

농촌 지역에 거주하는 한국 노인의 혈청 비타민 D 농도와 인지기능과의 상관성*

신예솜¹, 최보율², 김미경², 양윤정^{3†}

¹동덕여자대학교 임상영양학과, ²한양대학교 예방의학교실, ³동덕여자대학교 식품영양학과

Serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in Korean older adults living in rural area*

Ye Som Shin¹, Bo Youl Choi², Mi Kyung Kim² and Yoon Jung Yang^{3†}

¹Department of Clinical Nutrition, Graduate School of Public Health, Dongduk Women's University, Seoul 02748, Korea

²Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul 04763, Korea

³Department of Food and Nutrition, School of Natural Science, Dongduk Women's University, Seoul 02748, Korea

ABSTRACT

Purpose: This study examined the association between the serum 25-hydroxyvitamin D concentration and the cognitive functions in Korean elderly. **Methods:** The subjects were 393 adults aged 60 years or older who participated in the Yangpyeong cohort between July 2009 and August 2010. The subjects were classified into deficiency, insufficiency, or adequacy groups according to the serum 25-hydroxyvitamin D concentration diagnostic criteria suggested by the US Institute of Medicine (IOM). The cognitive function was assessed based on the Korean version of the Mini-Mental State Examination (MMSE-KC). The dietary intake was assessed using the quantitative food frequency questionnaire with 106 food items. **Results:** The proportions of deficiency, insufficiency, or adequacy in serum 25-hydroxyvitamin D were 6.6%, 44.5%, and 48.9%, respectively. The serum 25-hydroxyvitamin D concentration was significantly higher in men than in women and in outdoor workers than in other occupations. The adequacy group had higher MMSE-KC scores than the other two groups, but not to a significant degree. The proportion of cognitive impairment tended to decrease with increasing serum vitamin D concentration to deficiency, insufficiency, and adequacy (p for trend = 0.029). The deficiency group had a 2.28 times higher risk of cognitive impairment than the adequacy group, but the difference was not statistically significant (OR, 2.28; 95% CI, 0.18 ~ 1.07, p for trend = 0.119). **Conclusion:** The serum vitamin D concentration tended to be associated with the cognitive function in elderly Koreans living in rural areas. To confirm the associations, further longitudinal studies with large samples were required.

KEY WORDS: serum vitamin D, cognitive function, mild cognitive impairment, elderly

서 론

최근 한국은 급격한 인구 고령화로 노인 인구수가 빠르게 증가하고 있으며 [1], 이에 따라 노인성 질환 중 하나인 치매의 유병률 또한 지속적으로 상승하고 있다 [2]. 보건복지부에서 2012년 발표한 치매 유병률 조사는 65세 이상 노인의 치매 유병률이 2012년 9.18%였으며, 2020년에는 10.9%, 2050년에는 15.06%로 증가할 것으로 예상하였다 [2]. 대부분의 노인성 치매는 퇴행성 질환으로 인지능력 저하가 서서히 진행된다 [3]. 이때, 정상과 치매의 중간 과정으로 정상인에 비해 인지능력이 저하되어 있지만, 일상

생활 수행 능력은 보존되어 있는 상태를 경도인지장애 (Mild cognitive impairment, MCI)라고 한다 [4]. Bae 등 [5]이 발표한 국내 연구는 정상 노인에 비해 경도인지장애가 있는 노인에서 치매 발병률이 5.7배 높았다고 보고하면서 치매의 조기 발견과 예방을 위한 경도인지장애 관리의 중요성을 시사하였다.

조기 치매 및 인지기능과 관련된 중요한 인자로 영양적 중재가 언급되고 있으며, 이에 대한 연구가 활발히 이뤄지고 있다 [6]. 선행 연구에 따르면, 높은 식사의 질과 지중해식 식사, 식사패턴, 비타민 B군, 항산화 영양소 등이 대상자들의 인지기능과 관련이 있었다 [7-12]. 최근에는 국

Received: April 9, 2019 / Revised: August 22, 2019 / Accepted: October 15, 2019

* This research was supported by the National Research Foundation of Korea grant funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (No. 2016R1A2B2011352).

† To whom correspondence should be addressed.

tel: +82-2-940-4465, e-mail: yjyang@dongduk.ac.kr

© 2019 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

외를 중심으로 비타민 D 역시 인지기능과 관련이 있다는 연구가 지속적으로 보고되고 있다 [13-15]. 비타민 D 부족 유병률은 전 세계적으로 매우 높은 수준이며 [16], 한국 역시 몇몇 연구에서 비타민 D 부족에 대한 우려를 제기하였다 [17,18]. 2010~2011년 실시한 국민건강영양조사 결과에서 전체 대상자 중 남자 65.8%, 여자 77.6%가 비타민 D 결핍이나 부족상태였으며 [17], 65세 이상 노인을 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서도 비타민 D가 충분한 대상자는 전체 비율 중 6%에 불과하였다 [18]. 특히, 노인들은 거동 불편, 신체 기능 저하 등의 이유로 야외 활동이 줄어들어 자외선 노출 시간이 적고, 피부 노화로 인해 비타민 D 생성 능력이 저하되므로 결핍이 더 쉽게 발생할 수 있다 [19].

Wilson 등 [20]이 제시한 전향적 코호트 연구는 70~79세 노인들을 대상으로 한 결과에서 혈중 비타민 D 부족이 낮은 인지기능과 관련이 있다고 보고하였고, Llewellyn 등 [21]에서도 비타민 D 결핍군이 정상군보다 인지기능 저하 위험도가 1.6배 높았다. 국내에서는 Moon 등 [22]이 유일하게 비타민 D와 인지기능 사이의 상관성을 연구하였는데, 종적연구결과 심한 비타민 D 결핍이 경도인지장애와 치매의 독립적인 위험요인이었다. 그러나, Moon 등 [22]의 연구에서 심한 비타민 D 결핍을 25-hydroxyvitamin D 농도 25.0 nmol/L (10 ng/mL) 미만으로 분류하여서 미국 국립의학연구소 (Institute of Medicine, IOM) 진단 기준 (12 ng/mL)과 다소 차이가 있으므로, IOM기준에 따라 분류한 혈청비타민 D 상태와 인지기능을 살펴볼 필요가 있다 [23]. 또한 이전 선행연구에서 혈청 비타민 D 농도에 따른 영양소 섭취량을 함께 연구한 논문은 없었다.

따라서 본 연구에서는 첫째, 한국 노인들의 혈청 비타민 D 상태에 따른 영양소 섭취량을 살펴보고, 둘째로 혈청 비타민 D 상태에 따른 인지기능과의 상관성을 규명하고자 한다.

연구방법

연구 대상

본 연구는 경기도 양평지역에서 수행되고 있는 양평 코호트 자료를 사용하였다. 양평 코호트는 심혈관질환의 위험요인을 규명하기 위하여 양평군에 거주하는 40대 이상 성인남녀를 대상으로 수행되고 있는 코호트이다. 연구 참여자들 중 만 60세 이상 노인들을 대상으로 2009년 7월과 2010년 8월에 인지기능 검사를 수행하였고, 혈청 비타민 D 농도를 측정하였다. 코호트에 참여한 60세 이상 노인 808명 중 혈청 비타민 D 농도와 인지기능 평가 지표인 MMSE-KC가 모두 측정된 403명을 본 연구의 대상자로 하였다. 대상자 중 기저질환으로 뇌졸중, 뇌경색, 치매와

같은 뇌질환이 있는 10명은 제외하였다 (n = 393). 본 연구는 한양대학교 인간생명윤리위원회의 승인을 거쳐 수행되었다 (2016R1A2B2011352).

일반사항

대상자들의 교육수준, 직업, 음주력, 흡연력, 규칙적인 운동 여부, 질병력, 보충제 섭취는 숙련된 조사원에 의해 1:1 면담으로 이루어진 설문조사 결과와 의사 검진 결과를 이용하였다. 직업은 설문 당시 종사하고 있는 직종을 조사하였고, 직종 중 전문직과 사무직, 주부를 묶어 '실내직', 농업, 어업, 임업 종사자와 비사무직을 묶어 '실외직', 서비스직, 판매직, 무직, 기타는 '기타'로 분류하여 분석에 이용하였다. 흡연력과 음주력은 현재 흡연을 하거나 음주를 한다고 답한 사람만 흡연자, 음주자로 간주하였다. 운동 여부는 '몸에 땀이 날 정도의 운동을 규칙적으로 하십니까?'라는 질문에 '예'라고 답한 경우, 규칙적인 운동을 하는 것으로 간주하였다. 질병력은 의사에게 해당 질환을 진단받은 적이 한 번이라도 있거나 혹은 해당 질환으로 치료를 하거나 약물을 복용하고 있는 경우를 질병이 있는 것으로 판단하였다. 보충제는 종합비타민, 비타민 A, 비타민 B, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E, 베타카로틴, 엽산, 칼슘, 철분, 아연, 셀레늄, 구리, 마그네슘, 스쿠알렌, 오메가3 지방산, 기타 보충제 중 한 가지 이상 섭취하고 있는 경우 섭취하는 것으로 분류하였다.

비타민 D

대상자의 비타민 D 상태를 평가하기 위해 혈청 25-hydroxyvitamin D 농도를 이용하였다. 이는 25-hydroxyvitamin D₃ RIA CT (Biosource, Belgium) 시약을 사용하여 Radioimmunoassay (RIA)로 측정하였다. 혈청 25-hydroxyvitamin D는 미국 국립의학연구소 (Institute of Medicine, IOM) 진단 기준에 따라 12 ng/mL 미만을 결핍, 12~19.9 ng/mL을 부족, 20 ng/mL 이상을 충분으로 정의하였다 [23].

인지기능 검사

대상자의 인지기능 평가는 Korean version of the Mini-Mental State Examination (MMSE-KC)을 이용하였다 [24]. 이 검사는 지남력 (10문항, 10점), 기억 등록 (1문항, 3점), 집중력 (1문항, 5점), 자연 회상 (1문항, 3점), 언어 기능 (3문항, 6점), 구성 능력 (1문항, 1점), 일상생활 관련 판단력 (2문항, 2점)으로 구성되어 있다. 총 30점이 만점이며, 만점에 가까울수록 인지기능이 좋은 것으로 판단하였다. 대상자들의 MMSE-KC 점수가 정상기준의 -1.5 표준편차 미만인 경우 '인지기능 저하'로 선별하였다 [25].

식이 섭취 조사

식이 섭취 조사는 대상자와 숙련된 조사자의 1:1 면담을 통해 이루어졌으며, 106가지 식품으로 구성된 식품 섭취 빈도 조사법 (Food Frequency Questionnaire, FFQ)을 이용하였다 [26]. 조사지는 식품 섭취 빈도와 1회 섭취량에 대한 질문지로 구성하였다. 빈도는 ‘거의 안먹음’, ‘월 1회’, ‘월 2~3회’, ‘주 1~2회’, ‘주 3~4회’, ‘주 5~6회’, ‘일 1회’, ‘일 2회’, ‘일 3회’ 항목으로 구분되어 있었고, 식품의 양은 식품에 따라 3가지 크기로 나뉘어 있었다. 과일은 추가적으로 섭취 개월에 대한 항목이 있었으며, ‘3개월’, ‘6개월’, ‘9개월’, ‘12개월’로 구분하여 질문하였다. 1일 영양소 섭취량 분석은 106개 식품군의 각 식품군별 가중치와 기준량을 CAN-Pro 4.0 (Computer Aided Nutritional Analysis Program for Professionals)에 입력하여서 106개 식품군별 영양소함량을 계산하였고 이 결과와 각 대상자의 식품섭취빈도와 섭취량 자료를 가지고 SAS 프로그램 (SAS 9.4, Institute Inc. Cary, NC, USA)을 이용하여 각 대상자의 영양소 섭취량을 산출하였다.

통계 처리

대상자들의 특징별 혈청 비타민 D 농도는 t-test와 분산분석 (Analysis of variance, ANOVA)을 이용하여 분석하였다. 혈청 비타민 D 농도에 따른 대상자들의 일반사항은

연속형 변수인 경우 분산분석을 이용하였고 유의한 결과에 대해 Tukey 사후검정을 실시하였다. 범주형 변수인 경우 Chi-square test를 이용하여 분석하였다. 혈청 비타민 D 농도에 따른 대상자들의 영양소 섭취 상태는 나이, 성별을 보정하여 일반선형모델 (general linear model, GLM)로 분석하였다. 혈청 비타민 D 농도의 결핍, 부족, 충분 그룹에 따른 MMSE-KC 문항의 평균 점수는 나이, 성별, 교육수준을 보정하여 일반선형모델로 분석하였고, 세 그룹에 따른 인지기능 저하 비율은 Chi-square test를 이용하여 분석하였다. 다중 로지스틱 회귀 분석 (multiple logistic regression analysis)은 인지기능 저하와 혈청 비타민 D 농도의 관계를 평가하기 위해서 사용되었으며, 각 분석은 두 가지 모델에 따라 분석하였다. Model 1은 나이, 성별, 교육수준, Model 2는 나이, 성별, 교육수준, 음주력을 보정하였다. 모든 자료의 분석은 SAS 9.4 (Institute Inc. Cary, NC, USA)를 이용하였고, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 의 유의수준으로 검정하였다.

결 과

대상자들의 특징별 혈청 비타민 D 농도

Fig. 1은 대상자의 성별, 나이, 교육 수준, 직업, 규칙적인 운동, 음주, 보충제 섭취 여부에 따른 혈청 비타민 D의

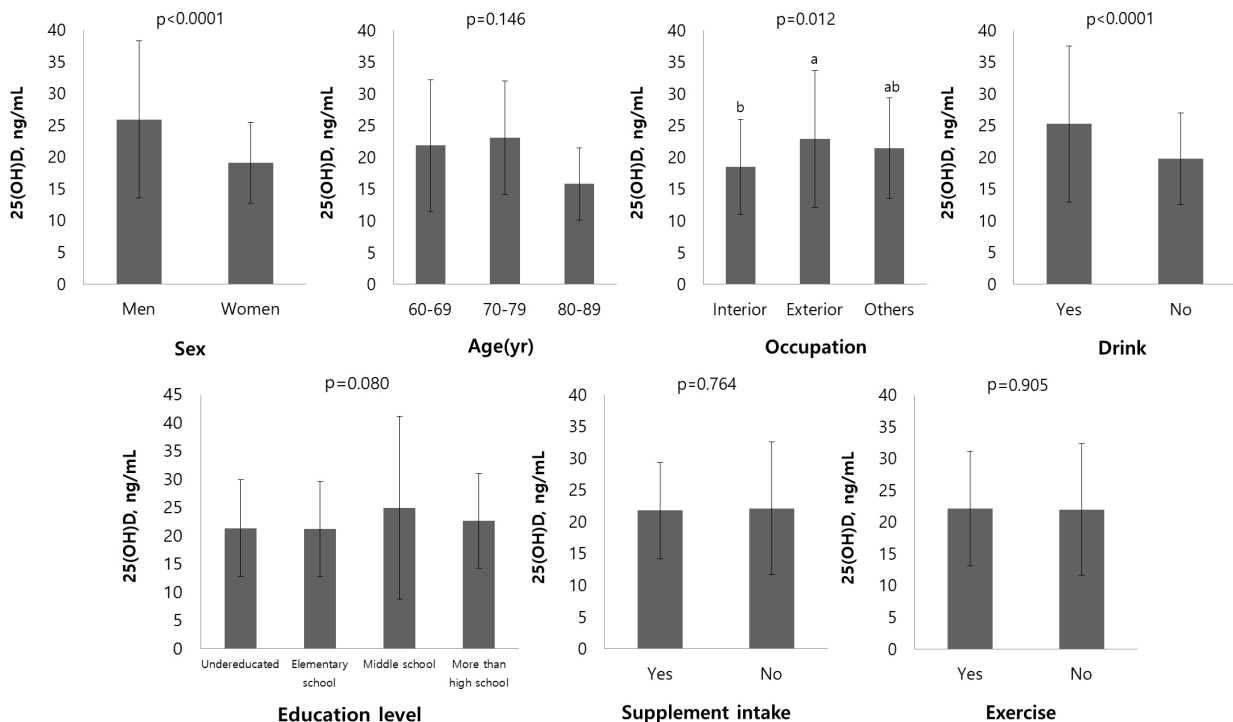


Fig. 1. The averages of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations according to general characteristics. Each bar presents the mean \pm SD. Letters above bar represent significant differences by one-way ANOVA followed by post hoc with Tukey test.

평균 농도를 나타내었다. 혈청 비타민 D 농도는 남성이 여성에 비해 유의적으로 높았고 ($p < 0.0001$), 음주자가 비음주자보다 유의적으로 높았으며 ($p < 0.0001$), 직업 중 실외직이 다른 두 군에 비해 유의적으로 높았다 ($p = 0.011$). 하지만, 연령, 교육수준, 보충제 섭취 여부, 규칙적인 운동 여부에 따른 혈청 비타민 D 농도는 큰 차이가 없었다.

혈청 비타민 D 농도에 따른 인구사회학적 특성

대상자 393명은 혈청 25-hydroxyvitamin D 진단 기준에

따라 결핍군 26명, 부족군 175명, 충분군 192명으로 분류되었다. 혈청 비타민 D 농도에 따른 대상자의 일반적인 특성은 Table 1에 제시하였다. 세 군의 평균 연령은 결핍군 67 ± 6.4 세, 부족군 66.9 ± 5 세, 충분군 66.8 ± 4.7 세였다. 충분군에서 남성의 비율이 유의적으로 높았으며 ($p < 0.0001$), 키 ($p < 0.0001$), 체중 ($p = 0.034$), 실외직 비율 ($p = 0.030$), 음주자 비율 ($p < 0.0001$) 또한 유의적으로 높게 나타났다. 교육수준, 체질량지수, 흡연력, 규칙적인 운동 여부, 당뇨, 고혈압, 심장질환, 고지혈증의 유병률, 보충제

Table 1. General characteristics of the study subjects according to serum 25-hydroxyvitamin D concentrations

Characteristics	Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations			p-value ¹⁾
	Deficiency (n = 26)	Insufficiency (n = 175)	Adequacy (n = 192)	
Age (yrs)	$67 \pm 6.4^{2)}$	66.9 ± 5	66.8 ± 4.7	0.986
Sex, n (%)				< 0.0001
Men	3 (11.5)	56 (32)	109 (56.7)	
Women	23 (88.5)	119 (68)	83 (43.2)	
Height (cm)	$152.9 \pm 7.9^{b3)}$	155.2 ± 8.2^b	158.7 ± 8.3^a	< 0.0001
Weight (kg)	56.1 ± 10.3^b	59.6 ± 8.4^{ab}	60.8 ± 9.4^a	0.034
Body Mass Index (kg/m ²)	23.9 ± 3.7	24.8 ± 2.9	24.1 ± 3.1	0.104
Education, n (%)				0.351
Uneducated	6 (23.1)	39 (22.3)	36 (18.9)	
Elementary school	16 (61.5)	96 (54.9)	94 (49.2)	
Middle school	2 (7.7)	23 (13.1)	29 (15.2)	
High school or higher	2 (7.7)	17 (9.7)	32 (16.8)	
Occupation, n (%)				0.030
Interior	7 (26.9)	29 (16.6)	16 (8.3)	
Exterior	15 (57.7)	111 (63.4)	141 (73.4)	
Others	4 (15.4)	35 (20)	35 (18.2)	
Current drinker, n (%)	6 (23.1)	55 (31.4)	103 (53.7)	< 0.0001
Current smoker, n (%)	0 (0)	3 (1.7)	0 (0)	0.152
Regular exerciser, n (%)	3 (11.5)	54 (30.9)	50 (26.0)	0.104
Diabetes mellitus, n (%)				0.827
Yes	2 (7.7)	19 (10.9)	18 (9.4)	
No	24 (92.3)	156 (89.1)	174 (90.6)	
Hypertension, n (%)				0.710
Yes	6 (23.1)	51 (29.1)	50 (26.0)	
No	20 (76.9)	124 (70.9)	142 (74.0)	
Heart disease, n (%)				0.248
Yes	0 (0)	8 (4.6)	4 (2.1)	
No	26 (100)	167 (95.4)	188 (97.9)	
Hyperlipidemia, n (%)				0.784
Yes	0 (0)	2 (1.1)	3 (1.6)	
No	26 (100)	173 (98.9)	189 (98.4)	
Dietary supplements, n (%)				0.061
Yes	0 (0)	32 (18.3)	32 (16.7)	
No	26 (100)	143 (81.7)	160 (83.3)	

1) p-value by one-way ANOVA for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables

2) Mean \pm SD

3) Letters represent significant differences by one-way ANOVA followed by post hoc with Tukey test.

섭취 여부는 비타민 D 농도에 따라 유의적인 차이가 나타나지 않았다.

혈청 비타민 D 농도에 따른 영양소 섭취량

혈청 비타민 D 농도에 따른 세 군의 영양소 섭취량은 Table 2에 제시하였다. 혈청 비타민 D 농도가 높은 군에서 총 에너지와 단백질, 지방, 총 지방산, 콜레스테롤, 레티놀, 비타민 E, 비타민 K, 티아민, 리보플라빈, 나이아신, 비타민 B₁₂, 비타민 C, 인, 철, 칼륨, 아연은 섭취량이 높았으나 유의적인 차이는 없었다. 결핍군에서 다른 두 군에 비해 비타민 D 섭취량이 낮았으나 역시 통계적으로 유의적이지 않았다. 또한 결과 값은 표에 제시하지 않았으나 1,000 kcal 당 비타민 D 섭취량을 조사해 본 결과, 각 군별로 유

의적인 차이는 없었다. 이 외에도 탄수화물, 다가불포화지방산, 단일불포화지방산, 포화지방산, 섬유소, 비타민 A, 베타카로틴, 엽산, 비타민 B₆, 칼슘, 나트륨은 각 군별로 유의적인 차이를 보이지 않았다.

혈청 비타민 D 농도에 따른 MMSE-KC 항목별 점수

혈청 비타민 D 농도에 따른 세 군의 MMSE-KC 항목별 점수를 비교한 결과는 Table 3과 같다. 총 점수는 결핍군이 23.30 ± 0.72점, 부족군이 23.73 ± 0.30점, 충분군이 24.23 ± 0.28점으로 충분군일수록 높아졌으나 유의적인 차이를 보이지 않았다. 항목별로는 충분군이 지남력 9.17 ± 0.10점, 기억 등록 2.95 ± 0.03점, 집중력 2.89 ± 0.13점, 언어 기능 5.44 ± 0.07점, 구성능력 0.61 ± 0.03점으로 다른

Table 2. Nutrient intake of the study subjects by serum 25-hydroxyvitamin D concentrations

Nutrients	Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations			p-value ¹⁾
	Deficiency (n = 26)	Insufficiency (n = 175)	Adequacy (n = 192)	
Total energy (kcal)	1,442.0 ± 84.9 ²⁾	1,469.0 ± 33.0	1,544.4 ± 30.7	0.202
Carbohydrate (g)	307.5 ± 16.2	299.4 ± 6.3	317.5 ± 5.9	0.117
Protein (g)	45.8 ± 3.5	48.5 ± 1.4	50.1 ± 1.3	0.471
Fat (g)	14.2 ± 2.3	18.4 ± 0.9	18.4 ± 0.8	0.203
Total fatty acid (g)	9.33 ± 1.64	12.24 ± 0.64	12.26 ± 0.59	0.224
Polyunsaturated fatty acid (g)	2.80 ± 0.37	3.29 ± 0.14	3.26 ± 0.13	0.452
Monounsaturated fatty acid (g)	3.75 ± 0.83	5.31 ± 0.32	5.26 ± 0.30	0.199
Saturated fatty acid (g)	3.70 ± 0.79	5.42 ± 0.31	5.34 ± 0.28	0.116
Cholesterol (mg)	88.3 ± 19.8	108.8 ± 7.7	110.3 ± 7.2	0.578
Fiber (g)	15.2 ± 1.3	15.0 ± 0.5	15.7 ± 0.5	0.600
Vitamin A (μgRE)	523.9 ± 73.2	453.1 ± 28.5	463.8 ± 26.5	0.655
Retinol (μg)	29.5 ± 8.4	42.7 ± 3.4	42.7 ± 3.2	0.336
Vitamin D (μg)	1.56 ± 0.37	1.78 ± 0.15	1.70 ± 0.13	0.821
Vitamin E (mg)	5.74 ± 0.56	6.05 ± 0.22	6.16 ± 0.20	0.778
Vitamin K (μg)	149.6 ± 15.5	148.8 ± 6.0	148.9 ± 5.6	0.999
β-carotene (μg)	2,987.7 ± 422.4	2,488.8 ± 164.5	2,547.0 ± 152.9	0.534
Thiamin (mg)	0.62 ± 0.06	0.70 ± 0.02	0.75 ± 0.02	0.082
Riboflavin (mg)	0.58 ± 0.07	0.68 ± 0.03	0.70 ± 0.03	0.289
Niacin (mg)	8.51 ± 0.78	9.17 ± 0.30	9.58 ± 0.28	0.360
Folate (μg)	397.3 ± 32.1	390.6 ± 12.5	412.9 ± 11.6	0.433
Vitamin B ₆ (mg)	1.16 ± 0.08	1.14 ± 0.03	1.20 ± 0.03	0.383
Vitamin B ₁₂ (μg)	3.15 ± 0.70	3.89 ± 0.27	3.93 ± 0.25	0.576
Vitamin C (mg)	71.0 ± 10.0	76.0 ± 3.9	83.9 ± 3.6	0.241
Calcium (mg)	281.3 ± 41.4	343.7 ± 16.1	341.8 ± 15.0	0.350
Phosphorus (mg)	609.0 ± 56.6	675.0 ± 22.0	695.9 ± 20.5	0.344
Iron (mg)	9.15 ± 0.77	9.41 ± 0.30	9.86 ± 0.28	0.463
Potassium (mg)	1,695.7 ± 167.9	1,769.6 ± 65.4	1,841.0 ± 60.8	0.608
Sodium (mg)	2,939.7 ± 291.2	2,690.9 ± 113.4	2,832.6 ± 105.4	0.548
Zinc (mg)	8.13 ± 0.60	8.39 ± 0.23	8.95 ± 0.22	0.163

1) p-value by general linear model adjusting for age, sex

2) Mean ± SD

Table 3. Average of MMSE-KC¹⁾ part score by serum 25-hydroxyvitamin D concentrations

	Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations			p-value ²⁾
	Deficiency (n = 26)	Insufficiency (n = 175)	Adequacy (n = 192)	
Orientation	9.00 ± 0.27 ³⁾	8.95 ± 0.11	9.17 ± 0.10	0.280
Immediate recall	2.90 ± 0.07	2.89 ± 0.03	2.95 ± 0.03	0.280
Attention and concentration	2.25 ± 0.34	2.77 ± 0.14	2.89 ± 0.13	0.195
Delayed recall	1.30 ± 0.22	1.28 ± 0.09	1.28 ± 0.08	0.995
Language test	5.38 ± 0.09	5.35 ± 0.07	5.44 ± 0.07	0.672
Test of spatial ability	0.54 ± 0.09	0.60 ± 0.04	0.61 ± 0.03	0.774
Judgement	1.93 ± 0.06	1.89 ± 0.03	1.89 ± 0.02	0.787
Total score	23.30 ± 0.72	23.73 ± 0.30	24.23 ± 0.28	0.299

1) MMSE-KC: Korean version of the Mini-Mental State Examination in the Korean version of CERAD Assessment Packet

2) p-value by general linear model adjusting for age, sex, and education level

3) Mean ± SD

Table 4. Percentage of cognitive impairment by serum 25-hydroxyvitamin D concentrations

	Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations			p-value ¹⁾	p for trend ²⁾
	Deficiency (n = 26)	Insufficiency (n = 175)	Adequacy (n = 192)		
Cognitive impairment (%)				0.069	0.029
Yes	53.8	38.3	31.9		
No	46.2	61.7	68.1		

1) p-value by the Chi-square test for categorical variables

2) p for trend by Cochran-Armitage test

Table 5. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) for the risk of cognitive impairment by serum 25-hydroxyvitamin D concentrations

	Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations			p for trend ³⁾
	Adequacy (n = 192)	Insufficiency (n = 175)	Deficiency (n = 26)	
Model 1 ¹⁾ (OR, 95% CI)	1.00 (Reference)	1.27 (0.81 ~ 2.01)	2.42 (0.99 ~ 5.85)	0.074
Model 2 ²⁾ (OR, 95% CI)	1.00 (Reference)	1.21 (0.76 ~ 1.92)	2.28 (0.93 ~ 5.57)	0.119

OR and 95% CI were obtained using multiple logistic regression analysis

1) Model 1: adjusted age, sex and education level

2) Model 2: adjusted age, sex, education level and drink

3) p for trend by Cochran-Armitage test

두 군에 비해 점수가 높았으나 유의적인 차이는 없었다. 지연 회상, 일상생활 관련 판단력에서는 세 군간에 점수 차이를 보이지 않았다.

혈청 비타민 D 농도에 따른 인지기능 저하 유병률

Table 4는 혈청 비타민 D 농도에 따른 세 군의 인지기능 저하 유병률을 제시하였다. 인지기능 저하 유병률은 결핍군이 53.8%, 부족군이 38.3%, 충분군이 31.9%로 혈청 비타민 D 농도가 높은 군일수록 인지기능 저하 유병률이 낮아지는 경향이 있었다 (p for trend = 0.029).

혈청 비타민 D 농도에 따른 인지기능 저하 위험도

Table 5는 혈청 비타민 D 농도에 따른 인지기능 저하 위험도를 나타내었다. Model 1에서는 나이, 성별, 교육수준

을 보정하였으며, 혈청 비타민 D 농도와 인지기능 저하 위험률 사이에 통계적으로 유의 상관성을 보였으나 유의적이지 않았다 (Deficiency vs. Adequacy, odds ratio [OR], 2.42; 95% confidence interval [CI], 0.99 ~ 5.85, p for trend = 0.074). 나이와 성별, 교육수준 그리고 음주량을 보정한 Model 2는 혈청 비타민 D 농도가 가장 낮은 군이 충분군에 비해 인지기능 저하의 위험도가 2.28배 증가하였으나 유의적인 차이는 없었다 (Deficiency vs. Adequacy, OR, 2.28; 95% CI, 0.93 ~ 5.57, p for trend = 0.119).

고 찰

본 연구에서는 농촌 지역에 거주하는 한국 노인들의 혈청 비타민 D 상태와 영양소 섭취량을 파악하고, 비타민 D

와 인지기능 사이의 상관관계를 살펴보았다. 혈청 비타민 D 농도는 남성, 음주자, 실외직에서 유의적으로 높았다. 미국 IOM의 비타민 D 진단 기준에 따라 대상자를 나눠 분석한 결과, 성별, 직업, 음주력, 키, 체중이 혈청 비타민 D 농도에 따라 유의한 차이를 보였으며, 모든 영양소 섭취량에서는 유의적인 차이가 없었다. 비타민 D 농도가 높을수록 MMSE-KC 총점이 높았으나 유의적이지는 않았으며, 인지기능 저하 비율이 유의적으로 감소하는 경향을 보였다. 비타민 D 결핍군일수록 인지기능 저하의 위험도가 높아졌으나, 통계적으로 유의적인 차이는 없었다.

본 연구는 여성이 남성에 비해 혈청 25-hydroxyvitamin D 농도가 낮았고, 결핍군과 부족군 비율도 더 많았다. 각 나라별 혈청 비타민 D 농도를 6개 대륙으로 나누어 비교 분석한 논문에서도 아시아를 비롯한 유럽, 오세아니아 등의 대부분 국가에서 여성의 비타민 D 농도가 더 낮았다 [27]. van Dam 등 [28]은 여성의 높은 체지방률이 낮은 혈청 비타민 D 농도와 관련이 있다고 보고하였고, Kim 등 [29]의 국내 연구에서는 여성이 남성에 비해 실외 활동이 적어 비타민 D 농도가 낮다고 추측하였다. 본 연구에서 음주자의 혈청 비타민 D 농도는 25.2 ng/mL였고, 비음주자는 19.8 ng/mL로 음주자가 비음주자보다 비타민 D 농도가 높았다. 결과 부분에 제시하지는 않았으나, 음주자 중 남성과 여성의 비율이 각각 61.6%, 38.4%로 남성의 비율이 더 높았다. 앞서 남성의 혈청 비타민 D 농도가 여성에 비해 높았던 것을 고려할 때, 음주자의 높은 남성 비율이 음주자의 혈청 비타민 D 농도에도 영향을 주었을 가능성이 있을 것으로 추측된다. 그러나, 국민건강영양조사 결과를 활용한 연구에서도 혈청 비타민 D 농도가 가장 높은 군이 다른 군에 비해 음주 빈도가 높아 본 연구의 결과와 유사하였다 [30]. 국외에서도 몇몇 논문이 비타민 D와 알코올 섭취 사이의 양의 상관관계를 밝혔으나, 일부에서는 오히려 알코올 섭취가 혈청 비타민 D 농도를 낮춘다고 하여 이와 관련된 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다 [31]. 직업군에 따라서는 실외직이 그렇지 않은 군보다 혈청 비타민 D 농도가 유의적으로 높았고, 비타민 D 진단 기준에 따라 살펴 본 결과에서도 충분군이 다른 두 군에 비해 실외직의 비율이 높았다. 이는 한국 국민건강영양조사 결과에서 대표적인 실외직인 농림어업 종사자들이 다른 군에 비해 혈청 비타민 D 농도가 월등히 높았던 선행연구와도 유사하였다 [17]. 체내 비타민 D 농도는 섭취량뿐만 아니라 햇빛 노출 정도에 따라서도 크게 영향을 받는데 [32], 실외직은 그렇지 않은 군에 비해 상대적으로 외부에서 햇빛에 피부가 노출되는 시간이 많아 이와 같은 결과가 나온 것으로 생각된다.

혈청 비타민 D의 농도는 비타민 D 섭취량에 의해 영향을 받는다 [33]. 미국 여성들을 혈청 비타민 D 농도에 따라 네 군으로 나눠 비타민 D 섭취량을 분석한 결과, 체내 비타민 D 농도가 가장 높은 군이 하루 236.7 IU (5.91 µg)를 섭취하였고, 다음 순서대로 189.8 IU (4.75 µg), 164.6 IU (4.12 µg), 그리고 가장 낮은 군이 145.2 IU (3.63 µg)를 섭취하여 농도가 높을수록 비타민 D 섭취량이 높았다 [34]. 본 연구에서도 유의적이지는 않았으나, 충분군이 1.70 µg/d, 부족군이 1.78 µg/d, 결핍군이 1.56 µg/d를 섭취하여 충분군에서 결핍군에 비해 비타민 D 섭취량이 높았다. 그러나, 한국영양학회가 제시한 한국인 영양 섭취 기준에서 65세 이상 노인의 비타민 D 충분섭취량이 15 µg/d인 것과 비교할 때, 세 군 모두 섭취량이 매우 부족하였다 [35]. Yoo 등 [36]의 연구에 의하면 새로 정립된 비타민 D 데이터베이스를 이용하여 2009년 국민건강영양조사에 참여한 대상자들의 비타민 D 섭취량을 계산한 결과 65~74세 남성과 여성 노인의 비타민 D 섭취량은 각각 3.70 µg과 2.25 µg였다. 따라서 본 연구에서 비타민 D 섭취량이 부족하게 나온 것은 실제 섭취량 부족 뿐 아니라 비타민 D 데이터베이스의 차이로 인한 것으로 사료된다. 본 연구는 영양 계산프로그램에서 제공하는 데이터베이스를 사용한 반면, Yoo 등 [36]의 연구는 국민건강영양조사 자료를 이용하여 연구자가 구축한 데이터베이스를 사용하였으므로 이러한 두 데이터베이스의 차이로 인해 섭취량을 연구 간에 직접 비교하기에는 제한점이 있다. 추후 우리나라 상용 식품에 대한 비타민 D 데이터베이스가 국가적으로 확립되는 것이 필요하다. 우리나라는 사계절이 뚜렷하여 겨울에는 여름에 비해 피부 노출 부위가 줄어들고, 자외선 조사량도 적어져 피부를 통한 비타민 D 합성이 저하된다 [37]. 노인들은 외부 활동에 제약이 많으며, 노화로 인해 피부의 비타민 D 합성 능력이 저하되므로 비타민 D의 섭취가 더욱 중요하다 [19,38]. 비타민 D의 급원 식품으로는 육류, 생선, 계란, 우유 및 치즈 등의 유제품, 버섯 등이 있으며 [39], 비타민 D 부족을 예방하기 위해서는 해당 식품의 섭취 증가가 필요할 것으로 생각된다.

뇌의 인지기능을 담당하는 신경세포에는 비타민 D 수용체 (Vitamin D receptor, VDR)가 존재한다 [40]. 간과 신장을 거쳐 활성화된 1,25-dihydroxyvitamin D는 혈액으로 분비되어 비타민 D 결합 단백질 (Vitamin D-binding protein, DBP)과 결합한 뒤, 세포내로 이동하여 VDR과 결합한다 [41]. 이는 호르몬과 같은 역할을 하여, 표적 유전자의 발현에 작용함으로써 단백질 합성에 관여한다 [42]. 비타민 D는 뇌 신경 조직 내 칼슘의 항상성 조절, 유도성 산화질소 합성 효소 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)의 조

질 등의 뇌 신경 보호 기능에 관여한다 [43]. 또한, 유해 자극으로 인해 세포 내 칼슘 농도가 높아지면 신경세포의 손상이 발생하는데, 비타민 D는 칼슘 결합 단백질인 칼비딘 (calbindin)의 발현을 유도하여 이를 방지하는 것으로 알려졌다 [44].

비타민 D 충분군은 다른 두 군에 비해 MMSE-KC 검사에서 총점을 비롯해 지남력, 기억등록, 집중력, 언어 기능, 구성능력 부분의 점수가 높았으나 통계적인 유의성은 없었다. 대부분의 선행연구에서는 비타민 D 농도가 인지 기능 중 기억력보다 집행기능 저하와 관련이 더 크다고 보고하였다 [45,46]. 그러나, Moon과 Han [47]은 현재까지 진행된 연구들이 대부분 단면연구이며, 치매와 같은 뇌질환이 없는 사람들을 대상으로 하였기 때문에 기억력에서 뚜렷한 차이가 나타날 가능성이 적어 이와 같은 결과가 나타난 것으로 추측하였다. 최근에는 단면 연구의 단점을 보완하기 위해 몇 년에 걸쳐 조사된 추적 연구가 지속적으로 보고되고 있으나, 인지기능을 상기 연구와 같이 부분별로 조사한 결과는 아직 부족한 실정이었다.

본 연구에서 인지기능 저하의 비율은 혈청 비타민 D 농도가 높은 군일수록 유의적으로 낮아지는 경향을 보였으며, 비타민 D 결핍군에서 충분군과 비교했을 때 인지기능 저하 위험도 역시 2.28배 높아졌으나 유의적이지 않았다. 미국 국민건강영양조사인 National Health and Nutrition Examination 3기 (NHANES III)의 65세 이상 노인에서는 혈청 비타민 D 농도가 가장 낮은 군이 가장 높은 군보다 인지기능 저하 위험도가 3.68배 증가하였다 [13]. 중국에서도 인지기능 저하가 있는 군이 그렇지 않은 군보다 혈청 비타민 D 농도가 낮았으며, 인지기능 저하의 위험도는 비타민 D가 가장 낮은 군이 가장 높은 군에 비해 2.15배 높아 본 연구 결과와 유사하였다 [15]. 상기 연구들은 둘 사이의 인과관계를 밝힐 수 없는 단점이 있었다. 그러나, 이러한 문제점이 보완된 추적 연구에서도 비타민 D와 인지 기능 사이의 상관성이 있었다. 65세 이상 노인들을 6년간 추적 관찰한 이탈리아 연구에서, 비타민 D 결핍군이 정상군보다 인지기능 저하 위험도가 1.6배 높았다 [21]. Selhub와 Miller [14]의 전향적 코호트 연구에서는 비타민 D 결핍군이 정상군보다 인지기능 저하 유병률이 1.6배 높았으며, 4년 후 인지기능의 저하가 나타나는 위험도 또한 1.58배 높았다. 그러나, Przybelski 등 [48]의 요양원 환자를 대상으로 진행한 임상 연구에서는 혈청 비타민 D 농도가 25 ng/mL 이하인 사람들에게 일주일에 3번씩 50,000 IU의 경구 비타민 D2를 4주간 투여한 결과, 인지기능에서 유의적인 변화가 나타나지 않았다. 비타민 D와 인지기능 사이의 상관관계에 대한 연구는 아직 시작 단계에 불과하고, 임상

연구도 매우 부족한 실정이므로 지금까지 수행된 단면 연구 및 코호트 연구를 바탕으로 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구는 양평 코호트의 자료를 이용하였으나, 2009년 7월과 2010년 8월에 조사된 일부 자료를 이용한 단면연구이다. 그러므로 비타민 D와 인지기능 사이에 인과관계를 설명할 수 없는 제한점이 있었다. 또한, 우리나라는 사계절이 뚜렷하여 계절에 따라 혈청 비타민 D 농도가 영향을 받는데, 해당 연구는 여름에만 검사가 이루어져 계절적인 차이를 고려할 수 없었다. 그러나, 독일의 한 연구에 따르면 혈청 비타민 D 농도는 햇빛 노출 시간, 야외 활동 정도에 의해 가장 큰 영향을 받는다고 하였다 [37]. 본 연구의 대상자들은 외부에서 일하는 직종이 대부분이었고, 햇빛 노출이 가장 활발하게 이루어지는 여름에 검사가 이루어졌는데도 불구하고 혈청 비타민 D 농도가 불충분이거나 결핍한 사람이 전체 대상자의 50% 이상이였다. 이를 통해 한국 농촌 사람들의 비타민 D 부족의 심각성을 알 수 있었다. 우울증 역시 비타민 D와 관련이 있는 것으로 보고되고 있지만, 본 연구에서는 대상자들의 우울증에 대한 평가가 이루어지지 않았다. 경도인지장애는 정상과 치매의 중간과정으로 Petersen 등 [49]이 제시한 연구에 근거하여 1) 환자가 직접 주관적으로 인지기능 저하를 느끼거나 보호자가 인지기능 장애를 보고함, 2) 객관적인 인지기능 검사를 통해 인지장애가 입증됨, 3) 일상생활을 수행하는데 지장이 없으나, 복잡한 일상생활에서는 경미한 인지기능 저하를 보임, 4) 치매 진단기준에 해당하지 않음, 이 4가지 기준에 해당해야 한다. 그러나, 본 연구에서는 1번 기준에 해당하는 주관적인 인지기능에 대한 평가가 이루어지지 않아 객관적 지표인 MMSE-KC만을 이용하여 인지기능 저하를 평가하였다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 낮은 혈청 비타민 D와 인지기능 저하 사이의 상관성을 밝혔으며, 농촌 지역을 대표할 수 있는 특이성이 있었다. 또한, 지금까지 한국인을 대상으로 혈청 비타민 D 농도에 따른 영양소 섭취를 연구한 결과가 부족하였는데, 본 연구를 통해 혈청 비타민 D 농도에 따라 영양소 섭취량은 큰 차이가 없다는 사실을 밝혀 의의가 크다고 생각된다. 그러나, 혈청 비타민 D 농도는 각 나라의 계절, 위도와 같은 요인에 따라 달라질 수 있는데, 아직까지 한국인을 대상으로 한 혈청 비타민 D 진단에 대한 명확한 기준이 없어 대부분의 한국 연구가 해외 기준을 사용하고 있었다. 그러므로 한국인의 비타민 D 진단 기준에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다. 해외를 중심으로 인지기능 저하와 비타민 D에 대한 결과가 지속적으로 보고되고 있지만, 한국에서는 아직 부족한 실정이었다. 후속 연구에서는 단면연구뿐만 아니

라 코호트 연구, 임상 연구 등을 통해 둘 사이의 인과관계를 밝혀야 하며, 계절적 요인이나 우울증 등 혈청 비타민 D와 관련이 있는 변수들을 충분히 고려하여 비타민 D와 인지기능 그리고 영양 상태를 조사해야 할 것이다.

요 약

본 연구는 한국 농촌 지역에 거주하는 60세 이상 노인 393명을 대상으로 혈청 비타민 D 상태와 영양소 섭취량을 파악하고, 비타민 D와 인지기능 사이의 상관성을 밝혔다. 미국 IOM의 비타민 D 진단 기준에 따라 대상자는 결핍군 26명 (6.6%), 부족군 175명 (44.5%), 충분군 192명 (48.9%)으로 분류되었다. 인구사회학적 특징을 세 군에 따라 분석한 결과, 충분군에서 남성과 음주자 비율, 실외직 비율, 키, 체중이 가장 높았다. 모든 영양소 섭취량에서는 유의적인 차이가 없었다. 인지기능을 평가하는 MMSE-KC의 총 점수는 충분군일수록 높았으며, 부분별로 지남력, 기억 등록, 집중력, 구성능력에서 충분군의 점수가 가장 높았으나 유의적인 차이는 없었다. 인지기능 저하 비율은 결핍군 53.8%, 부족군 38.3%, 충분군 31.9%로 혈청 비타민 D 농도가 높을수록 낮아졌으며, 유의미한 상관성이 있었다. 비타민 D 결핍군일수록 인지기능 저하의 위험도가 높아졌으나, 통계적으로 유의적인 차이는 없었다. 이 결과를 토대로 혈청 비타민 D 농도가 인지기능 저하와 관련이 있음을 확인할 수 있었다. 노인들은 노화로 인해 피부의 합성능력이 저하되어 비타민 D가 결핍되기 쉬우므로 인지기능 저하 및 치매의 예방을 위해 육류, 생선, 버섯 및 유제품 등의 비타민 D 급원 식품이나 보충제 섭취가 필요하다고 생각된다. 상기 연구를 바탕으로 후속 연구는 비타민 D와 인지기능 사이의 인과관계를 밝힐 수 있는 코호트나 임상 연구가 요구된다.

ORCID

신예솜: <https://orcid.org/0000-0002-9772-8457>

최보율: <http://orcid.org/0000-0003-0115-5736>

김미경: <http://orcid.org/0000-0001-8503-2631>

양윤정: <https://orcid.org/0000-0001-9395-0854>

References

1. Statistics Korea. Statistics on the elderly 2016 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2016 [cited 2016 Sep 23]. Available from: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/6/1/index.board?bmode=read&aSeq=356426.
2. Ministry of Health and Welfare. Nationwide study on the prevalence of dementia in Korea elders [Internet]. Seoul: Ministry for Health and Welfare; 2012 [cited 2013 May 2]. Available from: http://www.mohw.go.kr/front_new/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&CONT_SEQ=286138&page=1.
3. Jung K, Lee YA, Kim SY, Chang N. Associations of cognitive function and dietary factors in elderly patients with Alzheimer's disease. *Korean J Nutr* 2008; 41(8): 718-732.
4. Choi KG. Neuropathology of MCI: view from relationships with aging and Alzheimer's disease. *Dement Neurocogn Disord* 2003; 2(2): 101-107.
5. Bae JB, Kim YJ, Han JW, Kim TH, Park JH, Lee SB, et al. Incidence of and risk factors for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Korean elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39(1-2): 105-115.
6. Burgener SC, Buettner L, Coen Buckwalter K, Beattie E, Bossen AL, Fick DM, et al. Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease (AD). *J Nutr Health Aging* 2008; 12(1): 18-21.
7. Wengreen HJ, Neilson C, Munger R, Corcoran C. Diet quality is associated with better cognitive test performance among aging men and women. *J Nutr* 2009; 139(10): 1944-1949.
8. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66(2): 216-225.
9. Kim J, Yu A, Choi BY, Nam JH, Kim MK, Oh DH, et al. Dietary patterns and cognitive function in Korean older adults. *Eur J Nutr* 2015; 54(2): 309-318.
10. Kim S, Choi BY, Nam JH, Kim MK, Oh DH, Yang YJ. Cognitive impairment is associated with elevated serum homocysteine levels among older adults. *Eur J Nutr* 2019; 58(1): 399-408.
11. Kim SH, Park YM, Choi BY, Kim MK, Roh S, Kim K, et al. Associations of serum levels of vitamins A, C, and E with the risk of cognitive impairment among elderly Koreans. *Nutr Res Pract* 2018; 12(2): 160-165.
12. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Stampfer MJ, Witterman JC, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010; 67(7): 819-825.
13. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(1): 59-65.
14. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(1): 131-138.
15. Chei CL, Raman P, Yin ZX, Shi XM, Zeng Y, Matchar DB. Vitamin D levels and cognition in elderly adults in China. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(11): 2125-2129.
16. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 671-680.
17. Jung IK. Prevalence of vitamin D deficiency in Korea: results from KNHANES 2010 to 2011. *J Nutr Health* 2013; 46(6): 540-551.
18. Lim S, Shin H, Kim MJ, Ahn HY, Kang SM, Yoon JW, et al. Vitamin D inadequacy is associated with significant coronary

- artery stenosis in a community-based elderly cohort: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 169-178.
19. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4): 477-501.
 20. Wilson VK, Houston DK, Kilpatrick L, Lovato J, Yaffe K, Cauley JA, et al. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(4): 636-641.
 21. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170(13): 1135-1141.
 22. Moon JH, Lim S, Han JW, Kim KM, Choi SH, Kim KW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(1): 36-42.
 23. 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.
 24. Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, et al. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002; 57(1): P47-P53.
 25. Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Kim SY, et al. A normative study of the CERAD neuropsychological assessment battery in the Korean elderly. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10(1): 72-81.
 26. Ahn Y, Kwon E, Shim JE, Park MK, Joo Y, Kimm K, et al. Validation and reproducibility of food frequency questionnaire for Korean genome epidemiologic study. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(12): 1435-1441.
 27. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20(11): 1807-1820.
 28. van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, et al. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 755-761.
 29. Kim BK, Jung HM, Kim YK, Kim SY, Kim JH. Serum 25-Hydroxy Vitamin D3 Analysis of Korean People. *Korean J Nucl Med Tech* 2010; 14(1): 133-137.
 30. Yu AR, Kim JH, Kwon OR, Oh SY, Kim JH, Yang YJ. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and consumption frequencies of vitamin D rich foods in Korean adults and older adults. *Korean J Community Nutr* 2014; 19(2): 122-132.
 31. Tardelli VS, Lago MP, Silveira DX, Fidalgo TM. Vitamin D and alcohol: a review of the current literature. *Psychiatry Res* 2017; 248: 83-86.
 32. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(1): 51-108.
 33. Kühn T, Kaaks R, Teucher B, Hirche F, Dierkes J, Weikert C, et al. Dietary, lifestyle, and genetic determinants of vitamin D status: a cross-sectional analysis from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *Eur J Nutr* 2014; 53(3): 731-741.
 34. Thompson JM, Li T, Park MK, Qureshi AA, Cho E. Estimated serum vitamin D status, vitamin D intake, and risk of incident alopecia areata among US women. *Arch Dermatol Res* 2016; 308(9): 671-676.
 35. Ministry of Health and Welfare, The Korean Nutrition Society. Dietary reference intakes for Koreans 2015. Seoul: The Korean Nutrition Society; 2016. p.23-24.
 36. Yoo K, Cho J, Ly S. Vitamin D intake and serum 25-hydroxyvitamin D levels in Korean adults: analysis of the 2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3) using a newly established vitamin D database. *Nutrients* 2016; 8(10): 610.
 37. Berwick M, Erdei EO. Vitamin D and melanoma incidence and mortality. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26(1): 9-15.
 38. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1536-1538.
 39. Vaes AM, Brouwer-Brolsma EM, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Berendsen AA, van Schoor N, et al. Food sources of vitamin D and their association with 25-hydroxyvitamin D status in Dutch older adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 228-234.
 40. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29(1): 21-30.
 41. Shin MY, Kwun IS, Vitamin D. Vitamin D: is it a vitamin or a hormone?. *Food Ind Nutr* 2012; 17(2): 1-6.
 42. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(1): 12-19.
 43. Kennedy DO, Haskell CF. Vitamins and cognition: what is the evidence? *Drugs* 2011; 71(15): 1957-1971.
 44. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 2008; 22(4): 982-1001.
 45. Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(8): 888-895.
 46. Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, Pendleton N, O'Neill TW, O'Connor DB, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(7): 722-729.
 47. Moon Y, Han SH. Vitamin D deficiency and cognitive dysfunction. *Dement Neurocogn Disord* 2012; 11(4): 111-117.
 48. Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun F, Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19(11): 1621-1628.
 49. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3): 303-308.