

# 비타민 D와 K<sub>2</sub>를 적용한 골다공증 치료

최 희 은

인제대학교 의과대학 재활의학교실

## Vitamin D, K<sub>2</sub> Supplementation on Osteoporosis Treatment

Hee Eun Choi, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Inje University College of Medicine, Haeundae Paik Hospital  
Busan 48108, Korea

### Abstract

The socioeconomic development and aging of the population of Korea have also raised interest in prevention and treatment of osteoporosis. Recently, extensive attention has been drawn to the effects of vitamin D and K<sub>2</sub> supplementation on osteoporosis. Representative of osteoporosis medication is supply of calcium and vitamin D, use of inhibitors of bone resorption and bone formation accelerators. This review assessed the recent advance of vitamin D and K<sub>2</sub> on osteoporosis treatment via an evidence-based approach. It is recommended that supplementation of both calcium and vitamin D is needed in the elderly and postmenopausal women. However continuing widespread use of vitamin D for osteoporosis prevention in community-dwelling adults without specific risk factors for vitamin D deficiency seems to be inappropriate. And currently there is not enough evidence to recommend the use of vitamin K<sub>2</sub> supplements for the prevention of bone loss, fractures in postmenopausal women. Large well-designed randomized controlled trials are needed to establish the relevance of vitamin D alone and vitamin K<sub>2</sub> status to such as bone mineral density and fracture.

### Key Words

Osteoporosis, Vitamin D, Vitamin K<sub>2</sub>

접수일 : 2016년 2월 16일

게재 승인일 : 2016년 2월 28일

교신저자 : 최희은

주소 : 부산광역시 해운대구 해운대로 875

인제대학교 해운대백병원 재활의학과

Tel : 82 51 797 3250

Fax : 82 51 797 0298

e-mail : solideogloria@paik.ac.kr

## 서론

사회가 고령화 시대로 급격히 진행함에 따라 골다공증의 유병률이 증가하고 있고 골다공증의 심각성과 중요성이 대두되고 있다. 건강보험심사평가원 보고서에 따르면 건강보험심사청구데이터에서 골다공증으로 의료 이용이 있었던 50세 이상 환자 수는 2005년 107만 명, 2006년 120만 명, 2007년 133만 명, 2008년 146만 명으로 급격히 증가하는 양상이었다.<sup>1</sup> 기존

의 골다공증 약물 치료는 칼슘과 비타민 D의 공급, 골 흡수 억제제와 골 형성 촉진제가 사용되어 왔다. 최근 골다공증의 예방과 치료에 대한 관심이 높아지면서 골다공증의 치료에 대한 새로운 연구 결과들이 축적되고 있다. 이러한 골다공증의 약물치료 중 비타민 D와 K<sub>2</sub> 치료의 최신 지견에 대해 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1) 비타민 D의 대사

비타민 D에는 5가지 형태( $D_1$ - $D_5$ )가 있지만 가장 널리 연구된 것은 비타민  $D_2$  (ergocalciferol)와  $D_3$  (cholecalciferol)이다. 비타민  $D_2$ 는 주로 식물과 무척추동물에서 합성되고, 비타민  $D_3$ 는 척추동물에서 합성된다.<sup>2</sup> 비타민 D는 파장 290-315 nm의 자외선에 의해 피부에서 생성되거나, 음식이나 식이 보충제를 통해 섭취된다. 비타민 D가 다량 함유된 식품은 흔하지 않기 때문에 음식을 통한 섭취는 매우 제한적이다. 임상에서 사용되는 비타민 D는 활성형(칼시트리올, 알파칼시돌)과 비활성형(비타민  $D_2$  [ergocalciferol], 비타민  $D_3$  [cholecalciferol])이 있다.<sup>3</sup> 사람에서 비타민 D는 피부의 각질세포와 섬유모세포 형질막에 있는 7-디하이드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol)이 자외선 B에 의해 비타민  $D_3$ 로 전환되어 합성된다.<sup>2</sup> 비타민 D는 간에서 합성된 비타민 D 결합단백질과 결합하여 간으로 이동되고 간에서  $1-\alpha$  수산화효소(hydroxylase)에 의해서 수산화(25-hydroxylation)가 일어나 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]가 된다. 25(OH)D는 비활성형으로 신장에서 25(OH)D- $1\alpha$ -수산화효소(CYP27B1)에 의해 수산화되어 활성형인 칼시트리올(1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)D])이 된다.

칼시트리올은 표적기관에서 두 가지 경로를 통해 작용하는데 하나는 비유전체 작용(nongenomic action)에 의해 전압-의존성 칼슘통로(voltage dependent calcium channels)를 활성화하는 빠른 경로이고, 다른 하나는 비타민 D 수용체에 결합함으로써 유전체 작용(genomic action)을 유발하는 느린 경로이다.<sup>4</sup> 칼시트리올은 소장세포에서 비타민 D 의존-칼슘수송단백질의 생성을 조절하며 칼슘과 인의 흡수를 증가시킨다. 비타민 D 결핍이 있을 때 인체는 식이를 통해 들어오는 칼슘의 10-15%만을 흡수할 수 있지만, 비타민 D가 충분한 상태에서는 흡수율이 30-40%까지 증가된다.<sup>5</sup> 이처럼 비타민 D가 부족하면 칼슘 흡수가 감소하고 이에 따라 뼈의 무기질화에 필요한 칼슘이 부족해진다. 그래서 신장에서  $1\alpha$ -수산화효소에 의해 25(OH)D가 1,25(OH)D로 전환되는 것을 촉진하기 위해 부갑상선호르몬 분비가 증가하는 이차성 부갑상선기능항진증이 발생할 수 있고, 분비된 부갑상선호르몬에 의해 골교체가 촉진되면 골 소실이 증가한다. 비타민 D 결핍이 장기적으로 지속되면 골다공증이 발생하고 골절 위험이 증가한다.<sup>3</sup>

### 2) 비타민 D와 골밀도, 골절

비타민 D는 칼슘과 함께 골다공증 예방과 치료의 기본으로 간주되어 왔다. 그러나 관찰연구들에서는 골밀도와 비타민 D 영양상태 사이의 일관되지 않는 연관 관계를 보여주고 있고<sup>6</sup> 최상의 뼈 건강을 위한 최적의 25(OH)D 농도에 대해서는 논란이 지속되고 있다.<sup>7</sup> 비타민 D가 골밀도에 주는 영향을 관찰한 무작위대조시험(randomized clinical trials, RCT)들이 있으나, 비타민 D를 단독으로 투여한 경우보다는 칼슘과 함께 투여한 시험이 많다. 비타민 D를 단독으로 투여한(not with calcium) 연구들의 메타분석에서는 비타민 D의 투여와 골절 예방 사이의 연관 관계를 보여주지 못했다.<sup>8,9</sup> 2012 US Preventive Services Task Force (USPSTF)에서는 골절 위험 감소를 위한 칼슘과 비타민 D의 보충이 이득과 위해를 평가하기에는 근거가 불충분하다는 결론을 제시하고 있다.<sup>10</sup> 이러한 결론을 내린 이유는 가장 대규모 연구였던 Women's Health Initiative (WHI)에서 비타민 D 400 IU과 1,000 mg의 칼슘 보충이 위약군에 비해 골절 위험을 감소시키지 못했기 때문이다. 그러나 복약 순응도가 높은 군에서는 대퇴골 골절 상대위험도가 29% 감소하였다. 그리고 최근 Ian Reid의 메타분석에서는 2년간의 비타민 D 투여에도 불구하고 주요 골격 부위(spine, total hip, radius, and total body)에서 골밀도의 변화가 없었고 femoral neck에서만 small benefit이 있었다. 그래서 비타민 D 결핍의 특정 위험인자가 없는 성인에서 골다공증 예방을 위한 비타민 D의 지속적이고 광범위한 사용은 부적절해 보인다고 보고하였다.<sup>11</sup>

비타민 D와 칼슘의 골격계에 미치는 영향은 분별하기 힘들다. 이는 비타민 D에 대한 주요 작용기전이 장에서 칼슘의 흡수를 돕는 것이지 뼈에 칼슘의 결합을 직접 촉진하는 것이 아니기 때문이다.<sup>12</sup> Ian Reid의 메타분석에서는 오직 절반의 시험들에서만 칼슘과 비타민 D를 함께 섭취했다. 이전 메타분석에서는 비타민 D를 칼슘과 함께 투약한 경우 고관절 골절이 11% 유의한 감소를 보였고 고관절 골밀도의 중등도 증가가 관찰되었다.<sup>13,14</sup> 이러한 결과를 바탕으로 미국 Institute of Medicine (IOM)에서는 노인에게 있어 뼈 건강을 위해 1,200 mg의 칼슘과 800 IU의 비타민 D를 권장 섭취량으로 제안하고 있다. 칼슘과 비타민 D를 함께 투여한 연구들을 더 포함시킨 메타분석 연구들에서 골밀도의 증가를 관찰할 수도 있지만 칼슘 보충으로 인한 혼동으로 골밀도에 대한 비타민 D의 단독 효과를 분별하기는 어려울 것으로 보인다.

### 3) 비타민 D 영양상태 평가 및 권장섭취량

2010 National Osteoporosis Foundation (NOF)에서는 50세 이상의 성인에서는 하루 800-1,000 IU의 비타민 D를 칼슘과 함께 섭취할 것을 권유하고 있으며, 비타민 D 결핍의 위험이 높은 노인의 경우 혈청농도를 측정하여 30 ng/mL 이상을 유지할 수 있도록 비타민 D를 보충할 것을 권유하고 있다.<sup>15</sup> 2010 북미폐경학회도 폐경 여성의 비타민 D 섭취에 대해 NOF의 권고를 받아들이고 있다.<sup>16</sup> 대한골대사학회의 2015 권고안에서는 50세 이상의 남성과 폐경 여성에게 칼슘 및 비타민 D의 적절한 공급은 골다공증 및 골절의 예방과 치료를 위해 필수적이라고 하였으며 권장섭취량은 칼슘은 일일 800-1,000 mg, 비타민 D의 경우에는 일일 800 IU로 제안하였다. 그리고 비타민 D 결핍이 의심될 경우에는 혈액 25(OH)D 농도 측정이 필요하며 골다공증의 예방을 위하여 혈액 25(OH)D 농도는 최소 20 ng/mL 이상을 유지하도록 권고하고 있다. 골다공증의 치료, 골절 및 낙상의 예방을 위해서는 30 ng/mL 이상이 필요할 수도 있다고 밝히고 있다.<sup>17</sup>

노인과 폐경 여성에서는 골절 예방을 위해서 비타민 D를 칼슘과 함께 투여해야 하는 것으로 보인다. 그리고 최근의 메타분석들의 결과로 미루어 볼 때 비타민 D 결핍의 특정 위험인자가 없는 성인에서 골다공증 예방을 위한 비타민 D의 사용은 근거가 불충분해 보인다.

### 4) 비타민 K

지용성 비타민의 하나인 비타민 K는 자연계에서 비타민 K<sub>1</sub> (phyloquinone)과 비타민 K<sub>2</sub> (menaquinone) 두 종류가 있다. 비타민 K의 모든 형태는 2-methyl-1,4 naphthoquinone 고리를 가지고 있고 C3 위치에 측쇄가 있으며, 각각의 비타민 K는 측쇄의 길이와 형태가 다르다. 비타민 K<sub>1</sub>은 비타민 K의 자연형으로, 이는 녹색 야채의 식이를 통해 주로 공급되고 비타민 K<sub>2</sub>는 장내세균으로부터 만들어지며, 식품에서는 육류, 식물성 기름, 치즈, 나토 등에 많이 함유되어 있다.<sup>18</sup>

칼슘 결합 단백질인 osteocalcin은 Glutamic acid 잔기를 3개 포함하고 있는데 비타민 K에 의해  $\gamma$ -카르복실화되어야 칼슘과 결합할 수 있다. 즉 비타민 K는 osteocalcin의 glutamic acid (Glu) 잔기를  $\gamma$ -carboxyglutamic acid (Gla) 잔기로 전환하는  $\gamma$ -carboxylase의 조효소로 알려져 있고 osteocalcin의  $\gamma$ -카르복실화에 필수적이다. 카르복실화 과정에서 생성된 Gla는 칼슘과 결합하고 수산화인회석(hydroxyapatite)에 흡

착되는 성질을 갖고 있다. 따라서 osteocalcin의  $\gamma$ -카르복실화에 의해 생성된 Gla가 칼슘과 결합하고 뼈의 수산화인회석에 흡착하므로 osteocalcin이 뼈의 석회화를 촉진시킨다.<sup>19, 20</sup>

골격계에 영향을 주는 비타민 K 의존 단백질 중에서 가장 많이 연구된 것이 osteocalcin이다. 비타민 K의 결핍으로 인하여 카르복실화되지 않은 osteocalcin은 undercarboxylated osteocalcin (UcOC) 상태로 혈액으로 흘러나오게 된다. 그러므로 혈액 중에 UcOC 증가는 비타민 K 결핍증의 가능성을 시사한다. 대부분의 연구들에서도 비타민 K의 섭취가 골교체표지자에는 특별한 영향이 없었으나 혈장 비타민 K 농도를 상승시키고 UcOC를 감소시켜 비타민 K의 상태를 향상시킨다고 보고하였다.<sup>21</sup>

비타민 K는 골아세포 형성을 촉진시키고 골파괴세포를 감소시켜 골 형성(bone formation)은 돕고 골 흡수(bone resorption)는 막아주는 역할을 한다고 알려져 있다.<sup>22</sup> 비타민 K는 골 재형성(bone remodeling) 과정에서 골격의 크기와 성장에 관여하는 것으로 알려져 있고<sup>23</sup> 비타민 K<sub>1</sub>과 비타민 K<sub>2</sub> 모두가 골 형성에 유익한 영향을 주는 것이 증명되었다.<sup>24</sup> 특히 비타민 K<sub>2</sub>는 골 흡수 억제에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다.<sup>22</sup> 비타민 K<sub>2</sub>는 뼈에서 칼슘 용출을 억제하고, 파골세포와 같은 다핵세포의 형성을 억제하지만 비타민 K<sub>1</sub>은 같은 농도에서 억제 효과가 없었으며, 비타민 K<sub>2</sub>의 뼈 재흡수 억제효과는 비타민 K<sub>2</sub>의 측쇄가 mevalonate (mevalonic acid) 경로를 억제하여 파골세포의 활성을 억제한다고 보고되어 있다.<sup>25, 26</sup>

### 5) 비타민 K<sub>2</sub>와 골밀도, 골절

Menatetrenone은 합성 비타민 K<sub>2</sub>의 브랜드명으로 화학적으로 menaquinone-4와 동일하다. 일본에서 시행된 Menatetrenone의 dose-finding study에서 45 mg이 골다공증이 있는 폐경 여성에서 골량을 호전시키는 최소 유효 용량이 밝혀졌다.<sup>27</sup> 골다공증 치료에 있어 이 최적의 용량(45 mg/day)은 권고되는 비타민 K 하루 섭취량(250-300  $\mu$ g)의 150-180배에 해당한다.<sup>28</sup> Menatetrenone (45 mg/day)의 다른 부작용(toxic effects)은 보고되지 않았지만<sup>27</sup> menatetrenone의 골격계 효과는 아직 논쟁의 여지가 있다.

비타민 K의 골밀도에 대한 효과를 살펴본 무작위대조연구들을 보면 다양한 부위에서 골밀도를 평가하였다. 2012년도에 발표된 Fang 등의 메타분석에서 17개의 임상연구들을 분

석하였는데 비타민 K의 투여가 대퇴경부 골밀도에는 특별한 영향을 주지 못했으며 요추 골밀도를 평균적으로 1.3% 증가시켰다고 보고하였다. 그러나 bias가 높은 연구들을 제외하고 나면 비타민 K의 요추 골밀도에 대한 유의한 효과마저 없었다고 한다. 이 메타분석의 경우 연구 대상군들이 다양하고 선정된 연구들의 연구 방법의 질적 차이가 크고 출판편향(publication bias)이 있다는 제한점들이 있다.<sup>21</sup> 비타민 K의 골절에 대한 효과를 본 무작위대조연구들도 일부 연구에서는 폐경 여성에서 골절 위험을 줄일 수 있다고 보고되었지만 연구 방법에 제한점이 있거나 다른 연구들에서는 일치하지 않는 결과를 보인다.<sup>21</sup> 가장 최근 발표된 8개 무작위대조연구에 대한 메타분석 결과에 따르면 골다공증이 있는 폐경 여성의 골밀도와 골절 발생(주로 척추 골절)에 있어 menatetrenone monotherapy의 효과에 대한 긍정적인 근거들이 보고되었지만 연구 대상자들의 수가 적었다. 골다공증이 있는 폐경 여성에서 menatetrenone과 alendronate 병합치료의 효과를 보는 무작위대조연구에서는 alendronate 단독치료군에 비해 병합치료군에서 대퇴경부 골밀도의 증가와 혈장 UcOC 농도의 감소가 더 크게 나타났다.<sup>29</sup> 그러나 이러한 병합치료가 비스포스포네이트 단독치료에 비해 골절을 예방하는 데 더 유용한지는 알 수 없는 상태이다. 일본에서는 menatetrenone을 폐경 여성의 골다공증 치료의 이차 약제로 쓰고 있다.<sup>28</sup> 현재 대한골대사학회의 2015 골다공증 진단 및 치료지침에서는 비타민 K<sub>2</sub> 치료에 대한 특별한 언급이 없는 상태이다. 비타민 K<sub>2</sub>의 골격계에 대한 효과들이 보고되고 있지만 폐경 여성에서 골 소실과 골절을 예방하거나 골다공증 치료를 위한 비타민 K<sub>2</sub> 치료를 권고하는 데에는 충분한 근거가 부족한 상태이다.

## 결론

대한골대사학회에서는 50세 이상의 남성과 폐경 여성에게 칼슘은 일일 800-1,000 mg, 비타민 D의 경우에는 일일 800 IU로 섭취할 것을 권장하고 있다. 노인과 폐경 여성에서 골절 예방을 위해서는 비타민 D를 칼슘과 함께 투여하며 비타민 D 결핍의 특정 위험인자가 없는 성인에서 골다공증 예방을 위한 비타민 D의 사용은 근거가 불충분해 보인다. 비타민 K<sub>2</sub>의 골격계에 대한 긍정적인 효과들이 보고되고 있지만 충분한 근거가 부족한 상태로 추후 대단위 무작위대조연구들이 필요하며

충분한 근거를 바탕으로 한 골다공증의 비타민 치료에 대한 가이드라인이 필요한 실정이다.

## REFERENCES

1. Jang S, Park C, Jang S, Yoon HK, Shin CS, Kim DY, et al. Medical service utilization with osteoporosis. *Endocrinol Metab* 2010;25:326-339
2. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-1688
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
4. WolAE, Jones AN, Hansen KE. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:580-588
5. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:110-117
6. Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Kanwar R, Narang A, Sastry A, et al. Bone health in healthy Indian population aged 50 years and above. *Osteoporos Int* 2011;22:2829-2836
7. Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington DC: The National Academies Press; 2010
8. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD000227
9. Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, Anderson F, Meyer HE, Cooper C, et al. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:B5463
10. Crandall CJ, Gellad WG, Diamant A, Lim YW, Suttorp M, Motala AE, et al. Treatment to prevent fractures in

- men and women with low bone density or osteoporosis: update of a 2007 report. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012
11. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146-155
  12. Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology* 2009;136:1317-1327
  13. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-666
  14. Institute of Medicine, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011
  15. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010
  16. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54
  17. The Korean Society of Bone Metabolism. Position statement of KSBMR. Seoul: The Korean Society of Bone Metabolism; 2015
  18. Kaczor T. Vitamin K and osteoporosis. *Natural Med J* 2009;1:1-12
  19. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, Morii H, Fujita T, Ohata M. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Metab* 1998;16:106-112
  20. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutr* 2001;17:880-887
  21. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1647-1657
  22. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol* 2003;176:339-348
  23. Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K(1) (phyloquinone) or vitamin K(2) (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. *Bone* 2011;48:1036-1042
  24. Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K<sub>2</sub> enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12:431-438
  25. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, Murota S, Morita I. The inhibitory effect of vitamin K<sub>2</sub>(menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 1995;16:179-184
  26. Schurgers LJ, Knapen MHJ, Vermeer C. Vitamin K<sub>2</sub> improves bone strength in postmenopausal women. *Int Congr Ser* 2007;1297:179-187
  27. Orimo H, Fujita T, Onomura T, Inoue T, Kushida K, Shiraki M. Clinical evaluation of soft capsule menatetrenone (Ea-0167) in the treatment of osteoporosis. Late Phase II Dose Study. *J New Rem Clin* 1992;41:1249-1279
  28. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis-executive summary. *Arch Osteoporos* 2012;7:3-20
  29. Iwamoto J. Vitamin K<sub>2</sub> Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients* 2014;6:1971-1980