(콜레칼시페롤, cholecalciferol), 두 형태로 존재한다. 간에서 수산화된 25(OH)D는 칼시디올(calcidiol) 또는 칼시페디올(calcifediol)이며, 대부분 비타민D₂와 비타민 D₃를 구분하지 않는다. 신장에서 1,25(OH)₂D는 칼시트리올(calcitriol)로 부른다. 비타민 D₂는 균류(버섯, 곰팡이)에 많이 들어있고, 비타민 D₃는 주로 동물에 있다. 대부분의 동물과 균류 중에서 비타민 D가 필수적으로 포함되어 있는 반면에, 식물에는 토마토 등 일부 종에서만 소량 발견된다. 비타민 D₂는 주로 식물에서 합성되고, 비타민 D₃는 주로 자외선 B에 노출되었을 때 피부에서 합성된다.[21] 비타민 D의 단위 IU (International unit)는 비타민 D의 생물학적 활성도를 나타내는 국제단위로, 섭취량은 40 IU가 1 μ g이며, 혈중 농도는 2.5 nmol/L가 1 ng/ml로 환산된다.[16]

1,25(OH)₂D의 가장 중요한 역할은 체내 칼슘농도를 정상으로 유지하는 것이다. 이를 위해 1,25(OH)₂D는 소장에서 비타민 D 의존 칼슘수송단백질의 생성을 조절하여 칼슘과 인의 흡수를 증가시킨다. 1,25(OH)₂D는 조골세포를 자극하여 receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand의 발현을 증가시키고, 이는 파골전구세포의 RANK 수용체와 결합하여 파골전구세포의 파골세포로의 분화를 촉진한다. 파골세포는 골 흡수를 증가시켜 혈청의 칼슘과 인의 농도를 유지시킨

다.[22]

비타민 D의 고전적인 내분비 기능인 칼슘의 항상성을 유지하는 이외에도 세포의 분열, 분화, 면역기능에 관여하는 자가분비와 측분비 기능도 지닌다. 새롭게 밝혀지고 있는 비타민 D의 자가분비와 측분비기능이 비타민D가 면역질환, 암, 심혈관계 질환과의 관련성을 설명할 수 있는 주요 기전이다. 인체 대부분의 세포에서는 비타민D 수용체와 활성형 비타민D를 생성하는 1- α hydroxylase, 분해하는 24-hydroxylase를 가지고 있다. 피부, 대장, 전립선, 유방, 췌장, 심장, 면역세포가 대표적이며, 여기서 생성된 활성형 비타민 D는 골대사에 관여하지 않고, 비타민 D수용체와 결합하여 세포성장과 분화, 면역기능에 관여하는 유전자 발현을 조절하는데, 사람에서는 0.8~5% 정도의 유전자가 1,25(OH)₂D의 조절을 받고 있다.[22]

2. 비타민 D의 합성과 대사

피부가 290~320 nm 파장의 자외선 B를 받으면 피부에 있는 프로비타민 D₃가 비타민 D₃로 전환된다. 피부생성 비타민 D₃의 양은 진피에 도달하는 자외선 B의 양과 프로비타민의 양, 계절, 위도, 피부색, 자외선 차단제 사용여부, 의복, 노출된 피부 면적, 연령 등에 의해 크게 영향을 받는다. 장시간 태양광선 노출에도 혈중 비타민 D가 독성 수준에 도달하지 않는 것은 피부에서 합성된 혈중 비타민 D₃가 다시 비활성형 형태로 전환되거나, 피부 내의 프로 비타민 D가 비타민 D 이외의 루미스테롤(lumisterol), 타키스테롤(tachysterol)등 다양한 이성체로 전환되면서, 비타민 D₃의 생성을 억제하는 별도의 대사경로가 존재하기 때문이다.[23]

비타민 D의 총 섭취량은 식사를 통한 섭취량과 보충제를 합친 것이다. 자연적 급원 식품 중, 등푸른 생선, 어류의 간유, 계란 노른자 등에 풍부하게 들어 있다. 비타민 D₂와 비타민 D₃, 모두 지용성 비타민으로, 식사 중 다른 지방성분과 함께 소장에서 흡수되고 소장 내에서 콜레스테롤, 중성지방, 지단백 및 다른 지방성분들과 함께 유미지립(chylomicron)을 형성한다. 급원에 관계없이 모두 프로비타민의 비활성형이므로 호르몬 형태로 대사된다. 피부, 림프액으로부터 혈중 유입된 비타민 D는 수시간 내에 간 또는 저장조직으로 운반된다.

생성되거나 흡수된 비타민 D는 지방세포에 저장되어 필요 시 유리된다. 비타민 D는 간에서 합성된 비타민 D 결합단백질과 결합하여 간으로 이동되고, 간에서 1- α -hydroxylase에 의해 25-hydroxylation이 일어나 25(OH)D가 된다. 25(OH)D는 비활성형으로, 신장에서 25(OH)D-1 α -hydroxylase에 의해 수산화되어 활성형인 1,25(OH)₂D가 된다. 이 과정은 부갑

상선호르몬과 저칼슘혈증, 저인산혈증에 의해 촉진되고, 칼슘과 1,25(OH)₂D에 의해 억제된다.[2,21] 비타민 D 대사산물의 체내 반감기는 큰 차이를 보이는데, 비타민 D의 체내 평균 수명은 약 두 달이지만, 25(OH)D의 수명은 15일 정도, 1,25(OH)₂D는 수 시간에 불과하다.[24]

비타민의 대사 산물은 대부분 담즙을 통해 대변으로 배출된다. 극히 소량의 비타민 D는 비타민 D 결합단백질에 부착하여 순환하던 비타민 D 대사산물이 신장에서 재흡수된 이후 배출된다.[25]

3. 중환자에서 비타민 D 결핍의 임상적 의의

1,25(OH)₂D는 반감기가 4시간으로 짧고, 비타민 D 부족이 있는 경우라도 부갑상선 호르몬 작용에 의해 정상이거나 오히려 증가할 수 있어, 반감기가 2~3주로 상대적으로 긴 25(OH)D를 측정하고 있다.[24] 세계보건기구에서는 25(OH)D 농도가 10 ng/ml 이하인 경우를 결핍, 20 ng/ml 이하인 경우를 부족으로 정의하였고,[26] 미국의학회에서는 12 ng/ml 이하를 결핍, 20 ng/ml 이상을 정상으로 보고 있다.[25] 미국내분비학회에서는 20 ng/ml (50 nmol/L) 미만을 비타민 D 결핍으로, 21~29 ng/ml를 상대적 부족, 30 ng/ml 이상을 충분상태로 정의하기도 한다.[27] 국내에서는 비타민 D 결핍의 기준이 제시되어 있지 않다. 다발성 장기부전 및 패혈증 환자는 비타민 D 결합단백질의 농도가 낮아 저비타민 D 혈증이 흔하게 발생하게 된다.[28]

중환자에서 관찰되는 비타민 D 결핍은 30~80% 정도의 높은 비율로 보고되고 있다.[29-34] 비타민 결핍은 죽상 경화증, 심혈관 질환, 순환기 및 호흡 부전, 패혈증 등 중환자에서 흔하게 나타나는 전신 문제에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.[35] 비타민 D 수용체가 많은 세포에 존재하며, 1- α -hydroxylase의 광범위한 발현 및 세포자멸(apoptosis)과 세포분화에 영향을 미치기 때문이다.[35]

실제로 많은 연구들이 중환자의 비타민 D 결핍은 환자의 치료결과와 유의한 상관관계에 있다고 보고하고 있다.[29-34] Amrein 등[29]은 중환자에서 비타민 D 농도가 낮거나 매우 낮은 비율이 32%였고, 이 환자들에서 사망률이 더 높음을 보고하였다. Arnson 등[32]의 연구에 따르면 내과계 중환자실 130명 대상 환자 중 비타민 D 혈중 농도를 측정한 결과 평균 비타민 D 혈중 농도는 14 ng/ml로 낮았고, 20 ng/ml를 결핍 기준으로 할 때, 중환자실 환자의 82%가 비타민 D 결핍을 보였다고 보고하였다. 이들 환자의 평균 생존 기간은 15.3일로 혈중 비타민 D 농도가 정상 이상인 환자의 24.3일 평균 생존일에

비해 유의하게 짧았다.

2015년 네덜란드에서 약 1,400명의 중환자실 환자를 대상으로 실시한 연구에 따르면, 입원 당시 비타민 D 결핍률은 38% 미만이었다. 이 연구에서 입원 시 비타민 D 결핍을 보인 환자군의 중증도 및 패혈증 발생률이 높았고, 입원 기간이 길었으나 사망률은 유의하게 높지 않았다.[34] Kim 등[33]이 2012년 1월부터 2014년 10월까지 18세 이상 중환자실에서 기계호흡을 48시간 이상 적용한 환자 221명을 대상으로 한 국내 연구 결과는, 비타민 D 결핍 유병률을 87.8%로 높게 보고하였다. 만성 질환이 있는 노년층 환자뿐만 아니라 동반 질환이 없는 젊은 환자에서도 혈중 비타민 D 농도가 낮게 나타났는데, 이는 특히 젊은 사람에게서 비타민 D 부족이 심각한 문제인 것으로 보고한 이전의 한국인 대상 대규모 조사 결과와도 일치한다.[33] 그러나, 중증도 점수, 동반 질환 유무, 연령 및 체질량 지수를 조정한 후 비타민 D 결핍군과 비결핍군을 비교한 결과, 기계 호흡 기간, 중환자실 재원 기간, 28일 및 90일 사망률에 유의한 차이가 없었다. Azim 등[31] 역시 비타민 D 농도와 사망률 사이의 상관관계를 관찰하지 못했다.

면역에 관여하는 세포는 대부분 비타민 D 수용체를 가지고 있어, 비타민 D는 면역조절 기능을 가지는 것으로 추정된다. 비타민 D는 세균 및 바이러스에 대항하는 작용을 하는 디펜신(defensins) 및 카텔리시딘(cathelicidins)이라는 펩타이드의 발현을 유도하는데, 이것이 세균, 진균, 바이러스를 광범위하게 제거하는 기능이 있기 때문이다.[36,37] 사람에게서 항균 가능성이 있는 것으로 알려진 유일한 카텔리시딘(cathelicidin)은 인간 카텔리시딘(cathelicidin) 항균성 단백질 hCAP18이다. 25(OH)D와 1,25(OH)₂D는 모두 면역 세포(호중구, 단핵구, 대식세포)와 많은 다른 세포(상피 세포와 각질 세포 등)에서 체외에서 hCAP18의 생산을 유도한다.[37,38]

Leaf 등[39]의 연구에 따르면 1,25(OH)₂D를 패혈증 환자와 패혈성 쇼크 환자에게 정맥영양으로 2 μ g 용량을 투여한 결과, 위약군과 비교하여 비타민 D의 면역 조절 효과와 항균 효과가 크게 향상되었다고 보고하였다. 그러나, 이 연구에서 카텔리시딘(cathelicidins)과 염증 표지자(IL-10, IL-6, TNF- α , IL-1b, IL-2)의 농도에 통계적으로 유의한 결과를 발견하지는 못했다. 그럼에도 불구하고 중환자실 입원 1일째에 25(OH) 비타민 D 농도가 낮은 경우 hCAP18 수치가 낮고 90일째 사망 위험이 높았다. 환자의 숫자가 적어 연구자들은 더 많은 다기관 무작위 연구가 필요하다고 하였다.

비타민 D 대사에 관여하는 부갑상선호르몬은 골흡수의 표지자이다. 일반인 및 중환자에게 빈번하게 발생하는 비타민 D 결

핍은 손상된 칼슘-인산 대사 및 골 대사와 연관되어 이차성 부갑상선 기능 항진증을 유발한다. 비타민 D 섭취가 부족하여 이차성 부갑상선 항진증이 발생할 경우, 혈청 칼슘농도를 정상 범위 내로 유지하기 위해 골 흡수 및 골격에서 칼슘을 방출하여 골 소실이 증가하고, 골다공증 및 골절의 위험성이 높아진다. 저칼슘혈증은 중환자에서 흔히 관찰되며, 저칼슘혈증이 중환자의 합병증 발병률, APACHE II 점수 및 사망률과 양의 상관 관계라는 보고도 있다.[15] 저칼슘혈증은 갑상선 절제술 후 부갑상선 기능부전, 급성 췌장염, 알칼리증, 또는 일부 약물 등 여러 이유에 의해 발생할 수 있으며, 비타민 D 결핍 또한 하나의 원인이 될 수 있다. 하지만, 중환자실에서 비타민 D의 검사 및 치료가 많이 이루어지지 않고 있기 때문에, 이 원인은 많이 간과되고 있는 실정이다.[19]

4. 중환자를 위한 비타민D의 보충법과 임상적 의의

비타민 D의 총 섭취량은 식사를 통한 섭취량과 보충제를 합한 것으로, 자연적 급원 식품에는 등푸른 생선, 어류의 간유, 계란 노른자 등에 풍부하게 들어 있다. 우리나라에서는 충분 섭취량으로 영아, 소아(0~11세)는 5 $\mu\text{g}/\text{일}$ (200 IU/일), 청소년과 성인에서(12~64세) 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ (400 IU/일), 65세 이상은 15 $\mu\text{g}/\text{일}$ (600 IU/일)을 권장하고 있다.[16] The Food and Nutrition Board에서는 생후 1년 미만의 영아에게는 400 IU/일, 1~70세는 600 IU/일, 70세 이상 노인에게는 800 IU/일을 제공할 것을 권고하고 있다.[25] 중환자에서 비타민 D의 섭취 기준은 없으나, 미국정맥경장영양학회(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) [40]에서는 입원한 환자를 대상으로 200 IU/일, 비타민 D의 정맥 투여를 권장하고 있다.

중환자를 위한 비타민 D 보충은 초기 용량과 추가 용량 및 보충 경로 등 다양한 고려가 필요하다. 많은 중환자에서 출혈 위험 소인 등의 이유로 근육 주사가 어려울 수 있고, 고용량의 비타민 D를 함유한 정맥 주사제 투여가 여의치 않을 수도 있다. 또한 구강과 장관으로 보충 시에도 장내 흡수 비율이 불확실할 수 있으며, 연동 장애 및 장내 순환효율 등도 고려해야 한다. 따라서, 일반인에서 비타민 D 결핍이 있는 경우에 권장되는 보충량을 사용하더라도 중환자에서는 요구량을 충족시키지 못할 수 있다. 또한, 중환자 중 별도로 신장 기능부전, 흡수장애 증후군, 항 경련제 사용 환자 및 비만 환자는 혈청 비타민 D 농도를 모니터링하고 결과에 따라 대체 용량을 조정하는 등 특별한 주의가 필요하다.[15]

우리나라 남성의 경우 하루 160 IU, 여성의 경우 104 IU 정도만을 음식으로 보충하고 있는 것으로 보고되었다. 따라서

비타민 D 보충제 사용이 가장 현실적이고 쉬운 방법이 될 수 있다. 우리나라의 대한골다공증학회, 대한골대사학회에서는 하루 800 IU의 비타민 D 섭취를 권고하고 있다. 비타민 D 보충의 가장 좋은 방법은 매일 800 IU의 비타민D를 경구로 보충하는 것이다.[41] 비타민 D 경구제는 단독비타민D 제제와 칼슘과의 복합제가 있으며 건강보조식품으로 분류된 것이 많다. 경구제의 흡수는 식사량과 식이에 포함된 지방 종류[42] 등에도 영향을 받을 수 있고 3개월 이상 매일 1,000 IU 정도 복용할 경우 비타민D 혈중농도를 적정하게 유지할 수 있다.[43] 다만, 흡수장애가 있는 경우, 경구섭취가 어려운 경우, 약제 순응도가 낮은 경우 등에서는 비타민D 주사제를 고려해 볼 수 있다.[44]

비타민 D 주사제는 성인의 경우 200,000 IU (콜레칼시페롤)를 1회 근육주사 한 후 3개월마다 치료효과를 확인하여 연간 600,000 IU를 초과하지 않는 범위에서 재 투여한다.[45] 비타민 D 주사제 200,000 IU의 경우 근육주사 후 약 8주 경에 25(OH)D 농도를 최대 20 ng/ml 증가시키는 것으로 알려져 있다. 다만, 외국의 연구에서 비타민 D를 고용량(300,000 또는 500,000 IU) 투약 후 골절이나 낙상이 증가했다는 보고가 있으므로 주의할 필요가 있다.[44]

비타민 결핍이 관찰되는 중환자에게 시행한 비타민 D의 보충이 임상결과에 유의한 영향을 미치는가에 대해서는 다양한 내용의 보고가 있다. Langlois 등[46]은 중환자에서 비타민 D 보충과 관련한 무작위대조연구 6개 메타분석에서, 695명의 중환자에서 구강 혹은 경장과 정맥 비타민 D 투여, 저용량과 고용량 비타민 D 투여 등을 비교하였으나, 비타민 D 보충이 중환자실 재원일이나 사망률 감소에는 영향을 미치지 못 하였다고 보고하였다. Van den Berghe 등[47]의 연구 역시 중환자실 장기 재원 환자에서 비타민 D를 정맥으로 보충해도 혈청 비타민 D 농도가 증가하지 않았거나, 증가하였어도 환자의 상태 변화에 영향을 주지는 못 했다고 보고하였다.

위의 내용과는 반대로, 비타민 D의 적극적인 보충이 환자의 결과를 호전시켰다는 연구결과들도 있다. Putzu 등[48]은 7건의 연구를 모아 총 중환자 716명을 대상으로 메타 분석하여 비타민D의 보충(용량은 90,000~600,000 IU, 투약 기간은 7일부터 6개월까지 다양하였으나)이 위약과 비교하여 심각한 부작용 없이 환자의 사망률 감소 결과를 보여주었음을 발표하였다. Munns 등[49]은 초기 환자의 혈청 비타민 D 농도와 체중에 따라 초기 보충 용량은 50,000~60,000 IU으로 하고, 2~3개월 이내에 목표 보충량에 도달할 것을 권하였다.

중환자에서 비타민 D 보충의 확실한 근거 기반 및 적절한 보충 용량에 대한 기준이 마련되어 있지 않다. 고용량의 비타민

D 투여는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 과도한 석회화 및 신장 석회화와 같은 심각한 합병증을 초래할 수 있다.[50] 중환자에서 적절한 비타민 D 보충 용량 및 이에 따른 효과, 부작용 여부 확인을 위한 대규모 연구가 더 필요한 상황이다.

결론

비타민 D 결핍은 일반인에서도 빈번하게 나타나며, 다양한 요인들에 의하여 중환자에서도 높은 비율로 나타나고 있다. 비타민 D의 결핍은 중환자의 재원일 증가, 감염률 증가 및 사망률 증가 등의 치료 결과와 상관 관계를 보이는 것으로 생각된다. 그러나, 재정적 문제와 비타민 D 결핍에 대한 과소평가 등의 이유로, 중환자에서 비타민 D를 포함한 비타민 농도의 평가 및 치료가 제대로 이루어지지 않고 있는 실정이다. 중환자에게서 비타민 D에 대한 평가와 그에 따른 보충 여부, 이 효능에 대한 장기재원 중환자에서의 평가 등에 대한 추가 연구가 더 필요하다.

REFERENCES

- Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D actions to regulate calcium and skeletal homeostasis. *Clin Biochem* 2012;45:880-6.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634-9.
- Wengreen HJ, Munger RG, West NA, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res* 2004;19:537-45.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-29.
- Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011;34:1133-8.
- Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009;19:84-8.
- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:847-52.
- Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:633-46.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
- Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:532-7.
- Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000;355:618-21.
- Matysiak-Luśnia K. Vitamin D in critically ill patients. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016;48:201-7.
- The Korean Nutrition Society. Dietary reference intakes for Koreans 2015. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2016.
- Ganji V, Zhang X, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. *J Nutr* 2012;142:498-507.
- Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2010;36:1609-11.
- Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1912-4.
- McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:208-11.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S-9S.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981;211:590-3.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-231.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press, 2011:75-124.
- WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis, Geneva Switzerland; World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization, 2003.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009;7:28.
- Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care* 2014;18:R47.
- Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011;15:R292.
- Azim A, Ahmed A, Yadav S, Baronia AK, Gurjar M, Godbole MM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in critically ill patients and its influence on outcome: experience from a tertiary care centre in North India (an observational study). *J Intensive Care* 2013;1:14.
- Arnsen Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D defi-

- ciency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM* 2012;105:633-9.
33. Kim HJ, Sohn MS, Choi EY. Prevalence and related factors of Vitamin D deficiency in critically ill patients. *Korean J Crit Care Med* 2016;31:300-7.
 34. Haan KD. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with sepsis and morbidity in Dutch critically ill patients. *Critical Care* 2015;19(Suppl 1):P365.
 35. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39-48.
 36. Nizet V, Ohtake T, Lauth X, Trowbridge J, Rudisill J, Dorschner RA, et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 2001;414:454-7.
 37. Bals R, Weiner DJ, Mosconi AD, Meegalla RL, Wilson JM. Augmentation of innate host defense by expression of a cathelicidin antimicrobial peptide. *Infect Immun* 1999;67:6084-9.
 38. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
 39. Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:533-41.
 40. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
 41. Kim KM, Choi HS, Choi MJ, Chung HY. Calcium and vitamin D supplementations: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Metab* 2015; 22:143-9.
 42. Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2010;25:928-30.
 43. Niramitmahapanya S, Harris SS, Dawson-Hughes B. Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3170-4.
 44. 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.
 45. Vita-D Inj. [package insert]. Hwasung: Daehan New Pharm Co., Ltd; 2015.
 46. Langlois PL, Szewc C, D'Aragon F, Heyland DK, Manzanares W. Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2017. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.006. [In press].
 47. Van den Berghe G, Van Rooybroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4623-32.
 48. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2017;38:109-14.
 49. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006;185:268-72.
 50. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.