



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](#)

의학박사 학위논문

심혈관계 대사질환 위험에 대한
에스트로젠 관련 약물의 역할
: 에스트로젠과 항 에스트로젠

**The roles of estrogen-related drugs
on the risk of cardiometabolic diseases
: estrogen and anti-estrogen**

2023년 2월

서울대학교 대학원
의과학과 의과학 전공
김 지 은

심혈관계 대사질환 위험에 대한
에스트로겐 관련 약물의 역할
: 에스트로겐과 항 에스트로겐

지도 교수 최 지 엽

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2022년 10월

서울대학교 대학원
의과학과 의과학 전공
김 지 은

김지은의 의학박사 학위논문을 인준함
2023년 1월

위 원 장 _____ 한 서 경 _____ (인)

부위원장 _____ 최 지 엽 _____ (인)

위 원 _____ 한 원 식 _____ (인)

위 원 _____ 박 상 민 _____ (인)

위 원 _____ 최 남 경 _____ (인)

**The roles of estrogen-related drugs
on the risk of cardiometabolic diseases
: estrogen and anti-estrogen**

by
Ji-Eun Kim

Thesis advisor: Ji-Yeob Choi, Ph.D.

**A thesis submitted to the Department of Biomedical Science
in partial fulfillment of the requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy in Medical Science
at Seoul National University College of Medicine**

January 2023

Approved by Thesis Committee:

Professor _____ Chairman

Professor _____ Vice Chairman

Professor _____

Professor _____

Professor _____

초 록

연구 배경:

에스트로겐은 심혈관계, 혈당조절 및 에너지 대사에 관여함으로써, 심혈관계 대사질환(cardiometaabolic diseases) 발생 위험에 대해 보호 역할을 한다고 알려져 있다. 에스트로겐 관련 약물인 폐경 후 호르몬 치료(menopausal hormone therapy; 에스트로겐)와 유방암 호르몬 치료(endocrine therapy; 항 에스트로겐)는 체내 에스트로겐 수치를 조절하는 역할을 한다. 폐경 후 호르몬 치료는 현재 치료 시작을 위한 가이드라인에 따라 적절한 대상자에게 사용하였을 때, 심혈관계 대사질환 위험에 대한 우려없이 폐경 후 증상 완화의 효과를 얻을 수 있다고 보고되었다. 반면에 유방암 호르몬 치료는 부작용으로 심혈관계 대사질환 위험이 증가할 수 있지만, 암의 예후 효과가 크기 때문에 치료 여부를 선택하는 대신 일반 인구집단 수준에서의 생활습관 요인 중재를 권고하고 있다. 본 연구에서는 가설적 접근을 통해 국내 폐경 후 여성과 유방암 환자에서 에스트로겐의 심혈관계 대사질환 위험에 대한 역할을 각각 평가하고, 유방암 환자의 심혈관계 대사질환 위험 감소를 위한 중재 가능한 요인으로써 체중 조절의 역할을 평가하고자 하였다.

에스트로겐의 심혈관계 보호 효과(cardio-protective effect)에 대한 가설을 평가하기 위해 1) 일반 인구집단으로써 국내 폐경 후 여성에서 현재 가이드라인에 따라 적절하게 폐경 후 호르몬 치료를 받았을 때, 심혈관계 대사질환 위험이 증가하는지 확인하고, 2) 국내 유방암 환자군

에서 항 에스트로겐으로써 호르몬 치료가 심혈관계 대사질환 위험 증가와 연관성이 있는지 평가하였다. 또한 3) 유방암 환자의 심혈관계 대사질환 위험 감소를 위한 증제 요인으로써 체중 조절의 효과를 평가하였다.

연구 방법:

모든 연구는 국민건강보험공단(National Health Insurance Service, NHIS)의 맞춤형 자료를 구축하여 수행하였다.

첫 번째 연구는 2002년부터 2016년까지의 NHIS 자료를 활용하였다. 2006년에서 2009년에 폐경을 보고한 여성 중 가이드라인에 따라 폐경 기간(years since menopause)과 기저질환 등을 고려하여 58,060명의 폐경 후 여성을 분석에 포함하였다. 폐경 후 호르몬 치료 여부에 따라 8,013명(13.8%)의 치료군과 50,047명(86.2%)의 비치료군으로 구분하였다. 약물역학연구(pharmacoepidemiological study)에서 발생할 수 있는 시간 비뚤림(time-related bias)을 교정하기 위해 시간의존 콕스 회귀 모델(time-dependent Cox regression model)을 활용하여 심혈관계 질환(cardiovascular diseases) 및 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes) 발생 위험을 평가하였으며, 누적 사용 기간(cumulative duration) 및 약제 종류(regimen type)에 따른 하위그룹분석(subgroup analysis)을 수행하였다.

두 번째 연구는 2002년부터 2017년까지의 NHIS 자료를 활용하였다. 대부분 60세 이상의 유방암 환자를 대상으로 수행된 이전 연구의 한계를 극복하기 위해 2006년에서 2016년 신규 유방암 진단을

받은 20세 이상의 여성 133,171명을 포함하였다. 유방암 호르몬 치료 여부에 따라 36,699명(27.6%)의 비치료군, 61,195명(46.0%)의 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(selective estrogen receptors modulators, SERMs) 치료군, 24,633명(18.5%)의 아로마타제 억제제(aromatase inhibitors, AIs) 치료군, 10,644(8.0%)의 복합 치료군(both users)으로 구분하였다. 시간의존 콕스 회귀 모델을 활용하여 심혈관계 질환 및 제 2형 당뇨병 발생 위험을 평가하였으며, 진단 시 나이, 폐경 상태 등에 따른 다양한 하위그룹분석과 성향점수매칭(propensity score matching) 등의 민감도 분석(sensitivity analysis)을 수행하였다.

세 번째 연구는 2002년부터 2020년까지의 NHIS 자료를 활용하였다. 2006년에서 2009년 신규 유방암 진단을 받은 20세 이상 여성 중 진단 시 체중과 진단 후 5년 시점의 체중 정보가 있는 11,729명을 분석에 포함하였다. 체중 변화는 체중 변화율(percent of weight change, %), 연간 체중 변화(annual weight change, kg/year), 비만도 변화(change in body mass index, BMI)로 정의하여 각각 비교하였고, 콕스 회귀 모델(Cox regression model)을 활용하여 체중 변화와 심혈관계 질환 발생 위험을 평가하였다. 하위그룹분석으로 진단 시 나이와 체질량지수(BMI), 유방암 호르몬 치료를 포함한 다른 암 치료 여부에 따른 결과를 비교하였다.

연구 결과:

첫 번째 연구 결과, 가이드라인 기준에 따라 선별한 여성의 평균 폐경 기간은 2.2년이었으며, 비교적 최근 폐경한 여성을 연구에 포함하였다.

1년의 잠복 기간(latency period)을 고려한 시간의존 콕스 회귀 모델에서 폐경 후 호르몬 치료는 심혈관계 질환 및 제 2형 당뇨병 위험 증가와 유의한 연관성이 없었다. 누적 사용 기간과 약제 종류에 따른 분석 결과에서도 연관성은 달라지지 않았다. 잠복 기간을 다르게 고려한 민감도 분석에서도 비슷한 결과를 확인하였다.

두 번째 연구 결과, 비치료군과 비교하여 SERMs, AIs, 복합 치료군은 심혈관계 질환과 제 2형 당뇨병 위험 증가와 유의한 연관성이 있었다. 진단 시 나이가 젊을수록(<55세 또는 <60세), 폐경 전 환자일수록, AIs는 심혈관계 질환 위험 증가와 연관이 있었다. 또한 SERMs은 뇌졸중(stroke)과 혈전색전증(thrombotic events) 위험 증가와 연관이 있었으며, AIs는 관상동맥 심장질환(coronary heart disease) 위험 증가와 연관이 있었다. 성향점수매칭 결과에서 SERMs과 혈전색전증 및 제 2형 당뇨병 위험의 일관된 연관성을 확인하였다.

세 번째 연구 결과, 유방암 진단 5년 후 10% 이상 체중 감소는 뇌졸중 위험 증가와 연관성이 있었다. 하위그룹분석 결과로부터 진단 시 나이가 60세 이상인 환자 그룹 또는 진단 시 BMI가 23 kg/m² 이상인 고령의 환자 그룹에서 체중 감소와 뇌졸중 위험 증가의 연관성을 확인하였다. 반면 유방암 호르몬 치료를 포함한 다른 암 치료를 받은 그룹에서는 체중 변화와 심혈관계 질환 위험은 유의한 연관성이 없었다.

결론:

본 연구는 에스트로겐의 심혈관계 대사질환에 대한 역할을 평가하기

위해 폐경 후 호르몬 치료와 유방암 호르몬 치료에 의한 심혈관계 대사질환 위험을 각각 다른 인구 집단에서 평가하였다. 폐경 후 호르몬 치료에 대한 연구에서 에스트로겐에 의한 심혈관계 보호 효과는 확인하지 못하였지만, 심혈관계 대사질환 위험 증가와 관련이 없음을 확인함으로써 국내 폐경 후 여성에서도 현재 가이드라인 적용의 중요성을 강조하고, 실제 임상 환경(clinical practice)에서 환자의 특성에 따른 개별화된 접근의 필요성을 시사하였다. 유방암 호르몬 치료에 대한 연구에서 항 에스트로겐에 의한 심혈관계 대사질환 위험 증가를 확인함으로써 에스트로겐 가설 일부를 지지하였다. 또한 다양한 연령을 포함하여 나이 든 환자뿐만 아니라 젊거나 폐경 전의 유방암 환자에서도 모니터링이 필요하다는 것을 제안하였다. 전체 유방암 생존자에서 진단 5년 후 체중 증가보다 체중 감소가 심혈관계 질환 위험과 관련이 있음을 확인함으로써 진단 시 60세 이상의 고령 환자 또는 과체중/비만 환자에서 진단 후 체중이 감소하지 않도록 영양 상태 유지와 근육량 증가가 필요하다는 것을 제안하였다.

체내 에스트로겐 수치 조절에 관여하는 두 약물과 심혈관계 대사질환 위험에 대한 본 연구의 결과는 에스트로겐의 역할을 통합적으로 이해하는데 도움이 될 수 있을 것이다. 그러나 유방암 생존자에서 체중 조절의 심혈관계 대사질환 위험 중재 효과를 제안하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것이며, 유방암 생존자에서 심혈관계 대사질환 위험 감소를 위한 실질적인 방안 마련의 필요성을 시사한다.

주요어 : 에스트로겐, 폐경 후 호르몬 치료, 유방암 호르몬 치료,
심혈관계 대사질환, 유방암 생존자, 체중 변화

학 번 : 2016-21978

약어 목록

AIs, aromatase inhibitors

BMI, body mass index

CCI, Charlson Comorbidity Index

CHD, coronary heart diseases

CI, confidence interval

Combined EP, combined estrogen and progestogen

CVD, cardiovascular diseases

DB, database

DVT, deep vein thrombosis

ER, estrogen receptor

E-only, estrogen-only

ET, endocrine therapy

FDR, false discovery rate

HERS, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

HEXA, Health Examinees Study

HR, hazard ratio,

ICD-10, International Classification of Diseases-10

MetS, metabolic syndrome

MHT, menopausal hormone therapy

MI, myocardial infarction

NHIS, National Health Insurance Service

OR, odds ratio

PE, pulmonary embolism

POR, prevalence odds ratio

PSM, propensity score matching

RCT, randomized controlled trials

SERMs, selective estrogen receptor modulators

T2D, type 2 diabetes

VTE, venous thromboembolism

WHI, Women's Health Initiative

목 차

초록	i
약어 목록	vii
목차	ix
표 목록	xi
그림 목록	xiii
부록 목록	xiv
1. 서 론	1
1.1. 연구 배경.....	1
1.2. 연구 목적	31
2. 연구 방법 및 결과	33
2.1. 에스트로겐 약물과 심혈관계대사질환 위험 평가.....	33
2.1.1. 연구 방법.....	33
2.1.2. 연구 결과	41
2.2. 항 에스트로겐 약물과 심혈관계대사질환 위험 평가.....	49
2.2.1. 연구 방법.....	49
2.2.2. 연구 결과	56
2.3. 항 에스트로겐 약물에 의한 심혈관계 대사질환 위험 중재가능 요인 평가	68
2.3.1. 연구 방법.....	68

2.3.2. 연구 결과.....	74
3. 고 찰	82
4. 결 론	97
참고문헌	98
부록	108
Abstract	179

표 목 록

Table 1. The roles of estrogen on cardio-metabolic diseases	1
Table 2. Comparison of estrogen-related drugs (MHT and ET)	3
Table 3. Overview of the characteristics of the included studies	8
Table 4. Meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies for menopausal hormonal therapy	10
Table 5. Subgroup analyses for menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in randomized controlled trials	11
Table 6. Subgroup analyses for menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in observational studies	14
Table 7. Characteristics of diabetic and non-diabetic postmenopausal women according to menopausal hormone therapy	19
Table 8. Mean difference in metabolic syndrome components by menopausal hormone therapy	22
Table 9. Associations between the prevalence of metabolic syndrome and menopausal hormone therapy among non-diabetic women	23
Table 10. Current recommendation of weight management for breast cancer survivors	28
Table 11. Characteristics of study population according to menopausal hormone therapy	42
Table 12. Associations of menopausal hormone therapy with cardiovascular diseases and type 2 diabetes (main analysis: latency period 1 year)	45
Table 13. Subgroup analysis by cumulative duration of menopausal hormone	

therapy and years since menopause.....	46
Table 14. Subgroup analyses by regimen types	47
Table 15. Sensitivity analyses for association of menopausal hormone therapy with cardiovascular diseases and type 2 diabetes.....	48
Table 16. Baseline characteristics of study population according to endocrine therapy in breast cancer patients.....	57
Table 17. Associations of endocrine therapy with cardiovascular diseases and type 2 diabetes; comparison with non-users.....	60
Table 18. Associations of endocrine therapy with cardiovascular diseases and type 2 diabetes; comparison with selective estrogen receptor modulators.....	62
Table 19. Definition of weight change	71
Table 20. Baseline characteristics of study population according to 5-year percent weight change after diagnosis	75
Table 21. Association of percent weight change and cardiovascular diseases in breast cancer patients by time point after diagnosis.....	79
Table 22. Association of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by age at diagnosis	80
Table 23. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by BMI at baseline	81

그림 목록

Figure 1. HEXA-Gem study population according to the diabetes status.....	17
Figure 2. Scheme of research	32
Figure 3. Included study population according to menopausal hormone therapy.....	35
Figure 4. Study design corrected the time-related issue.....	40
Figure 5. Included study population according to endocrine therapy	51
Figure 6. Summary of results for composite of cardiovascular diseases (comparison with non-users).....	66
Figure 7. Summary of results for type 2 diabetes (comparison with non-users).....	67
Figure 8. Included study population according to weight change time points	69
Figure 9. Summary of main results for estrogen-related drugs on cardio-metabolic diseases.....	85

부록 목록

Appendix 1. Current algorithm for menopausal hormone therapy decision making.....	108
Appendix 2. Search terms in PubMed and EMBASE.....	109
Appendix 3. PRISMA flow diagram for study selection for the randomized controlled trials.....	111
Appendix 4. PRISMA flow diagram for study selection for the observational studies	112
Appendix 5. Summary of randomized controlled trials include in the meta-analysis.....	113
Appendix 6. Summary of cohort studies included in the meta-analysis	120
Appendix 7. Summary of nested case-control studies included in the meta-analysis.....	129
Appendix 8. Summary of case-control studies included in the meta-analysis ...	131
Appendix 9. Process of inclusion criteria of duplicated study population in randomized controlled trials.....	134
Appendix 10. Process of inclusion criteria of duplicated study population in observational studies	136
Appendix 11. Risk of bias assessment for randomized controlled trials using the Jadad scale.....	139
Appendix 12. Risk of bias assessment for cohort studies using the Newcastle-Ottawa Scale.....	140
Appendix 13. Risk of bias assessment for nested case-control studies using the Newcastle-Ottawa Scale.....	142

Appendix 14. Risk of bias assessment for case-control studies using the Newcastle-Ottawa Scale	143
Appendix 15. Characteristics of study population according to regimen types.....	144
Appendix 16. Summary of results for stroke (comparison with non-users).....	146
Appendix 17. Summary of results for coronary heart diseases (comparison with non-users)	147
Appendix 18. Summary of results for venous thromboembolism (comparison with non-users)	148
Appendix 19. Summary of results for heart failure (comparison with non-users)	149
Appendix 20. Summary of results for arrhythmia (comparison with non-users)	150
Appendix 21. The subgroup analysis by surgery	151
Appendix 22. The subgroup analysis by chemotherapy	153
Appendix 23. The subgroup analysis by radiotherapy	155
Appendix 24. The subgroup analysis by trastuzumab.....	157
Appendix 25. The subgroup analysis by regimen types.....	159
Appendix 26. Baseline characteristics of study population after PSM; SERMs vs. non-users	160
Appendix 27. Baseline characteristics of study population after PSM; AIs vs. non-users	161
Appendix 28. Baseline characteristics of study population after PSM; AIs vs. SERMs	162
Appendix 29. The comparison of results between before and after PSM	

(SERMs vs. non-users).....	163
Appendix 30. The comparison of results between before and after PSM	
(AIs vs. non-users)	164
Appendix 31. The comparison of results between before and after PSM	
(AIs vs. SERMs)	165
Appendix 32. Baseline characteristics of subjects who received/did not receive the general health screening after the first diagnosis of breast cancer.....	166
Appendix 33. Baseline characteristics of study population according to 2-year percent weight change after diagnosis	168
Appendix 34. Baseline characteristics of study population according to 10-year percent weight change after diagnosis	170
Appendix 35. Association of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by BMI at baseline (BMI cut off for Asian; 7 categories)	172
Appendix 36. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by endocrine therapy	174
Appendix 37. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by chemotherapy	175
Appendix 38. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by radiotherapy.....	176
Appendix 39. Association of annual weight change (kg/year) after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases	177
Appendix 40. Association of change in BMI after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases.....	178

1. 서 론

1.1. 연구 배경

1.1.1. 에스트로겐의 역할: 심혈관계, 혈당조절 및 에너지 대사

에스트로겐은 여성의 생애 전반에 걸쳐 주요 역할을 하는 호르몬으로써 조직에 따라 다양한 역할을 한다. 에스트로겐은 지질의 대사, 혈관 내피의 기능, 동맥의 탄력성 조절에 관여함으로써 심혈관계 보호 효과(cardio-protective effect)를 가지며, 에너지 대사, 지방 세포, 인슐린 민감성, 베타세포(β -cell) 기능 등을 조절하여 에너지 대사 및 혈당 조절에 관여한다(1-4). 따라서 체내 에스트로겐 수치 감소는 여러 대사적 기능 장애(metabolic dysfunction)를 초래하여 비만(obesity), 대사 증후군(metabolic syndrome), 당뇨병(diabetes) 또는 심혈관계 질환(cardiovascular diseases, CVD) 발생 위험을 증가시킬 수 있다(5, 6)(Table 1).

Table 1. The roles of estrogen on cardio-metabolic diseases

	Estrogen	Anti-estrogen
Cardiovascular system	<ul style="list-style-type: none">• Production of cholesterol• Arterial elasticity	<ul style="list-style-type: none">• Hypercholesterolaemia• Myocardial infarction and ischaemia• Angina• Cerebrovascular accident
Glucose homeostasis and energy metabolism	<ul style="list-style-type: none">• Energy balance• Adipose health• β-cell function• Insulin sensitivity	<ul style="list-style-type: none">• Obesity• Adipose inflammation• β-cell dysfunction• Type 2 diabetes• Insulin resistance

대표적인 에스트로겐 관련 약물로는 폐경 후 호르몬 치료(menopausal hormone therapy, MHT)와 유방암 호르몬 치료(endocrine therapy, ET)가 있다(Table 2). MHT는 폐경 증상(menopausal symptoms) 완화에 효과적인 치료 방법이지만, 2000년대 초반 무작위 임상시험(randomized clinical trials, RCT) 연구에서 MHT에 의한 뇌졸중(stroke)과 혈전색전증(thrombotic events) 등의 CVD 발생 위험을 보고하였다(7-9). 이후 MHT 사용이 급격하게 감소하면서, 얻을 수 있는 이득(폐경 증상 완화)보다 위험(CVD 위험 증가)이 더 크다는 우려가 계속 존재하였다(10). 최근까지 MHT 역할을 재평가한 연구 결과로 인해 현재 가이드라인에서는 알고리즘을 통해 적절한 대상자를 선별하여 사용할 것을 권고하고 있다(11)(Appendix 1).

반면 ET는 에스트로겐 수용체 양성 유방암(estrogen receptor positive breast cancer) 환자의 예후에 효과적인 치료제이지만, 체내에서의 항 에스트로겐 역할은 CVD 또는 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes, T2D)의 위험 증가와 관련이 있다(12, 13). MHT와는 다르게, ET로 인해 얻을 수 있는 이득(유방암 예후 개선)이 위험(CVD 또는 T2D 위험 증가)보다 더 크다고 알려져 있기 때문에 치료를 중단해서는 안된다고 권고하고 있다(14). 현재 유방암 환자의 치료 가이드라인에서는 부작용이 있을 경우 담당 의사와 상의하여 치료 방법을 바꾸는 것을 권고하고 있다(15).

Table 2. Comparison of estrogen-related drugs (MHT and ET)

	MHT (estrogen)	ET (anti-estrogen)
Subjects	<ul style="list-style-type: none"> • Menopausal women (with menopausal symptoms) 	<ul style="list-style-type: none"> • Breast cancer patients (early stage ER positive)
Effects	<ul style="list-style-type: none"> • Relieve menopausal symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower risk of breast cancer recurrence and mortality
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular events (stroke, thrombotic events) • Breast cancer 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular events • Type 2 diabetes
Benefits and risks	<ul style="list-style-type: none"> • The risks outweigh the benefits: do not recommend for prevention of chronic diseases 	<ul style="list-style-type: none"> • The benefits outweigh the risks: should not deny the breast cancer treatment
Current guideline	<ul style="list-style-type: none"> • Use for appropriate subjects (algorithm and approach of initiation); e.g. underlying diseases, time since menopause.. 	<ul style="list-style-type: none"> • Consider pre-existing conditions, discuss adverse effects, and change treatments

ER, estrogen receptor

1.1.2. 폐경 후 여성의 에스트로겐과 심혈관계 대사질환

많은 RCT 연구와 관찰 연구(observational studies)에서 MHT와 CVD 연관성을 평가하였다. 2000년 이전에 수행되었던 일부 관찰 연구와 초기 RCT 연구(Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention, PEPI)에서 MHT에 의한 지질대사 변화 및 관상동맥 심장질환(coronary heart disease, CHD)에 대한 보호 효과를 확인하였으나(16, 17), 2000년대 초반에 수행되었던 Women's Health Initiative(WHI)와 Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study(HERS)를 포함한 대규모 RCT 연구는 MHT가 뇌졸중, 혈전색전증, 관상동맥 심장질환 위험 증가와 관련이 있다고 보고하였다(7-9). 이후 MHT 효과를 재평가한 연구를 통해 WHI와 HERS 연구에 포함되었던 대상자의 나이가 60세 이상이었고, 폐경 기간(years since menopause)이 10년 이상이었으며, 기저질환(underlying diseases)으로 CVD 과거력이 있었다는 것을 확인하였다(18).

2015년 Boardman 등에 의한 Cochrane review는 19개의 RCT 연구를 포함하여 메타 분석(meta-analysis)을 수행하였다. 하위그룹분석 결과에서 폐경 후 10년 이내 MHT를 시작한 여성에서 심혈관계 관련 사망(cardiovascular mortality) 위험이 감소하였으며, 폐경 10년 이후에 MHT를 시작한 여성에서는 뇌졸중 위험이 증가하는 것을 확인하였다(19). 또한 6개의 RCT 연구와 27개의 관찰 연구를 포함한 체계적 문헌고찰(systematic review)에서 MHT 시작 시기와 함께 복용 방법(route of administration), 용량(dose) 및 사용기간 등의 중요성이 보고되었다(20). 이전의 체계적 문헌고찰과 메타 분석 결과는 RCT와 관찰 연구 결과를

통합적으로 고려하지 않았으며, 연구 디자인에 따른 결과의 차이를 명확히 하기 위해서는 RCT와 관찰 연구 결과를 일관된 방법으로 검토하는 것이 필요하였다(21).

혈당 조절(glucose homeostasis)에 관하여, MHT는 당뇨병이 없는 여성에서 T2D 위험을 감소시키고, 당뇨병이 있는 여성에서는 혈당 조절 효과가 있다고 보고되었다(5, 22, 23). WHI와 HERS를 포함한 연구들은 MHT가 T2D 위험 감소에 상당한 효과(21-35%)가 있다는 것을 확인하였다(24, 25). 또한 당뇨병이 있는 여성에서도 MHT는 공복 혈당(fasting glucose) 및 인슐린 저항성(insulin resistance) 감소와 관련이 있다는 것을 확인함으로써, 당뇨병 유병에 상관없이 MHT의 혈당 조절 효과를 확인하였다(22, 26). 그러나 이전 연구들은 T2D와 공복 혈당 등의 혈당 관련 지표를 주요 결과변수(primary outcome)로 고려하지 않았으며, 연구 디자인에 차이가 있었고, 자가 보고된 정보(self-reported information)와 공복 혈당 수치로만 T2D 발생을 정의하였다는 제한점이 있었다(5).

이전 연구 결과 검토를 바탕으로 1) MHT와 CVD에 대하여 일관되지 않은 RCT와 관찰 연구 결과의 차이를 명확히 하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다(27). 또한 혈당 조절을 포함하여 대사적 변화에 대한 에스트로겐의 역할을 평가하기 위해 2) 당뇨병 유무에 따라 국내 폐경 후 여성의 MHT 사용에 의한 대사적 변화를 확인하였다(26).

1.1.3. 폐경 후 호르몬 치료와 심혈관계 대사질환: 선행 연구

MHT와 CVD: 체계적 문헌고찰 및 메타 분석

본 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구는 [Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, Choi J, Park J, Baek C, Shin A, Park SM, Kang D, Choi JY. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. Sci Rep. 2020 Nov 26;10(1):20631. doi: 10.1038/s41598-020-77534-9. PMID: 33244065]에 발표되었다.

PubMed와 EMBASE에서 주요 키워드를 활용하여 2000년부터 2019년까지 출판된 RCT와 관찰 연구를 검색하였다(Appendix 2). RCT 연구는 2015년 Boardman등에 의한 Cochrane review(19)에 포함된 19개의 연구를 기반으로 업데이트하였고, RCT 메타 분석과 같은 기준을 관찰 연구에 적용하였다. 최종적으로 체계적인 문헌고찰 결과를 통해 26개의 RCT 연구와 47개의 관찰 연구를 메타 분석에 포함하였다(Appendix 3-8). 또한 같은 연구 자료원(같은 임상시험 또는 같은 코호트)에서 얻어진 결과인 경우, 중복된 결과 포함 방지를 위해 대표적인 연구 결과를 선별하기 위한 기준을 마련하였다; 1) 가장 긴 추적 관찰 기간(follow-up), 2) 가장 많은 수의 CVD 결과 변수, 3) 가장 많은 수의 연구 대상자를 포함한 연구를 우선적으로 포함하였다(Appendix 9-10). Jadad scale과 Newcastle-Ottawa Scale을 통해 RCT 연구와 관찰 연구의 질 평가(quality assessment)를 각각 수행하였다(Appendix 11-14). MHT와 CVD 연관성에

대한 결과는 요약 추정치(summary estimates, SE)와 95% 신뢰 구간(confidence interval, CI)으로 요약하였으며, 이질성 검정(heterogeneity test) 결과에 따라 $I^2 < 30\%$ 이고 $P\text{-value by } Q\text{-test} > 0.05$ 이면 고정효과 모델(fixed-effects model)로 해석하였고, 그렇지 않으면 랜덤효과 모델(random-effects model)로 해석하였다. 메타 분석 결과는 R version 3.4.1 software, 'meta' package로 확인하였다.

메타 분석에 포함된 RCT 연구와 관찰 연구들의 특징 비교 결과, 대부분의 RCT와 관찰 연구 모두 유럽 또는 북아메리카에서 수행되었고, 18개의 RCT연구(69.2%)가 WHI 연구 결과가 활발하게 재평가되던 시점인 2006년 이전에 출판되었으며, 29개의 관찰 연구(61.7%)는 2006년 이후에 출판되었다. RCT 연구의 대상자는 관찰 연구의 대상자보다 나이가 많았으며(median, 63.6 vs. 60.6세), 기저질환을 가지고 있는 경우가 많았고, 관찰 연구의 대상자가 상대적으로 건강한 폐경 후 여성을 포함하였다. 또한 RCT 연구의 추적 관찰 기간이 관찰 연구에 비해 더 짧았다(median, 3.4 vs. 6.8년, Table 3).

Table 3. Overview of the characteristics of the included studies (adopted from Kim et al., Sci Rep. 2020)

	RCTs (n = 26 including 20 trials)	Observational studies (n = 47)
	N (%)	N (%)
Ethnic group		
Europe	7 (26.9)	29 (61.7)
North America	19 (73.1)	12 (25.5)
Rest of world	-	6 (12.8)
Publication year		
≤2006	18 (69.2)	18 (38.3)
>2006	8 (30.8)	29 (61.7)
Age at baseline, years (median, range)	63.6 (49.7-75.0)	60.6 (48.8-77.0)
Timing of initiation of MHT* [†]		
Reported	22 (84.6)	37 (77.1)
Unreported	4 (15.4)	11 (22.9)
Underlying diseases		
With	17 (65.4)	6 (12.5)
Without	9 (34.6)	41 (87.5)
Regimen type*		
Reported	19 (73.1)	30 (62.5)
Unreported	7 (26.9)	18 (37.5)
Route of administration*		
Reported	25 (96.2)	21 (43.8)
Unreported	1 (3.8)	27 (56.3)
Duration of MHT*		
Reported	26 (100.0)	12 (25.0)
Unreported	-	36 (75.0)
Outcomes*		
All-cause death	16 (61.5)	15 (31.9)
Cardiovascular death	10 (38.5)	6 (12.8)
Stroke	12 (46.2)	14 (29.8)
VTE	15 (57.7)	12 (25.5)
PE	7 (26.9)	4 (8.5)
MI	16 (61.5)	10 (21.3)
CHD	4 (15.4)	7 (14.9)
Angina	8 (30.8)	1 (2.1)
Revascularization	7 (26.9)	0 (0.0)
Follow-up, years (median, range)	3.4 (0.7-18)	6.8 (1-21.5)
Study type*		
Cohort study	-	30 (63.8)
Case-control study	-	13 (27.7)
Nested case-control study	-	5 (10.6)

CHD, coronary heart diseases; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism; RCT, randomized controlled trials; VTE, venous thromboembolism. *Individual studies often included more than one subgroup; †Women under 60 years of age or those in whom MHT was initiated within 10 years after menopause were included in the early subgroup; the others were included in the late subgroup.

RCT 연구와 관찰 연구의 메타 분석 결과, MHT에 의한 정맥 혈전색전증(venous thromboembolism, VTE) 또는 폐색전증(pulmonary embolism, PE) 위험 증가가 일관되게 확인되었고, RCT 연구에서는 뇌졸중 위험이 증가했으며, 관찰 연구에서는 심근경색(myocardial infarction, MI) 위험이 감소하였다(Table 4). 하위그룹분석 결과로부터, MHT 약제 종류(regimen), 폐경 후 시작 시기(timing of initiation), 기저질환(underlying diseases), 복용 방법(routes of administration) 등이 결과 차이와 관련이 있음을 확인하였다. Boardman 등의 연구에서 보고된 바와 같이, 폐경 후 시작 시기와 기저질환 여부가 CVD 위험 증가와 관련이 있음을 RCT와 관찰 연구 모두에서 확인하였다. 또한 관찰 연구의 메타 분석 결과로부터 정맥 혈전색전증과 뇌졸중 위험 증가는 oral MHT와 관련이 있었으며, transdermal 또는 vaginal MHT와는 관련이 없음을 확인하였다(Table 5-6).

Table 4. Meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies for menopausal hormonal therapy (adopted from Kim et al., Sci Rep. 2020)

Outcomes	Randomized controlled trials				Observational studies			
	No. of trials	Summary estimates (95% CI) ¹	I ²	P for heterogeneity	No. of studies	Summary estimates (95% CI) ¹	I ²	P for heterogeneity
All-cause death	17	1.00 (0.96-1.04)	0.0%	0.61	15	0.90 (0.79-1.02)	88.7%	<0.01
Cardiovascular death	11	0.96 (0.83-1.12)	39.5%	0.09	6	0.81 (0.61-1.07)	32.9%	0.19
Stroke	13	1.14 (1.04-1.25)	0.0%	0.98	13	0.98 (0.85-1.13)	71.4%	<0.01
VTE	15	1.70 (1.33-2.16)	2.0%	0.43	12	1.32 (1.13-1.54)	63.0%	<0.01
PE	8	1.26 (1.06-1.50)	20.7%	0.27	4	1.44 (1.17-1.76)	0.0%	0.77
MI	17	1.04 (0.94-1.14)	0.0%	0.51	10	0.79 (0.75-0.84)	0.0%	0.89
CHD	5	1.02 (0.94-1.10)	0.0%	0.43	7	0.91 (0.72-1.15)	75.4%	<0.01
Angina	8	0.95 (0.84-1.08)	14.3%	0.32	1	1.11 (0.86-1.43)	-	-
Revascularization	7	0.96 (0.87-1.06)	14.1%	0.32	0	-	-	-

CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism. ¹Summary estimates (95% CI) were measured by fixed-effect models if I² was <30% and P for heterogeneity was >0.05; otherwise, the summary estimates (95% CI) were measured by random-effect models.

Table 5. Subgroup analyses for menopausal hormonal therapy and cardiovascular diseases in randomized controlled trials (adopted from Kim et al., Sci Rep. 2020)

Variable	Subgroup	No. of trials	Summary estimates (95% CI) ¹	I ²	P for heterogeneity
All-cause death					
Regimen	E only	5	0.96 (0.90-1.03)	0.0%	0.42
	Combined EP	8	1.03 (0.97-1.08)	0.0%	0.89
Duration	<5 years	12	1.10 (0.94-1.29)	0.0%	0.92
	≥5 years	5	0.99 (0.91-1.07)	43.2%	0.13
Timing of initiation	Early	4	0.78 (0.57-1.07)	0.0%	0.76
	Late	15	1.00 (0.96-1.05)	0.0%	0.62
Underlying diseases	With	11	1.00 (0.96-1.04)	0.2%	0.44
	Without	6	0.76 (0.51-1.15)	0.0%	0.82
Cardiovascular death					
Regimen	E only	4	0.96 (0.85-1.07)	0.0%	0.59
	Combined EP	4	1.04 (0.94-1.15)	0.0%	0.64
Duration	<5 years	7	0.83 (0.56-1.22)	0.0%	0.47
	≥5 years	4	0.98 (0.83-1.16)	70.2%	0.02
Timing of initiation	Early	1	0.26 (0.11-0.64)	-	-
	Late	10	1.01 (0.93-1.08)	0.0%	0.55
Underlying diseases	With	10	1.01 (0.93-1.08)	0.0%	0.55
	Without	1	0.26 (0.11-0.64)	-	-
Stroke					
Regimen	E only	4	1.15 (0.98-1.34)	0.0%	0.86
	Combined EP	7	1.14 (1.01-1.29)	0.0%	0.95
Duration	<5 years	9	1.21 (0.91-1.63)	0.0%	0.92
	≥5 years	5	1.13 (1.03-1.25)	0.0%	0.84
Timing of initiation	Early	5	1.33 (0.91-1.93)	0.0%	0.57
	Late	10	1.17 (1.01-1.37)	0.0%	0.89
Underlying diseases	With	9	1.14 (1.04-1.26)	0.0%	0.94
	Without	4	1.05 (0.63-1.78)	0.0%	0.72
VTE					
Regimen	E only	4	1.33 (0.89-1.99)	0.0%	0.55
	Combined EP	7	2.28 (1.64-3.18)	0.0%	0.59
Duration	<5 years	10	1.93 (1.10-3.36)	0.0%	0.49
	≥5 years	5	1.65 (1.26-2.15)	27.7%	0.24
Timing of initiation	Early	2	0.69 (0.25-1.93)	0.0%	0.65
	Late	13	1.79 (1.39-2.29)	0.0%	0.53
Underlying diseases	With	9	1.67 (1.29-2.17)	0.0%	0.75
	Without	6	1.87 (0.71-4.94)	45.3%	0.10

Variable	Subgroup	No. of trials	Summary estimates (95% CI) ¹	I ²	P for heterogeneity
PE					
Regimen	E only	3	1.14 (0.88-1.49)	0.0%	0.97
	Combined EP	3	2.09 (0.93-4.70)	64.8%	0.06
Duration	<5 years	3	1.89 (0.72-4.92)	23.8%	0.27
	≥5 years	5	1.25 (1.05-1.48)	27.3%	0.24
Timing of initiation	Early	3	1.73 (0.87-3.42)	14.0%	0.31
	Late	7	1.88 (1.28-2.78)	0.0%	0.49
Underlying diseases	With	5	1.24 (1.05-1.48)	0.0%	0.47
	Without	3	2.08 (0.34-12.59)	50.4%	0.13
MI					
Regimen	E only	4	1.02 (0.87-1.19)	0.0%	0.97
	Combined EP	7	1.06 (0.94-1.20)	6.9%	0.38
Duration	<5 years	12	1.03 (0.69-1.55)	0.0%	0.62
	≥5 years	5	1.02 (0.89-1.17)	34.4%	0.19
Timing of initiation	Early	5	0.74 (0.50-1.11)	0.0%	0.50
	Late	14	1.00 (0.86-1.17)	0.0%	0.66
Underlying diseases	With	10	1.04 (0.94-1.14)	0.0%	0.70
	Without	7	1.00 (0.43-2.29)	30.7%	0.19
CHD					
Regimen	E only	2	0.93 (0.81-1.07)	0.0%	0.83
	Combined EP	4	1.05 (0.96-1.15)	0.0%	0.51
Duration	<5 years	2	1.02 (0.80-1.30)	33.0%	0.22
	≥5 years	3	1.01 (0.93-1.10)	13.0%	0.32
Timing of initiation	Early	3	0.94 (0.66-1.33)	44.0%	0.17
	Late	4	1.00 (0.87-1.14)	0.0%	0.66
Underlying diseases	With	4	1.01 (0.93-1.09)	1.7%	0.38
	Without	1	1.12 (0.90-1.40)	-	-
Angina					
Regimen	E only	2	0.96 (0.78-1.17)	0.0%	0.69
	Combined EP	4	0.85 (0.71-1.01)	0.0%	0.48
Duration	<5 years	4	1.12 (0.76-1.63)	32.6%	0.22
	≥5 years	4	0.91 (0.79-1.05)	0.0%	0.57
Timing of initiation	Early	1	0.87 (0.54-1.41)	-	-
	Late	7	1.00 (0.86-1.17)	28.3%	0.21
Underlying diseases	With	6	0.94 (0.83-1.07)	5.1%	0.38
	Without	2	5.90 (0.71-49.13)	0.0%	0.87
Revascularization					
Regimen	E only	3	0.91 (0.78-1.07)	0.0%	0.75
	Combined EP	3	1.00 (0.87-1.15)	0.0%	0.79

Variable	Subgroup	No. of trials	Summary estimates (95% CI) ¹	I ²	P for heterogeneity
Duration	<5 years	4	0.90 (0.54-1.49)	43.7%	0.15
	≥5 years	3	0.98 (0.88-1.09)	0.0%	0.73
Timing of initiation	Early	2	0.78 (0.54-1.13)	0.0%	0.67
	Late	6	0.97 (0.86-1.10)	21.8%	0.27
Underlying diseases	With	6	0.96 (0.87-1.07)	25.3%	0.24
	Without	1	0.50 (0.05-5.43)	-	

CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; E, estrogen; EP, estrogen and progesterone; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism. ¹Summary estimates (95% CI) were measured by fixed-effect models if the I² was <30% and P for heterogeneity was >0.05; otherwise, the summary estimates (95% CI) were measured by random-effect models.

Table 6. Subgroup analyses for menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in observational studies (adopted from Kim et al., Sci Rep. 2020)

Variable	Subgroup	No. of studies	Summary estimates (95% CI) ¹	I ²	P for heterogeneity
All-cause death					
Regimen	E only	7	0.85 (0.77-0.95)	59.5%	0.02
	Combined EP	7	0.61 (0.34-1.09)	99.3%	<0.01
Duration	<5 years	2	0.65 (0.25-1.64)	98.0%	<0.01
	≥5 years	2	0.81 (0.50-1.30)	88.5%	<0.01
Timing of initiation	Early	8	0.68 (0.51-0.92)	94.6%	<0.01
	Late	6	0.94 (0.73-1.21)	83.3%	<0.01
Routes of administration	Oral	2	1.01 (0.94-1.08)	0.0%	0.75
	Non-oral	3	0.83 (0.65-1.07)	49.1%	0.14-
Underlying diseases	With	3	1.26 (0.34-4.64)	91.6%	<0.01
	Without	12	0.89 (0.78-1.01)	89.0%	<0.01
Recency of MHT	Past	4	0.95 (0.86-1.04)	57.8%	0.07
	Current	4	0.90 (0.78-1.03)	85.8%	<0.01
Study design	Cohort	15	0.90 (0.79-1.02)	88.7%	<0.01
	Case-control	0	-	-	-
	Nested case-control	0	-	-	-
Study quality	Good and fair	12	0.89 (0.78-1.01)	89.0%	<0.01
	Poor	3	1.26 (0.34-4.64)	91.6%	<0.01
Stroke					
Regimen	E only	9	1.02 (0.90-1.16)	65.9%	<0.01
	Combined EP	6	1.05 (0.81-1.35)	92.0%	<0.01
Duration	<5 years	3	1.11 (1.04-1.18)	0.0%	0.43
	≥5 years	2	1.22 (1.16-1.29)	5.0%	0.30
Timing of initiation	Early	4	0.81 (0.59-1.10)	22.0%	0.28
	Late	6	0.91 (0.69-1.19)	59.2%	0.03
Routes of administration	Oral	5	1.24 (1.11-1.39)	50.7%	0.09
	Non-oral	5	0.86 (0.77-0.96)	0.0%	0.91
Underlying diseases	With	3	1.19 (0.27-5.26)	81.8%	<0.01
	Without	10	1.00 (0.88-1.14)	69.6%	<0.01
Recency of MHT	Past	3	1.03 (0.99-1.07)	0.0%	0.99
	Current	3	1.17 (1.12-1.22)	0.0%	0.88
Study design	Cohort	9	0.97 (0.82-1.15)	55.1%	0.02
	Case-control	2	0.84 (0.75-0.94)	0.0%	0.44
	Nested case-control	2	1.22 (1.11-1.34)	0.0%	0.82
Study quality	Good and fair	10	0.99 (0.87-1.14)	72.1%	<0.01
	Poor	3	1.27 (0.40-4.02)	77.3%	0.01

Variable	Subgroup	No. of studies	Summary estimates (95% CI) ¹	I ²	P for heterogeneity
VTE					
Regimen	E only	8	0.93 (0.79-1.08)	0.0%	0.51
	Combined EP	6	2.21 (1.51-3.22)	90.1%	<0.01
Duration	<5 years	4	1.23 (1.02-1.47)	0.0%	0.88
	≥5 years	2	1.19 (0.95-1.51)	0.0%	0.39
Timing of initiation	Early	6	1.55 (1.26-1.92)	31.4%	0.20
	Late	5	1.27 (0.87-1.86)	2.9%	<0.01
Routes of administration	Oral	9	1.46 (1.22-1.75)	73.9%	<0.01
	Non-oral	7	0.96 (0.87-1.06)	0.0%	0.64
Underlying diseases	With	0	-	-	-
	Without	12	1.32 (1.13-1.54)	63.0%	<0.01
Recency of MHT	Past	6	1.07 (0.97-1.19)	31.4%	0.20
	Current	6	1.52 (1.45-1.60)	0.0%	0.66
Study design	Cohort	6	1.25 (1.01-1.55)	38.9%	0.15
	Case-control	5	1.43 (1.07-1.91)	80.8%	<0.01
	Nested case-control	1	1.34 (1.03-1.73)	-	-
Study quality	Good and fair	10	1.28 (1.08-1.51)	65.7%	<0.01
	Poor	2	1.60 (1.15-2.22)	0.0%	0.35
MI					
Regimen	E only	9	0.85 (0.79-0.91)	0.0%	0.67
	Combined EP	8	0.77 (0.71-0.84)	20.4%	0.27
Duration	<5 years	3	0.91 (0.73-1.12)	0.0%	0.54
	≥5 years	2	0.51 (0.34-0.76)	0.2%	0.32
Timing of initiation	Early	3	0.78 (0.62-0.98)	0.0%	0.80
	Late	4	0.79 (0.73-0.84)	0.0%	0.68
Routes of administration	Oral	2	0.87 (0.57-1.32)	83.3%	0.01
	Non-oral	3	0.75 (0.60-0.93)	0.0%	0.45
Underlying diseases	With	1	0.84 (0.72-0.98)	-	-
	Without	9	0.79 (0.74-0.84)	0.0%	0.88
Recency of MHT	Past	4	0.84 (0.75-0.96)	0.0%	0.68
	Current	4	0.81 (0.59-1.10)	76.7%	<0.01
Study design	Cohort	5	0.85 (0.76-0.95)	0.0%	0.79
	Case-control	5	0.77 (0.72-0.83)	0.0%	0.94
	Nested case-control	0	-	-	-
Study quality	Good and fair	7	0.78 (0.73-0.84)	0.0%	0.78
	Poor	3	0.84 (0.74-0.95)	0.0%	0.89

CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; E, estrogen; EP, estrogen and progesterone; VTE, venous thromboembolism. ¹Summary estimates (95% CI) were measured by fixed-effect models if the I² was <30% and P for heterogeneity was >0.05; otherwise, the summary estimates (95% CI) were measured by random-effect models.

MHT와 대사적 변화: 당뇨병 유무에 따른 혈당조절 효과

본 연구의 내용은 [Kim JE, Choi J, Park J, Lee JK, Shin A, Park SM, Kang D, Choi JY. Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas*. 2019 Mar;121:76-82. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.12.012. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30704569.]에 발표되었다.

연구에 활용된 다양한 임상 측정 지표를 포함하는 한국인 유전체 역학연구(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)의 구성 코호트 연구 중 하나인 도시기반 코호트(HEXA)는 2004년부터 2013년동안 40-69세의 대상자를 모집한 대규모 코호트(N=173,345)이다. 데이터 품질 관리 등을 위해 추가 제외 조건을 적용한 HEXA-Gem(N=139,345) 대상자의 기반 자료가 최종 분석에 활용되었다. 본 연구는 단면 연구(cross-sectional study)로써 최종적으로 폐경 후 여성 42,654명을 포함하였으며, MHT로 인한 대사적 변화가 당뇨병 유무에 따라 다를 것이라는 이전 연구 결과를 근거로 하여 당뇨병이 있는 여성(3,359명)과 없는 여성(39,295명)으로 구분하였다(Figure 1).

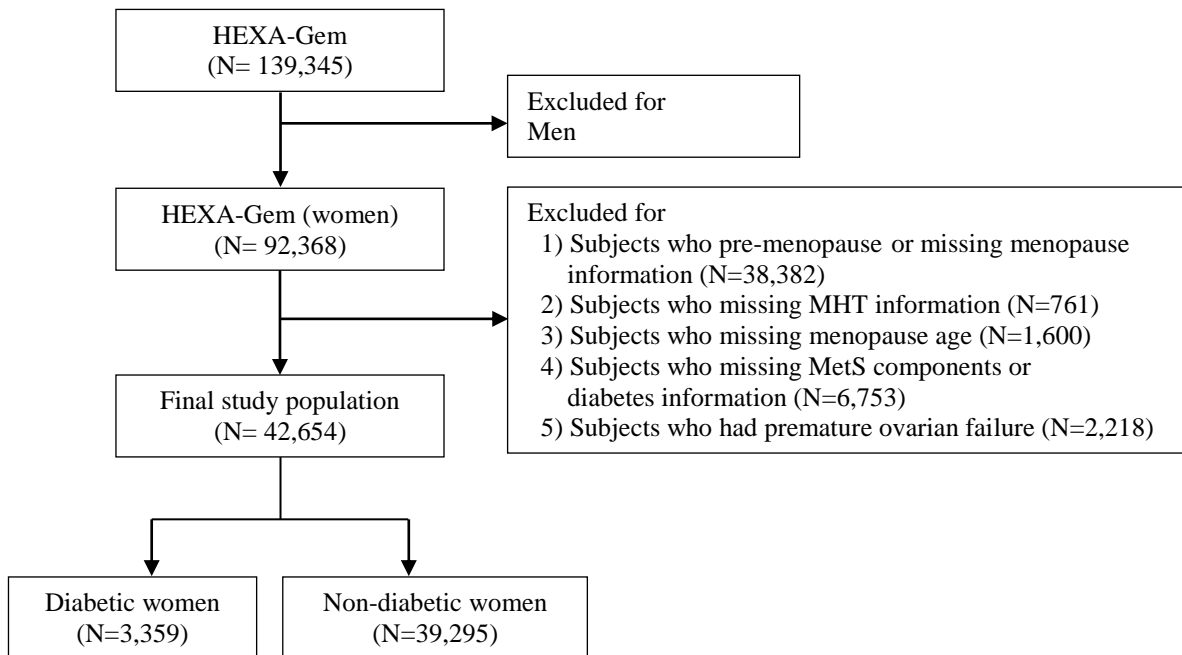


Figure 1. HEXA-Gem study population according to the diabetes status (adopted from Kim et al., Maturitas. 2018)
MetS, metabolic syndrome; MHT, menopausal hormone therapy

당뇨병 유무와 관련없이 MHT 치료군의 나이가 더 많았으며, 당뇨가 없는 폐경 후 여성에서 MHT 치료군은 교육 수준, 소득 수준이 더 높고, 수술로 인한 폐경이 많았으며, 고혈압이나 이상지질혈증의 유병률이 더 적었다(Table 7). 당뇨병이 없는 여성에서 MHT 치료군은 비치료군에 비해 공복 혈당 수치를 포함하여 지질 관련 요소, 혈압 관련 요소, 비만 관련 요소의 낮은 수치와 관련이 있음을 확인하였으며, 당뇨병이 있는 여성에서도 MHT는 공복 혈당 수치를 포함하여 일부 구성 요소와 우호적인 연관성을 보였다(Table 8). 또한 당뇨병이 없는 여성에서는 MHT와 대사 증후군 유병률 간의 연관성을 평가하였다. 대사 증후군은 (1) 허리둘레 80cm 이상, (2) 총 콜레스테롤 150 이상, (3) 고밀도 지질 단백질 콜레스테롤 50 이하, (4) 공복 혈당량 100 이상, (5) 수축기 혈압 130 이상, 이완기 혈압 85 이상 중 3개 이상 해당하는 경우로 정의하였다. 그 결과, MHT는 대사 증후군의 낮은 유병률과 연관성이 있었다(Table 9). 이를 통해 국내 폐경 후 여성에서 에스트로겐에 의한 대사적 변화의 연관성을 확인할 수 있었지만, MHT에 의한 신규 당뇨병 발생까지 확인하는 것에는 제한이 있었다.

Table 7. Characteristics of diabetic and non-diabetic postmenopausal women according to menopausal hormone therapy (adopted from Kim et al., Maturitas. 2018)

	Diabetic women (N=3,359, 7.9%)			Non-diabetic women (N=39,295. 92.1%)		
	MHT never (N=2,658, 79.1%)	MHT ever (N=701, 20.9%)	Adjusted POR (95% CI) ¹	MHT never (N=28,898, 73.5%)	MHT ever (N=10,397, 26.5%)	Adjusted POR (95% CI) ¹
Age	59.4 ± 5.7	59.8 ± 5.0		56.8 ± 5.7	57.4 ± 5.4	
40-49	105 (4.0)	12 (1.7)	1.00 (Reference)	2,506 (8.7)	673 (6.5)	1.00 (Reference)
50-59	1,200 (45.2)	312 (44.5)	2.94 (1.57-5.50)	17,101 (59.2)	6,033 (58.0)	1.65 (1.50-1.81)
60-69	1,353 (50.9)	377 (53.8)	3.42 (1.82-6.45)	9,291 (32.2)	3,691 (35.5)	2.04 (1.84-2.26)
Education						
≤Middle school	1,692 (63.7)	430 (61.3)	1.00 (Reference)	14,614 (50.6)	5,084 (48.9)	1.00 (Reference)
High school	771 (29.0)	204 (29.1)	1.08 (0.88-1.32)	10,509 (36.4)	3,900 (37.5)	1.07 (1.02-1.13)
≥College	163 (6.1)	55 (7.9)	1.33 (0.93-1.91)	3,388 (11.7)	1,272 (12.2)	1.05 (0.96-1.14)
Income (10,000 won)						
<200	1,251 (47.1)	309 (44.1)	1.00 (Reference)	10,573 (36.6)	3,612 (34.7)	1.00 (Reference)
200-400	788 (29.7)	236 (33.7)	1.19 (0.97-1.46)	9,602 (33.2)	3,381 (32.5)	1.06 (1.00-1.12)
≥400	287 (10.8)	59 (8.4)	0.81 (0.58-1.13)	4,429 (15.3)	1,653 (15.9)	1.11 (1.03-1.20)
Unknown	332 (12.5)	97 (13.8)	-	4,294 (14.9)	1,751 (16.8)	-
Current occupation						
Manual labor	599 (22.5)	131 (18.7)	1.00 (Reference)	7,451 (25.8)	2,255 (21.7)	1.00 (Reference)
Office	110 (4.1)	29 (4.1)	1.19 (0.73-1.93)	2,242 (7.8)	797 (7.7)	1.10 (0.99-1.22)
House-wives	1,889 (71.1)	527 (75.2)	1.22 (0.97-1.53)	18,523 (64.1)	7,021 (67.5)	1.12 (1.06-1.19)
Marital status						
Living spouse	2,180 (82.0)	541 (77.2)	1.00 (Reference)	24,369 (84.3)	8,699 (83.7)	1.00 (Reference)
Living alone	467 (17.6)	156 (22.3)	1.42 (1.14-1.76)	4,416 (15.3)	1,660 (16.0)	1.04 (0.97-1.11)
Smoking						
Never	2,557 (96.2)	678 (96.7)	1.00 (Reference)	27,979 (96.8)	10,019 (96.4)	1.00 (Reference)
Ever	93 (3.5)	22 (3.1)	0.90 (0.55-1.47)	794 (2.8)	320 (3.1)	1.15 (1.01-1.32)
Drinking						
Never	2,182 (82.1)	559 (79.7)	1.00 (Reference)	21,436 (74.2)	7,393 (71.1)	1.00 (Reference)

	Diabetic women (N=3,359, 7.9%)			Non-diabetic women (N=39,295, 92.1%)		
	MHT never (N=2,658, 79.1%)	MHT ever (N=701, 20.9%)	Adjusted POR (95% CI) ¹	MHT never (N=28,898, 73.5%)	MHT ever (N=10,397, 26.5%)	Adjusted POR (95% CI) ¹
Ever	471 (17.7)	139 (19.8)	1.23 (0.99-1.54)	7,327 (25.4)	2,945 (28.3)	1.22 (1.16-1.28)
Physical activity (min/week)						
No	1,250 (47.0)	303 (43.2)	1.00 (Reference)	14,119 (48.9)	4,339 (41.7)	1.00 (Reference)
<150	281 (10.6)	64 (9.1)	0.91 (0.67-1.24)	3,275 (11.3)	1,341 (12.9)	1.27 (1.18-1.37)
≥150	1,048 (39.4)	313 (44.7)	1.20 (1.00-1.45)	10,569 (36.6)	4,287 (41.2)	1.26 (1.20-1.33)
Menopause cause						
Natural	2,303 (86.6)	530 (75.6)	1.00 (Reference)	24,595 (85.1)	8,103 (77.9)	1.00 (Reference)
Surgery	327 (12.3)	163 (23.3)	1.49 (0.92-2.41)	3,915 (13.6)	2,108 (20.3)	1.22 (1.06-1.40)
Others	15 (0.6)	5 (0.7)	1.47 (0.52-4.16)	194 (0.7)	79 (0.8)	1.45 (1.10-1.90)
Hysterectomy						
No	2,307 (86.8)	526 (75.0)	1.00 (Reference)	24,923 (86.2)	8,224 (79.1)	1.00 (Reference)
Yes	348 (13.1)	173 (24.7)	1.44 (0.90-2.32)	3,933 (13.6)	2,141 (20.6)	1.17 (1.02-1.35)
Oophorectomy						
No	2,248 (84.6)	547 (78.0)	1.00 (Reference)	23,397 (81.0)	7,383 (71.0)	1.00 (Reference)
Yes	184 (6.9)	94 (13.4)	1.32 (0.96-1.80)	1,625 (5.6)	1,268 (12.2)	2.07 (1.89-2.26)
Unknown	226 (8.5)	60 (8.6)	-	3,876 (13.4)	1,746 (16.8)	-
Cancer						
No	2,547 (95.8)	658 (93.9)	1.00 (Reference)	27,616 (95.6)	9,903 (95.3)	1.00 (Reference)
Yes	106 (4.0)	43 (6.1)	1.31 (0.90-1.91)	1,246 (4.3)	473 (4.6)	0.88 (0.79-0.99)
Stroke						
No	2,587 (97.3)	685 (97.7)	1.00 (Reference)	28,600 (99.0)	10,306 (99.1)	1.00 (Reference)
Yes	69 (2.6)	16 (2.3)	0.87 (0.49-1.52)	295 (1.02)	91 (0.9)	0.82 (0.64-1.04)
Myocardial infarction						
No	2,491 (93.7)	663 (94.6)	1.00 (Reference)	28,228 (97.7)	10,105 (97.2)	1.00 (Reference)
Yes	162 (6.1)	38 (5.4)	0.85 (0.58-1.23)	666 (2.3)	291 (2.8)	1.15 (1.00-1.33)
Hypertension						
No	1,242 (46.7)	341 (48.6)	1.00 (Reference)	20,146 (69.7)	7,357 (70.8)	1.00 (Reference)
Yes	1,416 (53.3)	360 (51.4)	0.86 (0.73-1.03)	8,752 (30.3)	3,040 (29.2)	0.89 (0.85-0.94)

	Diabetic women (N=3,359, 7.9%)			Non-diabetic women (N=39,295, 92.1%)		
	MHT never (N=2,658, 79.1%)	MHT ever (N=701, 20.9%)	Adjusted POR (95% CI) ¹	MHT never (N=28,898, 73.5%)	MHT ever (N=10,397, 26.5%)	Adjusted POR (95% CI) ¹
Dyslipidemia						
No	549 (20.7)	131 (18.7)	1.00 (Reference)	6,144 (21.3)	2,424 (23.3)	1.00 (Reference)
Yes	2,109 (79.3)	570 (81.3)	1.12 (0.90-1.39)	22,754 (78.7)	7,973 (76.7)	0.88 (0.83-0.93)
Family history of diabetes						
No	1,676 (63.1)	409 (58.4)	1.00 (Reference)	24,171 (83.6)	8,606 (82.8)	1.00 (Reference)
Yes	967 (36.4)	290 (41.4)	1.21 (1.02-1.45)	4,580 (15.9)	1,723 (16.6)	1.05 (0.99-1.12)
Family history of hypertension						
No	1,877 (70.6)	463 (66.1)	1.00 (Reference)	20,071 (69.5)	7,055 (67.9)	1.00 (Reference)
Yes	771 (29.0)	236 (33.7)	1.25 (1.04-1.51)	8,744 (30.3)	3,309 (31.8)	1.08 (1.02-1.13)
Family history of dyslipidemia						
No	1,573 (59.2)	398 (56.8)	1.00 (Reference)	16,134 (55.8)	5,160 (49.6)	1.00 (Reference)
Yes	33 (1.2)	12 (1.7)	1.41 (0.71-2.80)	426 (1.5)	173 (1.7)	1.23 (1.02-1.48)
Unknown	1,052 (39.6)	291 (41.5)	-	12,338 (42.7)	5,064 (48.7)	-

MHT, menopausal hormone therapy; POR, prevalence odds ratio; CI, confidence interval. ¹Adjusted for age (continuous), education, job, income, smoking, drinking, physical activity, menopause cause, hysterectomy, oophorectomy, hypertension, dyslipidemia and cancer

Table 8. Mean difference in metabolic syndrome components by menopausal hormone therapy (adopted from Kim et al., Maturitas. 2018)

	Diabetic women		Non-diabetic women	
	MHT never	MHT ever	MHT never	MHT ever
	Adjusted mean (95% CI) ¹	Adjusted mean (95% CI) ¹	Adjusted mean (95% CI) ¹	Adjusted mean (95% CI) ¹
Fasting blood sugar (mg/dl)*	142.06 (121.06, 163.07)	137.05 (115.93, 158.17) ^{2,3}	89.29 (88.0, 90.58)	88.23 (86.94, 89.52) ^{2,3}
Total cholesterol (mg/dl)	200.54 (180.94, 220.13)	196.71 (177.01, 216.41) ^{2,3}	196.27 (192.02, 200.51)	193.23 (188.98, 197.48) ^{2,3}
High density lipoprotein (mg/dl)	57.40 (52.27, 62.54)	57.47 (52.31, 62.63)	57.16 (55.57, 58.75)	57.45 (55.85, 59.04) ^{2,3}
Triglyceride (mg/dl)	150.34 (101.55, 199.12)	141.89 (92.83, 190.95) ²	113.79 (104.36, 123.21)	108.31 (98.87, 177.75) ^{2,3}
Systolic blood pressure (mmHg)	123.41 (116.50, 130.32)	121.57 (114.62, 128.52) ^{2,3}	122.82 (121.17, 124.47)	121.17 (119.52, 122.83) ^{2,3}
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.61 (74.31, 82.90)	78.04 (73.72, 82.36)	78.08 (76.99, 79.17)	77.20 (76.11, 78.28) ^{2,3}
Body mass index (kg/m ²)	24.94 (23.41, 26.47)	24.66 (23.12, 26.19) ²	23.91 (23.55, 24.28)	23.58 (23.21, 23.94) ^{2,3}
Waist circumference (cm)	84.74 (80.85, 88.62)	83.68 (79.78, 87.58) ^{2,3}	79.23 (78.24, 80.22)	78.27 (77.28, 79.26) ^{2,3}
Waist-hip ratio	0.89 (0.86, 0.92)	0.88 (0.86, 0.91) ^{2,3}	0.84 (0.83, 0.85)	0.83 (0.82, 0.84) ^{2,3}
Visceral fat (kg)	2.66 (2.17, 3.15)	2.58 (2.09, 3.08)	2.27 (2.15, 2.39)	2.18 (2.06, 2.30) ^{2,3}

MHT, hormone therapy; CI, confidence interval. ¹Adjusted for age (continuous), education, job, income, smoking, drinking, physical activity, menopause cause, hysterectomy, oophorectomy, hypertension, dyslipidemia and cancer; ²Significant differences between never and ever users (P-value <0.05); ³Significant differences between never and ever users by multiple comparison test (P-value by FDR <0.05); *Significant interaction between diabetes status and HT ever use (fasting blood sugar: P-value using the F-test <0.001)

Table 9. Associations between the prevalence of metabolic syndrome and menopausal hormone therapy among non-diabetic women (adopted from Kim et al., *Maturitas*. 2018)

	MetS (N=10,896, 27.7%)	No MetS (N=28,399, 72.3%)	Age adjusted POR (95% CI)	Multivariable adjusted POR (95% CI) ¹
Status of MHT use				
Never	8,338 (76.5)	20,560 (72.4)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Ever	2,558 (23.5)	7,839 (27.6)	0.77 (0.73-0.81)	0.80 (0.75-0.85)
Past	2,065 (19.0)	5,702 (20.1)	0.82 (0.77-0.87)	0.84 (0.78-0.89)
Current	493 (4.5)	2,137 (7.5)	0.62 (0.56-0.69)	0.68 (0.60-0.76)
Duration of MHT use (years)				
Never	8,338 (76.5)	20,560 (72.4)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
<5	1,979 (18.2)	6,009 (21.2)	0.81 (0.76-0.85)	0.83 (0.78-0.88)
≥5	447 (4.1)	1,506 (5.3)	0.61 (0.54-0.68)	0.63 (0.56-0.72)

MetS, metabolic syndrome; MHT, hormone therapy; POR, prevalence odds ratio; CI, confidence interval. ¹Adjusted for age (continuous), education, job, income, smoking, drinking, physical activity, menopause cause, hysterectomy, oophorectomy, hypertension, dyslipidemia, and cancer

1.1.4. 유방암 환자의 에스트로겐과 심혈관계 대사질환

2019년 국가암등록통계 자료에 따르면 여성 암 발생 순위 1위는 유방암이었으며(20.6%), 유방암의 2010-2014년 생존율은 1993-1995년에 비해 16.9% 증가하였다(28). 앞으로도 암 진단 및 치료의 발달 등으로 유방암 발생 및 생존율은 더 빠르게 증가할 것으로 예상된다(29). 유방암 생존자의 주요 사망 원인은 진단 받은 암이 아닌 CVD와 T2D 등의 만성질환으로 알려져 있으며(30, 31), 유방암과 CVD 등의 만성질환이 공유하는 여러 위험요인이 원인으로써 알려져 있다(13).

유방암 호르몬 치료(ET)는 초기 호르몬 의존성 유방암 환자의 가장 흔한 치료 방법으로, 작용 기전에 따라 타목시펜(tamoxifen)과 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(selective estrogen receptors, SERMs)와 아로마타제 억제제(aromatase inhibitors, AIs)로 구분된다. SERMs은 유방암 조직에 길항제(antagonist)로써 에스트로겐 수용체에 결합하여 유방암 세포의 성장을 억제하는 역할을 하며, AIs는 에스트로겐을 생성하는 아로마타제라는 효소의 역할을 저해함으로써 에스트로겐 생성을 직접적으로 방해하는 역할을 한다(12, 13, 32). ET는 유방암 예후 개선에 효과가 있지만, 항 에스트로겐 작용으로 인해 심혈관계 보호 효과(cardio-protective effect)가 방해되어 CVD 발생 위험이 증가할 수 있다. 일부 연구에서는 에스트로겐 생성을 직접적으로 저해하는 AIs가 SERMs 보다 CVD 위험을 더 증가시킬 것이라고 예상하였다(33).

Matthews 등은 15개의 RCT 연구와 11개의 관찰 연구를 포함하여 ET와 CVD에 대한 체계적 문헌 고찰을 수행하였다(14). 대부분의 연구는

타목시펜(tamoxifen)과 AIs의 유방암 예후에 대한 효과를 비교하였으며, ET 치료군과 비치료군을 비교한 연구는 거의 없었다. AIs 치료군과 비치료군 각각을 비교군으로 활용한 연구에서 타목시펜(tamoxifen)이 혈전색전증 위험 증가와 관련이 있다는 것을 RCT와 관찰 연구에서 비교적 일관되게 보고하였다. 그러나 다른 CVD 결과 변수에 대해서는 명확하지 않은 결과를 보고하였다. Matthews 등은 체계적 문헌 고찰 이후 ET 비치료군과 치료군(tamoxifen 또는 AIs)을 비교하는 연구를 수행하였다(34). 비치료군과 비교하여 ET 치료군에서 CVD 위험이 증가하는 것을 확인하지 못하였지만, 결과를 비교할 수 있는 추가 연구의 필요성을 제시하였다. 최근에 수행된 ET와 T2D 위험에 대한 메타 분석 연구는 7개의 연구를 포함하였으며(35), 이 중 ET 치료군과 비치료군을 비교한 연구는 4개가 포함되었다(36-39). 메타 분석 결과에서 ET 비치료군과 비교하여 치료군은 T2D 위험 증가와 관련이 있었으며(36, 37, 39), 약제에 따른 결과에서 타목시펜(tamoxifen)은 T2D 위험 증가와 관련이 있었지만(37-39), AIs와 T2D 위험 간의 유의한 연관성은 관찰되지 않았다(38, 39).

항 에스트로겐 역할을 평가하기 위해 ET 비치료군과 치료군의 CVD와 T2D 위험에 대한 연관성을 평가한 연구 결과는 부족하였으며, SERMs에 비해 AIs의 효과를 평가한 연구 결과가 부족하였다. 게다가 대규모 인구 기반의 연구(large population based studies)에 포함된 유방암 환자는 대부분 60세 이상의 고령 환자였으며, 다양한 연령대를 고려한 연구의 필요성이 제안되었다(40).

또한 유방암 환자의 암 치료로 인한 에스트로겐 부족은

갑작스러운 폐경의 원인이 될 수 있으며, 자연 폐경보다 폐경 증상이 더 심각할 수 있다. MHT가 폐경 증상에 가장 효과적이지만 암 환자에서는 폐경 나이뿐만 아니라 폐경 유형(수술, 치료로 인한 폐경 또는 자연 폐경), 암의 종류와 병기 등을 함께 고려해야하기 때문에 일반 인구집단에서의 MHT 결정보다 더 복잡하다(41).

합성 호르몬제인 티볼론(tibolone)은 조직 특이적인 활성(tissue-specific activity)이 있어서 폐경 증후군에 대해서는 에스트로겐 효과가 있고, 다른 MHT 약제 종류에 비해 유방 조직에 대한 자극이 덜하다고 알려져 있다(42). 유방암 환자에서 티볼론의 효과를 평가한 연구에서는 티볼론이 골밀도 증가 및 골절(fracture) 위험 감소와 관련이 있었지만, 재발 위험 증가로 인해 유방암 치료 후 MHT를 권고하지 않는다고 하였다(43). 최근 메타 분석 연구에서도 유방암 생존자에서 MHT가 재발 위험과 관련이 있다고 보고하였으며, 메타 분석에 포함된 4개의 RCT 연구 중 2개의 연구가 재발 위험 증가로 인해 조기 중단되었다(44). 따라서 현재 폐경 증상이 심한 유방암 환자에게는 비호르몬적 요법 또는 생활습관 요인 중재를 권고하고 있다(45). 유방암 생존자에서 티볼론을 포함한 MHT가 안 좋은 예후와 연관성이 보고되었기 때문에 이후 심혈관계 대사질환 등 다른 질병에 대한 연관성은 확인할 수 없었다. 그러나 폐경 증후군과 심혈관계 대사질환 위험 모두 에스트로겐 결핍으로 인해 나타나는 부작용이며, 유방암 환자에서 이러한 부작용을 적절하게 관리할 수 있는 방안이 마련되어야 한다.

1.1.5. 유방암 환자의 심혈관계 대사질환 중재 요인: 체중 조절

유방암 환자의 생존율이 증가하면서 공통 위험요인과 암 치료의 부작용 등으로 인한 심혈관계 대사질환 위험에 대한 우려가 높아졌다. 현재의 결론은 유방암 예후에 대한 효과를 우선으로 고려하고, 심혈관계 질환 발생 위험이 있는 환자에서 지질 대사 지표 등의 모니터링을 권고하고 있다. 또한 유방암 생존자(breast cancer survivors)의 심혈관계 대사 질환 위험 감소를 위해 금연, 식이 조절, 운동 등의 생활습관 요인 중재를 제안하고 있다(14, 46). 그러나 현재 가이드라인에서 권고하는 지질 대사 모니터링과 생활습관 요인 중재로 인한 예방 효과는 증명되지 않았다(46, 47).

또한 일반 인구집단보다 유방암 환자의 심혈관계 대사질환 발생 위험이 더 높지만 같은 수준의 생활습관 요인의 중재를 권고하고 있다. 여러 중재 가능한 요인 중 비만은 식습관이나 신체활동 등 다른 생활습관 요인의 영향도 받기 때문에 체중 조절의 심혈관계 대사질환 위험에 대한 중재 효과를 평가하는 것은 중요할 것이다(48). 현재 미국의 유방암 환자의 체중 조절 및 관리를 위한 권고안에는 1) 건강한 체중 또는 정상 체질량 지수(body mass index, BMI) 유지, 2) 주당 2 파운드의 체중 감소 지양(64세 이상의 환자에서는 주당 1 파운드 체중 감소 지양), 3) BMI, 허리둘레 등 비만 지표를 정상 수준으로 유지와 함께 체중 증가 지양 등을 포함하고 있다(47)(Table 10). 그러나 인종적 차이를 고려하여 아시안 인구에서도 적용할 수 있는 체중 조절에 대한 기준 마련 및 평가가 필요하다.

Table 10. Current recommendation of weight management for breast cancer survivors (adopted from Sheng et al. *Oncology*, 2018(47))

Organization	Weight goals and management
NCCN survivorship guideline(2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Achieve and maintain a normal BMI and strive for metabolic health • Weight oneself daily, if goal is weight loss, and if not, weight oneself at least weekly to monitor weight • Recommend weight loss of no more than 2 pounds per wk and no more than 1 pound per wk in survivors over 64 years
ACS and ASCO breast cancer survivorship care guidelines(2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Achieve and maintain a healthy weight
WCRF and AICR Report on Breast cancer(2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid weight gain and limit body fatness by having BMI, waist circumference, and waist-hip ratio in normal range

ACS, American Cancer Society; AICR, American Institute for Cancer Research; ASCO, American Society of Clinical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; WCRF, World Cancer Research Fund.

1.1.6. 기존 연구의 한계점

폐경 후 여성과 유방암 환자군에서 에스트로겐과 심혈관계 대사질환 위험에 대한 연구 결과 정리를 통해 MHT와 ET 연구 결과의 주요 한계점을 각각 파악하였다. 첫 번째로, 폐경 후 여성의 MHT와 CVD에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 결과로부터 MHT 사용 비율이 적은 아시아 인구에서의 연구가 부족함을 확인하였으며, 현재 MHT 가이드라인에 포함된 폐경 후 시작 시기(timing of initiation), 기저질환(underlying diseases), 복용 방법(route of administration) 등의 중요성을 RCT와 관찰 연구의 메타 분석 결과로부터 일관되게 확인하였다. 또한 국내 HEXA-Gem 코호트에서 MHT에 의한 대사적 변화를 평가하여 에스트로겐의 역할을 일부 확인하였다. 그러나 단면 연구이기 때문에 시간적 선후 관계의 성립에 제한이 있었고, MHT 사용 여부 및 질병의 정의가 설문지를 통해 자가 보고로 수집된 정보이기 때문에 정보 바이어스(information bias)가 있을 수 있다. 따라서 진료 및 처방 내역을 활용하여 객관적인 정보로 MHT와 심혈관계 대사질환을 정의하고, 현재 가이드라인에 따라 적절한 대상을 선별하여 사용했을 때 심혈관계 대사질환 위험 연관성을 평가하는 것이 필요하다.

두 번째로, 유방암 환자의 ET와 심혈관계 대사질환 위험 연관성에 대한 이전 연구들은 60-70세 이상의 고령 환자를 대상으로 수행되었으며, 40-49세 여성과 폐경 전 여성에서 높은 발생률을 보이는 국내 유방암 환자의 특징을 반영할 수 있도록 다양한 연령대를 포함한 연구 결과가 필요하였다.

마지막으로, 유방암 생존자의 심혈관계 대사질환 감소를 위한 권고안 중 하나로 체중 조절이 제안되었지만, 일반 인구집단에서의 권고 수준과 동일하며 체중 조절로 인한 심혈관계 대사질환 예방 효과의 근거가 부족하였다. 또한 미국의 암환자를 대상으로 한 권고안이기 때문에 국내 유방암 환자에서의 적용 기준이 다를 수 있다. 따라서 국내 유방암 환자에서 체중 조절과 심혈관계 질환 위험에 대한 연관성을 평가하고, 유방암 ET 치료군과 같은 고위험군에서의 체중 조절과 심혈관계 질환 위험 효과를 평가하는 것이 필요하다.

1.2. 연구 목적

본 연구에서는 에스트로겐의 심혈관계 보호 효과라는 가설적 접근을 통해 에스트로겐 관련 약물의 심혈관계 대사질환 위험에 대한 역할을 일반 인구집단인 폐경 후 여성과 유방암 환자군에서 각각 평가하고, 유방암 환자군의 심혈관계 질환 위험 감소를 위해 증재 가능한 요인으로써 체중 조절의 역할을 평가하고자 하였다. 이에 대한 세부 연구 목표는 다음과 같다(Figure 2).

첫 번째 연구에서는 1) 국내 폐경 후 여성에서 에스트로겐 작용을 하는 폐경 후 호르몬 치료를 현재 가이드라인에 따라 적절하게 사용했을 때, 심혈관계 대사질환 위험이 달라지는 평가하고자 하였다. 두 번째 연구에서는 2) 다양한 연령대를 고려하여 국내 유방암 환자군에서 항 에스트로겐 작용을 하는 유방암 호르몬 치료에 의해 심혈관계 대사질환 위험이 달라지는지 평가하고자 하였다. 세번째 연구에서는 3) 유방암 환자군에서 다양한 진단 후 시점 및 체중 변화의 정의를 고려하여, 진단 후 체중 변화가 심혈관계 질환 발생 위험에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

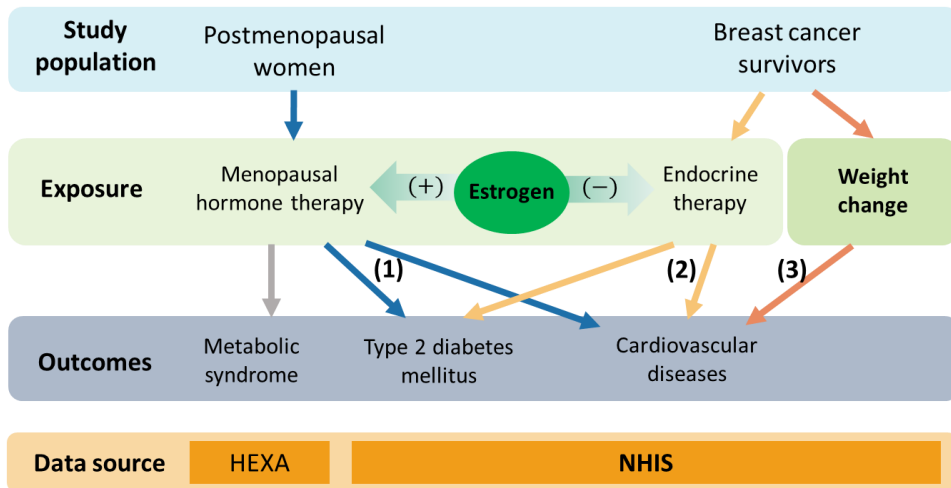


Figure 2. Scheme of research

HEXA, Health Examinees Study; NHIS, National Health Insurance Service.

2. 연구 방법 및 결과

2.1. 에스트로겐 약물과 심혈관계대사질환 위험 평가

본 연구의 내용은 [Kim JE, Choi J, Park J, Shin A, Choi NK, Choi JY. Effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases and type 2 diabetes in middle-aged postmenopausal women: analysis of the Korea National Health Insurance Service Database. *Menopause*. 2021 Sep 13;28(11):1225-1232. doi: 10.1097/GME.0000000000001848. PMID: 34520413.]에 출판되었다.

2.1.1. 연구 방법

연구 대상자

본 연구는 전 국민의 의료 보험 이용내역을 포함하는 국민건강보험공단 (NHIS)의 맞춤형 자료를 구축하여 수행하였다(49). 2002년부터 2016년까지의 NHIS 자료(자격 DB, 진료 내역 DB, 처방 내역 DB, 일반 검진 및 암 검진 DB)를 연구에 활용하였다. 암 검진 문진 자료의 폐경 정보를 활용하여 2006년에서 2008년 폐경을 보고한 40-69세 여성 중 폐경 후 기간이 1년 이하인 여성을 연구 대상으로 정의하였다. 폐경 후 기간은 암 검진을 받은 나이와 자가 보고된 폐경 나이의 차로 계산하였다. 폐경을 보고한 암 검진 문진 날짜를 연구 입적일(index date)로 설정하였다. 가이드라인에 따라 폐경 후 호르몬 치료가 적합한 대상자를 포함하기 위해 연

구 입적일 이전에 결과 변수인 심혈관계 질환, 제 2형 당뇨병 외에 가이드라인에 제시된 기저질환(암, 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 간 질환)이 있으면 제외하였다. MHT 처방 기록이 있거나, 추적 관찰 기간이 1년 미만인 대상자를 추가로 제외하였다. 최종적으로 58,060명의 폐경 후 여성을 분석에 포함하였다(Figure 3). 본 연구는 서울대학교 병원 의학 연구 윤리 심의 위원회로부터 연구 승인을 받았다(E-1903-046-1016).

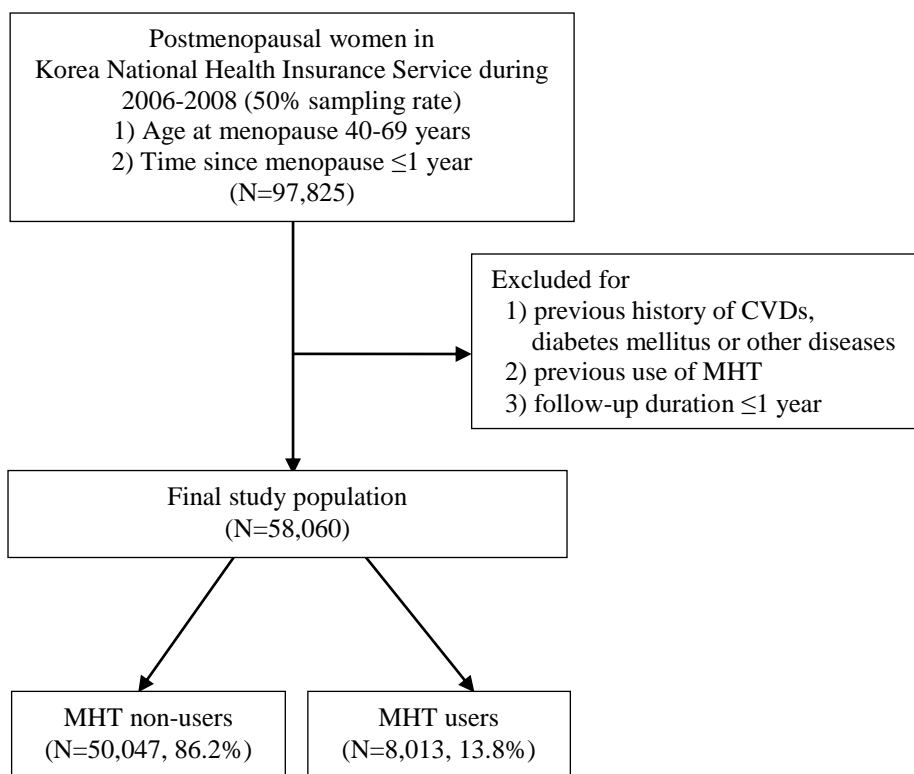


Figure 3. Included study population according to menopausal hormone therapy (adopted from Kim et al., Menopause. 2021)

CVDs, cardiovascular diseases; MHT, menopausal hormone therapy.

노출 변수: 폐경 후 호르몬 치료

세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 개발한 국제 의약품 분류 코드에 따라 에스트로겐(G03C, G03CX), 프로게스토겐(G03D), 복합 에스트로겐/프로게스토겐(G03F)의 처방 기록을 확인하여 MHT 사용여부를 정의하였다. 본 연구의 MHT 치료군의 평균 총 처방 일수(28일)와 폐경 후 증상에 효과적인 치료 기간(최소 4-6주)을 고려하여(50), 연구 기간 동안 경구용 MHT의 총 처방 일수가 28일이상이면 MHT 치료군으로 정의하였고, 그렇지 않은 경우는 MHT 비치료군으로 정의하였다. 하위그룹분석을 위해 처방 약제의 종류에 따라 단일 에스트로겐(E-only), 복합 에스트로겐/프로게스토겐(combined EP), 티볼론(tibolone), 복합처방군(multi-type)으로 분류하였다. 또한 MHT 처방 기간에 따라 총 처방 일수가 6개월 미만인 그룹과 6개월 이상인 그룹으로 분류하였다.

결과 변수: 심혈관계 질환 및 제 2형 당뇨병

심혈관계 질환 및 제 2형 당뇨병의 조작적 정의는 NHIS 자료를 활용한 이전 연구의 기준을 참고하여 정의하였다. 전체 심혈관계 질환(composite of CVD)은 관상동맥 심장질환(CHD), 뇌졸중(stroke), 혈전색전증(thrombotic events)을 포함하여 정의하였다. CHD와 stroke는 각각 ICD-10코드인 I20-25, I60-64로 진단을 받고, 최소 2일 이상의 입원 기록이 있는 경우로 정의하였다(51, 52). CHD는 협심증(angina, I20)과 심근경색증(myocardial infarction; MI, I21-22)으로 추가 구분하였다. 혈전색전증은 심부정맥 혈전증(deep vein thrombosis; DVT, I80, I82) 또는 폐색전증(pulmonary

embolism; PE, I26) 진단을 받고, 헤파린(heparin) 또는 항 응고제(anti-coagulants) 처방을 받은 경우로 정의하였다(53). 제 2형 당뇨병(T2D)은 1) E11-14 진단으로 혈당강하제 처방을 받았거나, 2) 혈당강하제 처방과 관련없이 1년 이내에 E11-14로 진단을 2번 이상 받은 경우로 정의하였다(54). 연구 대상자는 CVD, T2D, 사망 또는 최종 관찰 기간(2016년 12월 31일) 중 가장 먼저 오는 시점까지 추적 관찰하였다.

교란 변수

자격 및 보험료 자료와 암 검진 문진자료에서 폐경 나이(40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-69세), 보험료 분위에 따른 소득 수준[quartile1(Q1, lowest), Q2, Q3, Q4(highest)], 거주지(metropolitan, urban, rural)를 확인하였고, 일반건강 검진 자료에서 체질량 지수(BMI, <23.0, 23.0-24.9, ≥25.0kg/m²), 주당 음주 횟수(none, 1, 2, ≥3 times/week), 흡연 여부(never, ever), 주당 신체활동 횟수(none, 1, 2, ≥3 times/week)를 확인하였다. 입적일 1년 전의 기간을 고려하여 진료 내역 자료로부터 동반 질환 진단을 확인하였으며, 동반 질환의 개수에 따라 Charlson comorbidity index (CCI; 0, 1, 2, ≥3)로 구분하였다. 동반 질환으로는 MHT 가이드라인에 포함된 질병들을 포함하여 정의했으며, 고혈압, 고지혈증, active gallbladder diseases, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary diseases, renal diseases, osteoporosis이 포함되었다(11, 55). 수술로 인한 폐경을 고려하기 위해 연구 입적일 이전의 자궁적출술(hysterectomy) 및 난소절제술(oophorectomy)로 인한 진료 내역을 추가로 확인하였다(56). 폐경 후 호르몬 치료의 시작 나이를 정의하기 위해

MHT의 첫 번째 처방 날짜를 확인하였다. 폐경 후 기간(years since menopause)은 자가 보고한 폐경 나이와 폐경 후 호르몬 치료를 시작한 나이의 차로 계산하였다.

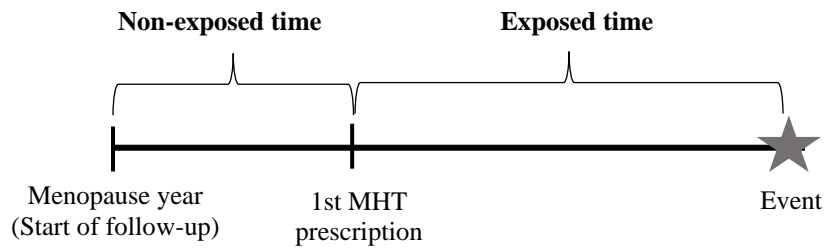
통계적 방법

교란 요인과 MHT 간의 연관성 확인을 위해 로지스틱 회귀분석(logistic regression)을 수행하여 오즈비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(95% CI)를 계산하였다. MHT 사용여부에 따른 심혈관계 대사질환 연관성 평가를 위해 시간의존 콕스 회귀 모델(time-dependent Cox regression model)을 활용하여, 위험비(hazard ratio, HR)와 95% CI를 추정하였다(57). 보정 모델에는 폐경 나이(연속형), 보험료 분위에 따른 소득 수준, 거주지, BMI, 음주, 흡연, 신체활동, CCI 지표, 자궁적출술, 난소절제술을 포함하였다. 시간 비뮌림(time-related bias)을 교정하기 위한 연구 디자인은 그림과 같다(Figure 4). Immoral time bias를 피하기 위해 MHT를 시간 종속변수(time-dependent variable)로 고려하였으며, 폐경 시점부터 첫 번째 MHT 처방일 전까지를 비노출 기간(non-exposed time)으로, 그 이후 기간을 노출 기간(exposed time)으로 포함하였다. 또한 약물 노출 이후 질병 발생까지의 잠재적 기간(latency time)을 고려하기 위해, 1년의 latency period를 분석에 고려하였다(58, 59).

약제의 종류와 누적 사용 기간, 폐경 후 기간(years since menopause)에 따른 하위그룹분석을 수행하였다. Q-test에 의한 P-value와 I² 값을 활용하여, 하위그룹 간의 이질성 검정(heterogeneity test)을

수행하였다. 연구 결과의 강건성(robustness) 평가를 위한 민감도 분석(sensitivity analysis)을 수행하였다. 먼저, latency time을 다르게 하여 latency time을 고려하지 않은 결과와 6개월의 기간을 고려한 결과와 비교하였다. 두 번째로, 폐경 이후 1년 또는 2년 동안의 MHT 처방 여부를 확인하여 time-invariant variable로 콕스 비례위험 모형(Cox proportional hazard model)에 포함하였다. 세 번째로, 폐경 이유에 따른 효과를 제외하기 위해 부인과 수술(gynecological surgery)을 받은 여성을 제외 후, 민감도 분석을 수행하였다. 모든 결과는 MHT 비치료군을 reference group으로 하여 비교하였다.

(a) zero-latency period



(b) 1-year latency period

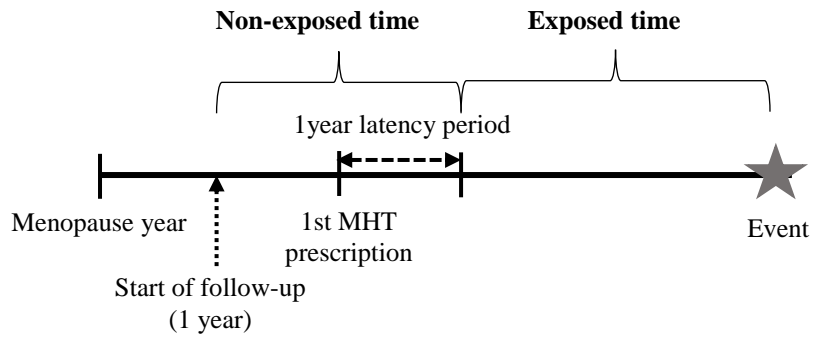


Figure 4. Study design corrected the time-related issue (adopted from Kim et al., Menopause. 2021)

2.1.2. 연구 결과

연구 대상자의 특징

MHT 치료군과 비치료군의 평균 추적관찰 기간은 각각 8.08(SD: 1.34)년, 7.92(SD: 1.48)년이었다. MHT 비치료군과 비교하여 MHT 치료군의 폐경 연령이 더 빨랐으며, BMI가 낮고, 주당 음주 횟수가 더 많고, 흡연 경험이 있었으며, CCI는 1-2점이 더 많았으며, 자궁적출술을 받은 비율이 더 높았다. MHT 치료군의 평균 누적 처방 기간은 1.45(SD: 1.85)년이었고, 평균 폐경 후 기간(years since menopause)은 2.2(SD: 2.0)년이었다(Table 11). MHT 약제 종류에 따른 대상자 특징 비교 결과, E-only와 combined EP 치료군의 폐경 연령이 티볼론(tibolone) 치료군에 비해 더 빨랐고, E-only 치료군에서 자궁적출술을 받은 비율이 다른 그룹에 비해 높았다(Appendix 15).

Table 11. Characteristics of study population according to menopausal hormone therapy (adopted from Kim et al., Menopause. 2021)

	Non-users (N=50,047 86.2%)		Users (N=8,013, 13.8%)		Adjusted OR (95% CI) ¹
Age at menopause [mean (SD)]	51.0	(3.3)	50.1	(2.9)	
40-44	1,580	(3.2)	353	(4.4)	1.07 (0.91-1.27)
45-49	10,677	(21.3)	2,378	(29.7)	1.18 (1.10-1.27)
50-54	32,890	(65.7)	4,955	(61.8)	1.00 (Reference)
≥55	4,810	(9.8)	327	(4.0)	0.78 (0.68-0.91)
Age at initiation of MHT [mean (SD)]			52.4	(3.4)	
Years since menopause [mean (SD)]			2.2	(2.0)	
Cumulative duration of MHT [years, mean (SD)]			1.45	(1.85)	
Insurance premium					
1st (lowest)	13,125	(26.2)	2,164	(27.0)	1.00 (Reference)
2nd	10,367	(20.7)	1,645	(20.5)	0.98 (0.90-1.08)
3rd	10,900	(21.8)	1,755	(21.9)	1.01 (0.93-1.11)
4th (highest)	15,655	(31.3)	2,499	(30.6)	0.98 (0.90-1.07)
Region of residence					
Metropolitan	25,423	(50.8)	4,006	(50.0)	1.00 (Reference)
Urban	8,980	(17.9)	1,434	(17.9)	1.01 (0.93-1.10)
Rural	15,641	(31.3)	2,573	(32.1)	1.03 (0.96-1.11)
BMI [kg/m ² , mean (SD)]					
<18.5	868	(1.7)	181	(2.3)	1.22 (0.97-1.52)
18.5-24.9	31,072	(62.1)	5,352	(66.8)	1.00 (Reference)
≥25.0	14,399	(28.8)	1,700	(21.2)	0.75 (0.68-0.80)
Unknown	3,708	(7.4)	780	(9.7)	-
Alcohol consumption (times/week)					
None	35,478	(70.9)	5,242	(65.4)	1.00 (Reference)
1	5,684	(11.4)	1,083	(13.5)	1.26 (1.14-1.39)
2	3,334	(6.7)	628	(7.8)	1.23 (1.08-1.39)
3	943	(1.9)	188	(2.4)	1.43 (1.14-1.79)
Unknown	4,608	(9.2)	872	(10.9)	-
Smoking status					
Never	43,450	(86.8)	6,744	(84.2)	1.00 (Reference)
Ever	1,425	(2.9)	314	(3.9)	1.29 (1.08-1.54)
Unknown	5,172	(10.3)	955	(11.9)	-
Physical activity (times/week)					
None	23,690	(47.3)	3,701	(46.2)	1.00 (Reference)
1	10,969	(21.9)	1,746	(21.8)	1.08 (0.99-1.17)
2	6,247	(12.5)	1,001	(12.5)	1.05 (0.95-1.16)
3	4,540	(9.1)	679	(8.5)	1.03 (0.92-1.16)
Unknown	4,601	(9.2)	886	(11.1)	-

	Non-users (N=50,047 86.2%)	Users (N=8,013, 13.8%)	Adjusted OR (95% CI) ¹
Charlson comorbidities index [†]			
0	34,728 (69.4)	5,484 (68.4)	1.00 (Reference)
1	11,790 (23.6)	1,996 (24.9)	1.16 (1.07-1.25)
2	29,966 (5.9)	459 (5.7)	1.22 (1.06-1.41)
≥3	563 (1.1)	74 (0.9)	1.14 (0.82-1.57)
Hysterectomy			
No	47,879 (95.7)	7,486 (93.4)	1.00 (Reference)
Yes	2,168 (4.3)	527 (6.6)	1.32 (1.14-1.52)
Oophorectomy			
No	49,978 (99.9)	8,000 (99.8)	1.00 (Reference)
Yes	69 (0.1)	13 (0.2)	0.86 (0.40-1.87)

¹The odds ratio was mutually adjusted for other covariates; [†]Charlson's comorbidities index includes the following diseases: hypertension, active gallbladder diseases, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), renal diseases, and osteoporosis.

주요 결과

1년의 latency period를 고려했을 때, MHT는 CVD 또는 T2D 위험과 유의한 연관성이 없었다(Table 12). 누적 처방 기간(cumulative duration)과 폐경 후 기간(years since menopause)에 따른 결과의 차이는 없었으며(Table 13), MHT 약제 종류에 따른 분석 결과에서도 대부분의 연관성은 달라지지 않았지만, 복합 치료군(multi-type)에서 T2D 위험이 증가하였다(Table 14). 민감도 분석 결과에서 latency period가 달라져도 MHT와 전체 심혈관계 질환(composite of CVDs) 연관성은 유의하지 않았지만, T2D 위험은 latency period를 고려하지 않았을 때 위험이 증가하였다. MHT를 time-invariant variable로 포함한 콕스 비례위험 모형(Cox proportional hazard model)의 결과에서도 MHT와 전체 심혈관계 질환(composite of CVDs) 및 T2D 위험은 증가하지 않았다(Table 15). 또한 자궁적출술과 난소절제술을 받은 대상자를 제외한 후에도 일관된 결과를 확인하였다.

Table 12. Associations of menopausal hormone therapy with cardiovascular diseases and type 2 diabetes (main analysis: latency period 1 year); (adopted from Kim et al., Menopause. 2021)

MHT	Person years	No. of events	(%)	Age-adjusted HR (95% CI)	Multivariate-adjusted HR (95% CI) ¹
Composite of CVDs					
Non-user	458,220	942	(1.88)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
User	74,157	126	(1.57)	1.10 (0.92-1.33)	1.09 (0.90-1.31)
Stroke					
Non-user	458,220	448	(0.90)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
User	74,157	54	(0.67)	0.98 (0.74-1.31)	0.96 (0.73-1.28)
Coronary heart disease					
Non-user	458,220	467	(0.93)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
User	74,157	66	(0.82)	1.20 (0.92-1.55)	1.17 (0.90-1.52)
Angina					
Non-user	458,220	368	(0.74)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
User	74,157	51	(0.64)	1.16 (0.87-1.56)	1.15 (0.85-1.54)
Myocardial infarction					
Non-user	458,220	46	(0.09)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
User	74,157	5	(0.06)	0.91 (0.36-2.31)	0.91 (0.36-2.31)
Thromboembolic event					
Non-user	458,220	34	(0.07)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
User	74,157	6	(0.07)	1.22 (0.51-2.92)	1.28 (0.54-3.09)
Type 2 diabetes					
Non-user	449,321	3,344	(6.68)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
User	73,120	435	(5.43)	1.07 (0.96-1.18)	1.10 (1.00-1.22)

¹Adjusted for age at menopause onset (continuous), income, region of residence, body mass index, alcohol consumption, smoking status, physical activity, Charlson's comorbidities index, hysterectomy, oophorectomy, and cardiovascular diseases or type 2 diabetes; CVDs, cardiovascular diseases; CI, confidence interval; MHT, menopausal hormone therapy; HR, hazard ratio.

Table 13. Subgroup analysis by cumulative duration of menopausal hormone therapy and years since menopause (adopted from Kim et al., Menopause. 2021)

		Person-years	No. of total	No. of events	(%)	Multivariate-adjusted HR (95% CI) ¹	P for Q-test	I ²
Composite of CVDs	Non-users	458,220	50,047	942	(1.88)	1.00 (Reference)		
	Cumulative duration (months)							
	<6	35,188	3,804	60	(1.58)	1.08 (0.83-1.40)	0.96	0.0%
	≥6	38,969	4,209	66	(1.57)	1.09 (0.85-1.40)		
	Years since menopause							
	≤1	26,682	2,895	61	(2.11)	1.14 (0.88-1.48)	0.50	0.0%
	>1	47,475	5,118	65	(1.27)	1.01 (0.78-1.30)		
	>2	32,154	3,446	38	(1.10)	1.00 (0.72-1.39)	0.67	0.0%
Type 2 diabetes	Non-users	449,321	50,047	3,344	(6.68)	1.00 (Reference)	0.68	0.0%
	Cumulative duration (months)							
	<6	34,659	3,804	215	(5.65)	1.13 (0.98-1.29)		
	≥6	38,461	4,209	220	(5.23)	1.08 (0.94-1.24)		
	Years since menopause							
	≤1	26,172	2,895	202	(6.98)	1.11 (0.96-1.28)	0.71	0.0%
	>1	46,948	5,118	233	(4.55)	1.07 (0.93-1.22)		
	>2	31,914	3,446	130	(3.77)	1.02 (0.85-1.22)	0.43	0.0%

¹Adjusted for age at menopause onset (continuous), income, regions of residence, body mass index, alcohol consumption, smoking status, physical activity, Charlson's comorbidities index, hysterectomy, oophorectomy, and cardiovascular diseases or type 2 diabetes; If *P* for Q-test > 0.10 and *I*² ≥ 30%, it was assessed that there was heterogeneity between subgroups; CVDs, cardiovascular diseases; CI, confidence interval; MHT, menopausal hormone therapy; HR, hazard ratio.

Table 14. Subgroup analyses by regimen types (adopted from Kim et al., Menopause. 2021)

Regimen types	Person years	No. of events (%)	Multivariate-adjusted HR (95% CI) ¹	P for Q-test	I ²
Composite of CVDs					
Non-users	458,220	942 (1.88)	1.00 (Reference)	0.87	0.0%
Estrogen only	5,067	7 (1.29)	1.02 (0.48-2.15)		
Combined EP	17,986	30 (1.53)	1.09 (0.75-1.56)		
Tibolone	31,944	51 (1.48)	1.02 (0.77-1.35)		
Multitypes	19,158	38 (1.84)	1.22 (0.88-1.69)		
Stroke					
Non-users	458,220	448 (0.90)	1.00 (Reference)	0.82	0.0%
Estrogen only	5,067	3 (0.55)	0.88 (0.28-2.76)		
Combined EP	17,986	14 (0.71)	1.05 (0.62-1.79)		
Tibolone	31,944	20 (0.58)	0.83 (0.53-1.30)		
Multitypes	19,158	17 (0.82)	1.12 (0.69-1.83)		
Coronary heart disease					
Non-users	458,220	467 (0.93)	1.00 (Reference)	0.90	0.0%
Estrogen only	5,067	4 (0.74)	1.23 (0.46-3.31)		
Combined EP	17,986	13 (0.66)	0.97 (0.56-1.69)		
Tibolone	31,944	30 (0.87)	1.22 (0.85-1.77)		
Multitypes	19,158	19 (0.92)	1.26 (0.79-1.99)		
Angina					
Non-users	458,220	368 (0.74)	1.00 (Reference)	0.83	0.0%
Estrogen only	5,067	2 (0.37)	0.76 (0.19-3.08)		
Combined EP	17,986	10 (0.51)	0.95 (0.51-1.78)		
Tibolone	31,944	24 (0.70)	1.24 (0.75-2.12)		
Multitypes	19,158	15 (0.73)	1.25 (0.75-2.12)		
Myocardial infarction					
Non-users	458,220	46 (0.09)	1.00 (Reference)	0.48	0.0%
Estrogen only	5,067	1 (0.18)	3.75 (0.51-27.41)		
Combined EP	17,986	0 (0.00)	-		
Tibolone	31,944	2 (0.06)	0.82 (0.20-3.40)		
Multitypes	19,158	2 (0.10)	1.35 (0.32-5.62)		
Thromboembolic event					
Non-users	458,220	34 (0.07)	1.00 (Reference)	0.38	0.0%
Estrogen only	5,067	0 (0.00)	-		
Combined EP	17,986	3 (0.15)	2.52 (0.76-8.33)		
Tibolone	31,944	1 (0.03)	0.49 (0.07-3.56)		
Multitypes	19,158	2 (0.10)	1.72 (0.41-7.24)		
Type 2 diabetes					
Non-users	449,321	3,344 (6.68)	1.00 (Reference)	0.49	0.0%
Estrogen only	5,003	24 (4.41)	0.96 (0.64-1.45)		
Combined EP	17,810	94 (4.79)	1.00 (0.82-1.23)		
Tibolone	31,465	189 (5.48)	1.11 (0.96-1.29)		
Multitypes	18,840	128 (6.21)	1.21 (1.02-1.45)		

¹Adjusted for age at menopause onset (continuous), income, regions of residence, body mass index, alcohol consumption, smoking status, physical activity, Charlson's comorbidities index, hysterectomy, oophorectomy and cardiovascular diseases or type 2 diabetes; If *P* for Q-test > 0.10 and *I*² ≥ 30%, it was assessed that there was heterogeneity between subgroups; CVDs, cardiovascular diseases; CI, confidence interval; MHT, menopausal hormone therapy; HR, hazard ratio.

Table 15. Sensitivity analyses for association of menopausal hormone therapy with cardiovascular diseases and type 2 diabetes (adopted from Kim et al., Menopause. 2021)

		Person-years	No. of events	(%)	Age-adjusted HR (95% CI)	Multivariate- adjusted HR (95% CI) ¹
Total CVDs	Time-dependent analysis					
	Main analysis (1y latency)	532,378	1,068	(1.84)	1.10 (0.92-1.33)	1.09 (0.90-1.31)
	No latency	541,491	1,376	(2.32)	1.13 (0.95-1.34)	1.11 (0.94-1.32)
	6 month latency	536,315	1,209	(2.06)	1.13 (0.95-1.35)	1.11 (0.93-1.33)
	Cox analysis					
	Exposure duration of 1y	544,123	1,391	(2.33)	1.24 (0.97-1.57)	1.21 (0.95-1.54)
	Exposure duration of 2y	540,945	1,389	(2.33)	1.20 (0.98-1.46)	1.18 (0.97-1.44)
Type 2 diabetes	Time-dependent analysis					
	Main analysis (1y latency)	522,442	3,779	(6.51)	1.07 (0.96-1.18)	1.10 (1.00-1.22)
	No latency	525,614	4,800	(8.08)	1.08 (0.98-1.18)	1.12 (1.02-1.23)
	6 month latency	524,204	4,210	(7.18)	1.07 (0.97-1.18)	1.11 (1.00-1.22)
	Cox analysis					
	Exposure duration of 1 y	528,035	4,864	(8.14)	1.06 (0.92-1.21)	1.08 (0.95-1.24)
	Exposure duration of 2 y	524,904	4,854	(8.13)	1.07 (0.96-1.19)	1.11 (0.99-1.24)

CVDs, cardiovascular diseases; CI, confidence interval; MHT, menopausal hormone therapy; HR, hazard ratio. ¹Adjusted for age at menopause (continuous), income, regions of residence, body mass index, alcohol consumption, smoking status, physical activity, charlson comorbidities index, hysterectomy, oophorectomy and cardiovascular diseases or type 2 diabetes;

2.2. 항 에스트로젠 약물과 심혈관계대사질환 위험 평가

본 연구의 내용은 [Kim JE, Choi J, Park J, Han W, Kang D, Choi JY. Effects of Endocrine Therapy on Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Among Breast Cancer Survivors: The National Health Insurance Service Database of Korea. J Am Heart Assoc. 2022 Oct 17:e026743. doi: 10.1161/JAHA.122.026743. Epub ahead of print. PMID: 36250658.]에 출판되었다.

2.2.1. 연구 방법

연구 대상자

본 연구는 전 국민의 의료 보험 이용내역을 포함하는 NHIS의 유방암 환자 맞춤형 자료를 구축하여 수행하였다. 2002년부터 2017년까지의 NHIS 자료(자격 DB, 진료 내역 DB, 처방 내역 DB, 일반 검진 및 암 검진 DB)를 연구에 활용하였다. 2006년부터 2016년의 진료 내역 자료에서 ICD-10 코드와 암 환자에게 부여되는 산정특례코드(V193)로 유방암 환자를 정의하였다. 침윤성 유방암(*invasive breast cancer*) 환자는 C50 진단을 받고 V193 코드를 받은 환자로 정의하였다. 유방상피내암(*in situ breast cancer*) 환자는 D05 진단을 받고 V193 코드를 받은 환자 중, 90일 이내에 C50 진단 기록이 없는 환자로 정의하였다(32). 첫 유방암 진단 날짜를 연구 입적일로 설정하였다. 연구 입적일 이전에 1) 다른 암, 심혈관계 질환 또는 제 2형 당뇨병 진단을 받았거나, 2) 유방암 호르몬 치료의 처방 내역이 있거나, 3) 연구 입적일 이후 생존 기간이 1년 이하이거나, 4) 첫 진단

나이가 19세 이하이거나, 5) V193 코드가 없는 환자를 제외한 후 최종적으로 133,171명의 유방암 환자를 분석에 포함하였다(Figure 5). 본 연구는 서울대학교 병원 의학 연구 윤리 심의 위원회로부터 연구 승인을 받았다(C-1905-067-1033).

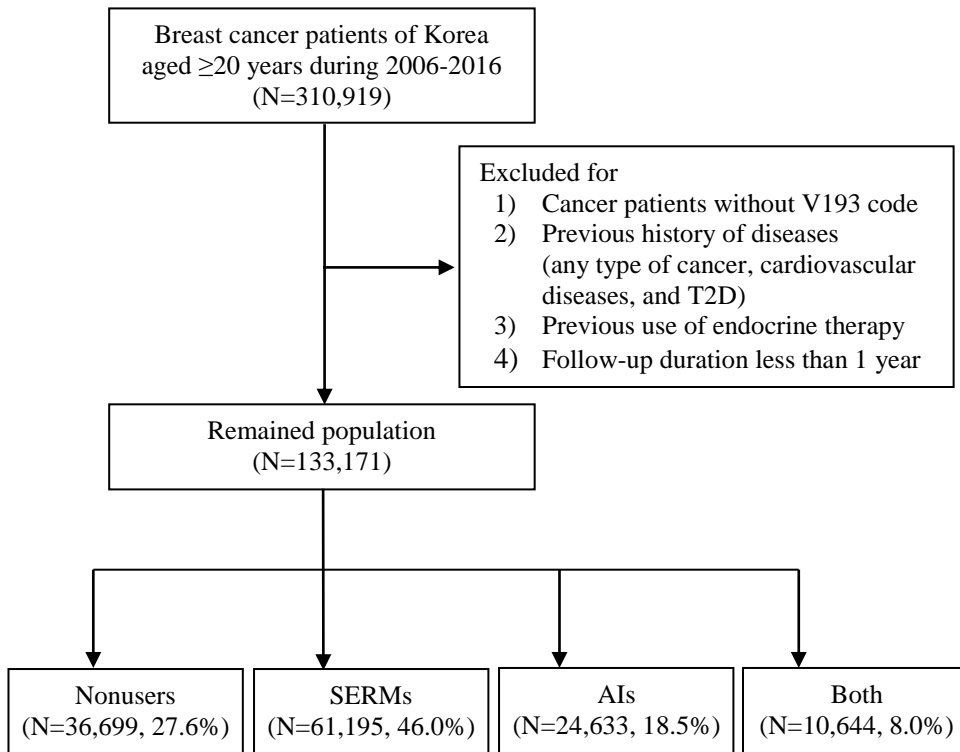


Figure 5. Included study population according to endocrine therapy (adopted from Kim et al., J Am Heart Assoc. 2022)

SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors; T2D, type 2 diabetes

노출 변수: 유방암 호르몬 치료(항 에스트로겐)

연구 대상자는 유방암 첫 진단 이후 유방암 호르몬 치료의 처방 기록에 따라 1) 비치료군(non-users), 2) SERMs 치료군, 3) AIs 치료군, 4) 복합 치료군(both users)으로 구분하였다. 국제 의약품 분류코드에 따라 anti-estrogen(L02BA: tamoxifen, toremifene) 또는 aromatase inhibitors(L02BG: anastrozole, letrozole, exemestance) 처방 기록이 있는 경우, 각각 SERMs 또는 AIs 치료군으로 정의하였다. 만약 SERMs 또는 AIs 첫 처방 이후 약제 종류가 바뀐 경우, time-updated definition을 적용하여 복합 치료군으로 분류하였다. 비치료군은 진단 이후 추적 관찰기간동안 유방암 호르몬 치료의 처방 기록이 없는 환자로 정의하였다.

결과 변수: 심혈관계 질환 및 제 2형 당뇨병

ICD-10코드에 따라 전체 심혈관계 질환(composite of CVD)은 관상동맥 심장질환(CHD; I20-25), 뇌졸중(stroke; I60-64), 혈전색전증(thrombotic events; I26, I80, I82), 심부전(heart failure, HF; I50), 부정맥(arrhythmia; I47-49)을 포함하여 정의하였다. 최소 1번 이상의 입원 기록 또는 최소 2번 이상의 외래 기록이 있는 경우에 CVD 발생으로 정의하였다(60, 61). 제 2형 당뇨병(T2D)은 1) E11-14 진단으로 혈당강하제 처방을 받았거나, 2) 혈당강하제 처방과 관련없이 1년 이내에 E11-14로 진단을 2번 이상 받은 경우로 정의하였다(54). 연구대상자는 CVD, T2D, 다른 암 발생, 사망 또는 최종 관찰 기간(2017년 12월 31일) 중 가장 먼저 오는 시점까지 추적 관찰하였다.

교란 요인

자격 및 보험료 자료에서 진단 시 나이(<40, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, ≥70세), 보험료 분위에 따른 소득 수준[Q1(lowest), Q2, Q3, Q4(highest)], 거주지(metropolitan, urban, rural)를 확인하였다. 유방암 환자의 진료 및 처방 자료로부터, 침윤성(invasive) 및 상피내암(*in situ*)의 조직학적 하위 유형(histological subtype)과 진단 후 1년 이내에 받은 유방암 수술(surgery), 화학요법(chemotherapy), 방사선치료(radiotherapy), 표적치료로써 trastuzumab 처방 여부를 확인하였다(32). 입적일 이전 1년의 진료 내역 자료를 확인하여, 고혈압(hypertension), 이상지질혈증(dyslipidemia), 골다공증(osteoporosis)을 동반질환으로 고려하였다.

또한 연구 입적일 이전 일반 건강검진 및 암 검진을 받은 일부 대상자에서 체질량 지수(BMI, <23.0, ≥23.0 kg/m²), 흡연 여부(never/ever), 음주 여부(never/ever), 신체활동 여부(yes/no), 폐경 상태(pre-menopausal, post-menopausal)의 정보를 확인하였다.

통계적 방법

교란 요인들과 유방암 호르몬 치료의 연관성 확인을 위해 다중 로지스틱 회귀 모형(multinomial logistic regression model)을 사용하여 오즈비(OR)와 95% 신뢰구간(95% CI)를 추정하였다. 또한 범주형 변수의 비교를 위해 Chi-square test와 연속형 변수의 비교를 위해 ANOVA 분석을 수행하였다. 유방암 호르몬 치료와 심혈관계대사질환 연관성 평가를 위해 시간의존 콕스 회귀 모델(time-dependent Cox regression model)을 활용하여,

위험비(HR)와 95% CI를 추정하였다. 주요 reference group으로 비치료군을 고려하였으며, 치료군 내 비교에서는 SERMs 치료군을 reference group으로 고려하였다. Immortal time bias를 피하기 위해, 유방암 호르몬 치료는 시간 종속변수(time-dependent variable)로 고려하였으며, 첫 진단 날짜부터 첫 처방 날짜까지의 기간은 비노출 기간(non-exposed time)으로, 그 이후는 노출 기간(exposed time)으로 포함하였다(58, 59). 다변수 보정 모델(multivariable adjusted model)에는 진단 시 나이(연속형), 보험료 분위에 따른 소득 수준, 거주지, 조직학적 하위유형(histological subtype), 수술(surgery), 화학요법(chemotherapy), 방사선 치료(radiotherapy), 표적 치료제(trastuzumab), 고혈압, 이상지질혈증, 골다공증을 포함하였으며, 결과 변수에 따라 T2D와 CVD를 서로 보정하였다.

진단 시 나이[<55 vs. ≥55, <60 vs. ≥60; <55 (40-54 and 45-54); and <60 (40-59 and 45-59) years] 조직학적 하위유형(histological subtype), 수술 및 다른 암 치료(chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab)에 따른 하위그룹 분석(subgroup analysis)을 수행하였다. 또한 SERMs(tamoxifen, toremifene)과 AIs(anastrozole, letrozole, exemestane)의 약제의 종류에 따라 결과에 차이가 있는지 평가하였다.

연구 결과의 강건성(robustness) 평가를 위해 다양한 민감도 분석(sensitivity analysis)을 수행하였다. 첫 번째로, 유방암 호르몬 치료를 6개월 미만 또는 12개월 미만으로 짧은 기간 동안 사용한 경우를 제외하였다. 두 번째로, CVD 발생까지의 충분한 시간을 고려하기 위해 추적관찰기간이 5년 미만인 경우를 제외하였다. 세 번째로, 유방암

호르몬 치료 정의에 처방 횟수를 고려하여 최소 2회 이상의 처방 기록이 있는 경우 호르몬 치료군으로 고려하였다. 네 번째로, 일반 건강검진 및 암 검진을 받은 일부 대상자에서, BMI와 생활습관 요인, 폐경 상태를 추가로 보정한 모델의 결과를 비교하였으며, 폐경 상태에 따른 하위그룹분석도 수행하였다. 마지막으로, 호르몬 치료군에 따른 진단 시나이의 차이를 고려하기 위해 성향점수매칭(propensity score matching, PSM)을 수행하였다. PSM 분석에서는 두 그룹씩 1:1의 비율로 매칭하여 결과를 비교하였다(SERMs vs. non-users, AIs vs. non-users, and AIs vs. SERMs). 다변수 보정 모델(multivariable adjusted model)에 포함된 진단 시나이(연속형), 보험료 분위에 따른 소득 수준, 거주지, 조직학적 하위유형(histological subtype), 수술(surgery), 화학요법(chemotherapy), 방사선 치료(radiotherapy), 표적 치료제(trastuzumab), 고혈압, 이상지질혈증, 골다공증을 포함하여 성향점수를 계산을 하였고, T2D와 CVD는 모델에 추가 보정 변수로 포함하였다. Standardized mean difference(SMD) 값을 활용하여, 공변량의 균형성(balance of covariates)을 확인하였다(SMD<0.1).

또한 결과 변수의 개수를 고려하여, false discovery rate(FDR) 다중 검정 비교를 수행하였다(P for FDR<0.5). 하위그룹분석 결과에 대한 이질성 검정(heterogeneity test)를 수행하였으며, P for Q-test< 0.1 또는 $I^2 > 50\%$ 이면, 층화 변수에 의한 연구 결과의 차이가 있다고 가정하였다. 모든 분석은 SAS version 9.4 와 R version 4.1.0. ‘meta’ package로 분석하였다.

2.2.2. 연구 결과

대상자 특징 비교

유방암 호르몬 치료군의 진단 시 평균 나이를 비교한 결과, 비치료군, 50.1(SD: 10.8)세; SERMs 치료군, 45.5(SD: 8.3)세; AIs 치료군, 58.2(SD: 7.8)세; 복합 치료군, 51.2(SD: 8.7)세로 확인하였다. 비치료군과 비교하여 SERMs 치료군은 진단 시 나이가 더 젊고, *in situ* 유방암 환자 비율이 높았다. 반면 AIs 치료군은 진단 시 나이가 더 많고, *invasive* 유방암 환자 비율이 높았다. 비치료군과 비교하여 모든 유방암 호르몬 치료군은 수술과 방사선 치료를 더 많이 받았으며, *trastuzumab* 치료는 덜 받았다. SERMs 과 AIs 치료군은 화학요법을 덜 받았으며, 복합 치료군은 화학요법을 더 많이 받았다(Table 16). 건강검진을 받은 일부 대상자(n=72,063, 전체의 54%)의 특징 비교 결과, SERMs 치료군은 폐경 전 환자가 많았으며, AIs 치료군은 폐경 후 환자가 많았고, 과체중 또는 비만 환자가 많은 것을 확인하였다.

Table 16. Baseline characteristics of study population according to endocrine therapy in breast cancer patients (adopted from Kim et al., J Am Heart Assoc. 2022)

	Non-users (N=36,699, 27.6%)	SERMs (N=61,195, 46.0%)	SERMs vs. non-users		AIs (N=24,633, 18.5%)	AIs vs. non-users		Both (N=10,644, 8.0%)	Both vs. non-users	
	(%)	(%)	OR	(95% CI) ¹	(%)	OR	(95% CI) ¹	(%)	OR	(95% CI) ¹
Age at diagnosis (years)										
Mean (SD)	50.1 (10.8)	45.5 (8.3)			58.2 (7.8)			51.2 (8.7)		
<40	(16.5)	(19.1)	1.89	(1.81-1.98)	(0.4)	0.02	(0.01-0.02)	(5.7)	0.25	(0.23-0.28)
40-44	(14.0)	(27.5)	3.08	(2.94-3.23)	(1.0)	0.05	(0.04-0.06)	(11.9)	0.63	(0.58-0.68)
45-49	(18.4)	(30.8)	2.58	(2.47-2.70)	(7.3)	0.27	(0.25-0.28)	(30.3)	1.23	(1.15-1.30)
50-54	(19.8)	(13.2)	1.00	(reference)	(27.9)	1.00	(reference)	(24.9)	1.00	(reference)
55-59	(13.9)	(3.5)	0.38	(0.35-0.40)	(25.9)	1.39	(1.32-1.47)	(11.8)	0.72	(0.66-0.77)
60-64	(8.0)	(2.3)	0.41	(0.38-0.45)	(18.0)	1.64	(1.54-1.74)	(7.1)	0.72	(0.66-0.79)
65-69	(4.4)	(1.5)	0.50	(0.46-0.55)	(9.9)	1.68	(1.56-1.81)	(4.2)	0.78	(0.69-0.88)
≥70	(4.9)	(2.0)	0.56	(0.52-0.61)	(9.6)	1.47	(1.36-1.59)	(4.1)	0.69	(0.61-0.77)
Insurance-based income										
Q1 (lowest)	(25.1)	(22.8)	1.00	(reference)	(25.3)	1.00	(reference)	(24.5)	1.00	(reference)
Q2	(19.2)	(18.6)	1.02	(0.98-1.07)	(18.2)	1.04	(0.98-1.09)	(19.1)	1.03	(0.97-1.11)
Q3	(23.7)	(22.9)	1.02	(0.97-1.06)	(23.2)	1.05	(1.00-1.11)	(22.0)	1.01	(0.95-1.08)
Q4 (highest)	(32.1)	(35.7)	1.08	(1.04-1.12)	(33.2)	1.01	(0.97-1.06)	(34.4)	1.08	(1.02-1.15)
Region of residence										
Metropolitan	(50.7)	(49.5)	1.00	(reference)	(51.4)	1.00	(reference)	(51.0)	1.00	(reference)
Urban	(21.1)	(23.3)	1.05	(1.01-1.09)	(19.3)	0.98	(0.93-1.02)	(21.6)	1.01	(0.95-1.07)
Rural	(27.9)	(27.0)	1.05	(1.02-1.09)	(29.2)	1.01	(0.97-1.05)	(27.2)	0.96	(0.91-1.01)
Histological type										
Invasive	(90.6)	(85.0)	1.00	(reference)	(99.6)	1.00	(reference)	(98.3)	1.00	(reference)
<i>In situ</i>	(9.4)	(15.0)	1.29	(1.23-1.36)	(0.4)	0.03	(0.02-0.03)	(1.7)	0.16	(0.14-0.19)

	Non-users (N=36,699, 27.6%) (%)	SERMs (N=61,195, 46.0%) (%)	SERMs vs. non-users OR (95% CI) ¹		AIs (N=24,633, 18.5%) (%)	AIs vs. non-users OR (95% CI) ¹		Both (N=10,644, 8.0%) (%)	Both vs. non-users OR (95% CI) ¹	
Surgery										
No	(19.1)	(11.6)	1.00	(reference)	(10.5)	1.00	(reference)	(15.2)	1.00	(reference)
Yes	(80.9)	(88.4)	1.85	(1.78-1.93)	(89.5)	1.96	(1.86-2.07)	(84.9)	1.15	(1.08-1.23)
Chemotherapy										
No	(31.1)	(45.2)	1.00	(reference)	(34.8)	1.00	(reference)	(25.8)	1.00	(reference)
Yes	(68.9)	(54.8)	0.45	(0.44-0.47)	(65.2)	0.76	(0.73-0.79)	(74.2)	1.09	(1.03-1.15)
Radiotherapy										
No	(41.8)	(30.5)	1.00	(reference)	(29.6)	1.00	(reference)	(33.6)	1.00	(reference)
Yes	(58.2)	(69.5)	1.60	(1.55-1.65)	(70.4)	1.84	(1.77-1.91)	(66.4)	1.34	(1.28-1.41)
Trastuzumab										
No	(83.9)	(92.6)	1.00	(reference)	(90.5)	1.00	(reference)	(92.7)	1.00	(reference)
Yes	(16.1)	(7.4)	0.57	(0.54-0.59)	(9.5)	0.45	(0.43-0.48)	(7.3)	0.35	(0.33-0.38)
Hypertension										
No	(87.2)	(92.7)	1.00	(reference)	(75.5)	1.00	(reference)	(86.7)	1.00	(reference)
Yes	(12.8)	(7.3)	1.03	(0.98-1.09)	(24.5)	1.15	(1.10-1.21)	(13.4)	1.07	(1.00-1.15)
Dyslipidemia										
No	(90.8)	(94.1)	1.00	(reference)	(84.2)	1.00	(reference)	(92.0)	1.00	(reference)
Yes	(9.2)	(5.9)	0.94	(0.89-0.99)	(15.8)	1.06	(1.00-1.12)	(8.1)	0.85	(0.78-0.92)
Osteoporosis										
No	(91.8)	(94.3)	1.00	(reference)	(87.8)	1.00	(reference)	(90.6)	1.00	(reference)
Yes	(8.2)	(5.7)	0.97	(0.92-1.02)	(12.2)	0.94	(0.89-0.99)	(9.5)	1.19	(1.10-1.29)

AIs, aromatase inhibitors; CI, confidence interval; CVDs, cardiovascular diseases; OR, odds ratios; SERMs, selective estrogen receptors modulators. ¹The OR for each covariate was adjusted for other covariates in the multinomial logistic regression model.

주요 결과

유방암 환자군의 전체 평균 추적 관찰 기간은 5.27(SD: 3.05)년이었고, 중위수는 4.73년이었다. 비치료군과 비교하여 전체 심혈관계 질환(a composite of CVDs) 위험은 SERMs, AIs, 복합 치료군 모두에서 증가하였다. 여러 CVD 결과 변수에 대한 결과에서 비치료군과 비교하여 뇌졸중 위험은 SERMs 치료군에서 더 높았으며, CHD 위험은 AIs 치료군에서 높았다. 또한 혈전색전증 위험은 SERMs과 복합 치료군 모두에서 더 높았다. 또한 비치료군과 비교하여 SERMs, AIs, 그리고 복합 치료군 모두는 T2D 위험 증가와 연관성이 있었다(Table 17).

유방암 호르몬 치료군 내에서 비교 결과, SERMs 치료군과 비교하여 AIs 치료군에서 CHD 위험이 증가했지만, FDR 다중 검정 후 통계적인 유의성이 관찰되지 않았다(P for FDR>0.05)(Table 18).

Table 17. Associations of endocrine therapy with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus; comparison with non-users (adopted from Kim et al., J Am Heart Assoc. 2022)

	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Age-adjusted HR (95% CI)	Multivariable-adjusted HR (95% CI) ¹	P for FDR ²
Composite of CVDs							
Non-users	36,699	1,339	(3.65)	190.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
SERMs	61,195	1,526	(2.49)	318.0	1.05 (0.98-1.13)	1.13 (1.05-1.21)	0.003
AIs	24,633	1,159	(4.71)	120.2	1.08 (1.00-1.16)	1.14 (1.05-1.23)	0.003
Both	10,644	377	(3.54)	73.4	1.20 (1.07-1.34)	1.24 (1.10-1.39)	0.002
Stroke							
Non-users	36,699	335	(0.91)	190.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
SERMs	61,195	356	(0.58)	318.0	1.15 (0.99-1.33)	1.20 (1.04-1.40)	0.048
AIs	24,633	337	(1.37)	120.2	1.09 (0.94-1.26)	1.16 (0.99-1.35)	0.124
Both	10,644	88	(0.83)	73.4	1.11 (0.88-1.41)	1.13 (0.89-1.44)	0.462
CHD							
Non-users	36,699	414	(1.13)	190.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
SERMs	61,195	465	(0.76)	318.0	1.02 (0.89-1.16)	1.03 (0.90-1.18)	0.679
AIs	24,633	389	(1.58)	120.2	1.18 (1.03-1.35)	1.22 (1.06-1.41)	0.033
Both	10,644	110	(1.03)	73.4	1.12 (0.90-1.39)	1.14 (0.92-1.42)	0.442
Thrombotic events							
Non-users	36,699	96	(0.26)	190.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
SERMs	61,195	154	(0.25)	318.0	1.35 (1.04-1.74)	1.47 (1.13-1.90)	0.012
AIs	24,633	74	(0.30)	120.2	1.10 (0.82-1.49)	1.17 (0.86-1.58)	0.388
Both	10,644	35	(0.33)	73.4	1.65 (1.11-2.45)	1.72 (1.15-2.55)	0.015

	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Age-adjusted HR (95% CI)	Multivariable-adjusted HR (95% CI) ¹	P for FDR ²
HF							
Non-users	36,699	231	(0.63)	190.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
SERMs	61,195	206	(0.34)	318.0	0.75 (0.63-0.90)	0.98 (0.81-1.18)	0.794
AIs	24,633	156	(0.63)	120.2	0.94 (0.77-1.15)	1.05 (0.85-1.29)	0.794
Both	10,644	60	(0.56)	73.4	1.24 (0.93-1.66)	1.41 (1.05-1.89)	0.065
Arrhythmia							
Non-users	36,699	263	(0.72)	190.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
SERMs	61,195	346	(0.57)	318.0	1.12 (0.96-1.31)	1.14 (0.97-1.34)	0.244
AIs	24,633	205	(0.83)	120.2	1.07 (0.89-1.28)	1.08 (0.90-1.30)	0.493
Both	10,644	84	(0.79)	73.4	1.28 (1.00-1.64)	1.28 (0.99-1.64)	0.244
T2D							
Non-users	36,699	1,581	(4.31)	190.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
SERMs	61,195	2,136	(3.49)	318.0	1.16 (1.09-1.24)	1.22 (1.14-1.30)	<0.001
AIs	24,633	1,490	(6.05)	120.2	1.22 (1.14-1.31)	1.22 (1.14-1.31)	<0.001
Both	10,644	477	(4.48)	73.4	1.25 (1.13-1.38)	1.24 (1.12-1.38)	<0.001

AIs, aromatase inhibitors; CHD, coronary heart diseases; CI, confidence intervals; CVD, cardiovascular diseases; FDR, false discovery rate; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PY, person-years; SERMs, selective estrogen receptor modulators; T2DM, type 2 diabetes mellitus. ¹Multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), insurance-based income, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, and hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2DM (or CVDs). ²Significance remained after FDR for multiple test (P for FDR<0.05).

Table 18. Associations of endocrine therapy with cardiovascular diseases and type 2 diabetes; comparison with selective estrogen receptor modulators (adopted from Kim et al., J Am Heart Assoc. 2022)

	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Age-adjusted HR (95% CI)	Multivariable-adjusted HR (95% CI) ¹	P for FDR ²
Composite of CVD							
SERMs	61,195	1,526	(2.49)	318.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
AIs	24,633	1,159	(4.71)	120.2	1.02 (0.95-1.11)	1.01 (0.93-1.09)	0.841
Both	10,644	377	(3.54)	73.4	1.14 (1.01-1.27)	1.10 (0.98-1.24)	0.116
Stroke							
SERMs	61,195	356	(0.58)	318.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
AIs	24,633	337	(1.37)	120.2	0.95 (0.82-1.10)	0.96 (0.83-1.12)	0.624
Both	10,644	88	(0.83)	73.4	0.97 (0.76-1.22)	0.94 (0.74-1.19)	0.624
CHD							
SERMs	61,195	465	(0.76)	318.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
AIs	24,633	389	(1.58)	120.2	1.16 (1.01-1.33)	1.19 (1.03-1.37)	0.051
Both	10,644	110	(1.03)	73.4	1.10 (0.89-1.36)	1.11 (0.90-1.37)	0.495
Thrombotic events							
SERMs	61,195	154	(0.25)	318.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
AIs	24,633	74	(0.30)	120.2	0.82 (0.62-1.09)	0.80 (0.60-1.06)	0.176
Both	10,644	35	(0.33)	73.4	1.23 (0.85-1.79)	1.17 (0.80-1.71)	0.416
HF							
SERMs	61,195	206	(0.34)	318.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
AIs	24,633	156	(0.63)	120.2	1.25 (1.01-1.54)	1.07 (0.87-1.33)	0.794
Both	10,644	60	(0.56)	73.4	1.66 (1.24-2.22)	1.44 (1.08-1.94)	0.065
Arrhythmia							
SERMs	61,195	346	(0.57)	318.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
AIs	24,633	205	(0.83)	120.2	1.14 (0.90-1.45)	0.95 (0.79-1.14)	0.584
Both	10,644	84	(0.79)	73.4	1.05 (1.04-1.05)	1.12 (0.88-1.43)	0.493

	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Age-adjusted HR (95% CI)	Multivariable-adjusted HR (95% CI) ¹	P for FDR ²
T2D							
SERMs	61,195	2,136	(3.49)	318.0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	
AIs	24,633	1,490	(6.05)	120.2	1.08 (0.97-1.19)	1.00 (0.94-1.08)	0.901
Both	10,644	477	(4.48)	73.4	1.05 (1.05-1.05)	1.02 (0.92-1.13)	0.830

AIs, aromatase inhibitors; CHD, coronary heart diseases; CI, confidence intervals; CVD, cardiovascular diseases; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PY, person-years; SERMs, selective estrogen receptor modulators; T2D, type 2 diabetes. ¹Multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, and hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2D (or CVDs). ²Significance remained after FDR for multiple test (P for FDR<0.05).

하위그룹분석 및 민감도 분석

모든 하위그룹분석과 민감도 분석의 결과는 forest plot으로 요약하여 제시하였다(Figure 6-7, Appendix 16-20).

전체 심혈관계 질환(a composite CVDs) 위험에 대한 진단 시 나이에 따른 결과의 차이를 AIs와 복합 치료군에서 확인하였다. 또한 SERMs 치료군의 결과는 수술에 따라 차이가 있었으며, AIs 치료군의 결과는 조직학적 하위유형(histological subtype), 화학요법(chemotherapy), trastuzumab, 그리고 폐경 상태에 따라 차이가 있었다. 전체 심혈관계 질환 위험은 AIs 치료군에서 진단 시 나이가 젊을수록(<55 또는 <60세), 폐경 전 환자일수록 증가함을 확인하였다(Figure 6). T2D 위험은 진단 시 나이, 조직학적 하위유형, 화학요법에 따라 결과의 차이가 있었다. 반면에 심혈관계 질환 위험과 다르게 T2D 위험은 진단 시 나이가 많을수록(≥ 55 세), *in situ* 환자일수록, 화학요법을 받은 환자일수록 위험이 증가하였다(Figure 7).

유방암 수술 및 다른 암 치료에 의한 하위그룹분석 결과에서 SERMs과 뇌졸중 또는 혈전색전증 위험 연관성은 유방암 수술을 받은 환자군과 화학요법을 받은 환자군에서 유의한 차이를 확인하였다(P for Q-test < 0.1 또는 $I^2 > 50\%$). AIs와 CHD 위험의 연관성에서는 수술 및 다른 암 치료에 대해 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않았다(Appendix 21-24). 유방암 호르몬 치료의 약제 종류에 따른 하위그룹분석 결과, 비치료군과 비교하여 혈전색전증 위험은 tamoxifen 치료군에서 더 높았고, T2D 위험은 tamoxifen, 그리고 letrozole 치료군에서 더 높았다(Appendix 25).

연구 결과의 강건성(robustness) 평가를 위해 수행한 민감도 분석 결과는 다음과 같다. 첫 번째로, 유방암 호르몬 치료를 6개월 미만 또는 12개월 미만으로 짧게 사용한 환자를 제외한 결과는 전체 연관성과 유사하였다. 두 번째로, 추적 관찰 기간이 5년 이상인 환자군에서의 결과는 대부분 더 강한 연관성을 보였지만, SERMs과 혈전색전증 위험 결과의 통계적인 유의성은 사라졌다. 세 번째로, 처방 횟수를 고려한 유방암 호르몬 치료 정의 결과에서 처방 횟수 2회 이상인 유방암 호르몬 치료군의 결과는 전체 결과와 유사하였다. 네 번째로, 일부 대상자에서 BMI, 생활 습관 요인, 폐경 상태를 추가로 보정한 모델의 결과는 비슷하게 나타났지만, 통계적인 유의성은 SERMs과 혈전색전증 위험 연관성에서만 확인하였다. 마지막으로, 전체 결과를 PSM 결과와 비교하였다. 각 비교 그룹에서 교란변수들이 균형있게 매칭하였으며(Appendix 26-28), 비치료군에 비해 SERMs 치료군에서 혈전색전증 및 T2D 위험 증가의 일관된 연관성을 확인하였다(Appendix 29). 반면에 비치료군과 AIs 치료군의 유의한 연관성의 결과는 PSM 후 사라졌다(Appendix 30). SERMs과 AIs 치료군의 PSM 결과에서는 SERMs에 비해 AIs 치료군이 T2D 위험 감소와 유의한 연관성이 있었다(Appendix 31).

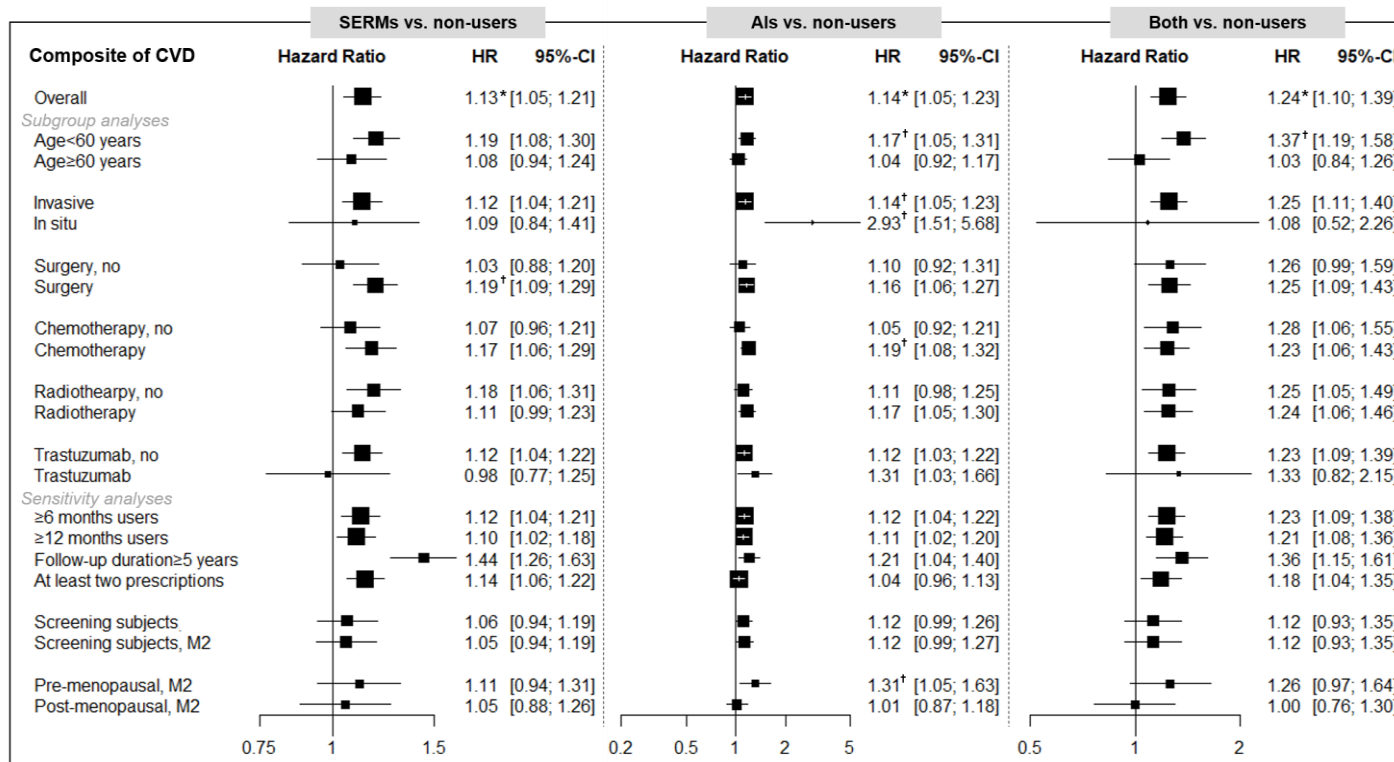


Figure 6. Summary of results for composite of cardiovascular diseases (comparison with non-users); (adopted from Kim et al., J Am Heart Assoc. 2022)

CVDs, cardiovascular diseases; SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors. The multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), insurance-based income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and type 2 diabetes; however, model 2 (M2) additionally include body, mass index, lifestyle factors, and menopausal status. The * mark indicates the significance after multiple-testing by a false discovery rate (FDR; P for FDR<0.05) in Table 2. The † mark indicates the results of heterogeneity (P-value <0.1 or I²>50%) by the stratified factor in supplementary materials.

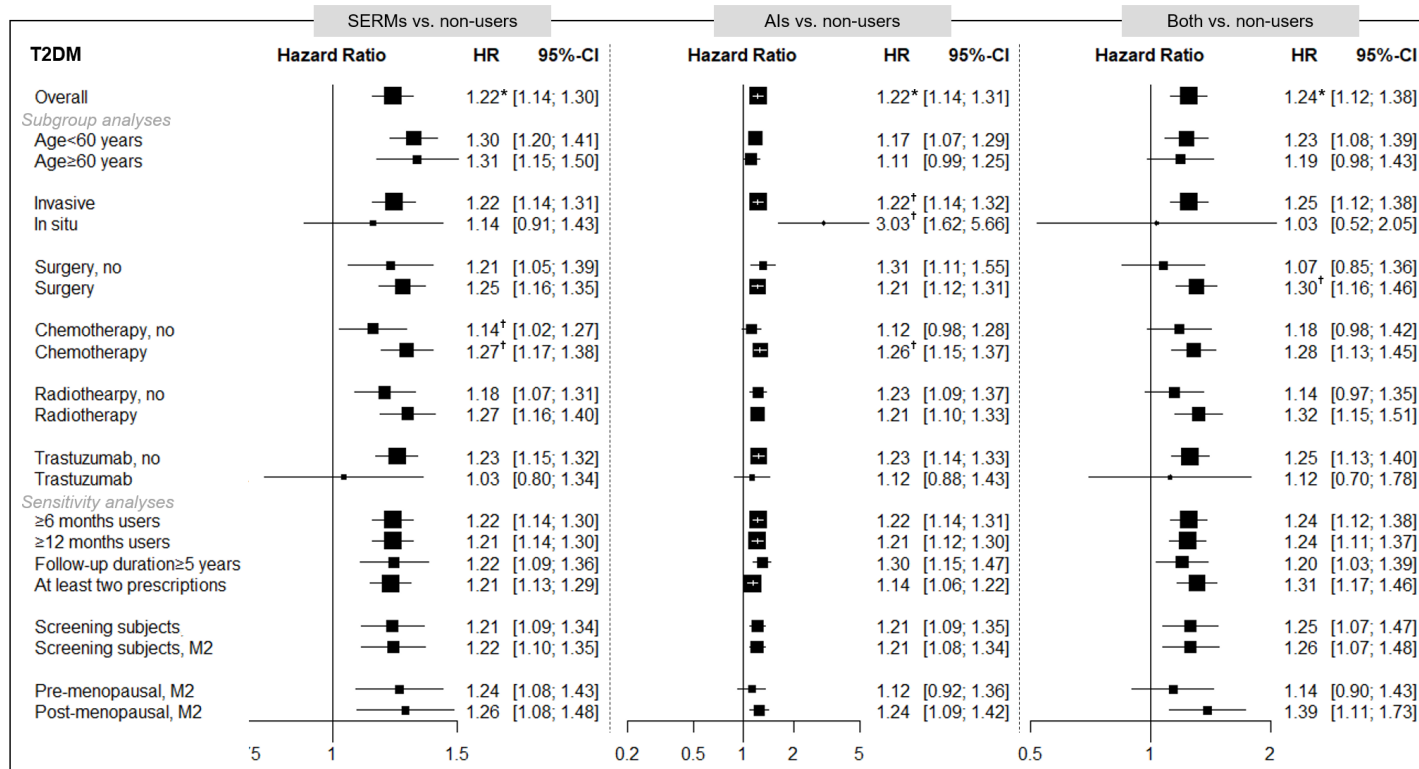


Figure 7. Summary of results for type 2 diabetes (comparison with non-users); (adopted from Kim et al., J Am Heart Assoc. 2022)

T2D, type 2 diabetes; SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors. The multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), insurance-based income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and cardiovascular diseases; however, model 2 (M2) additionally include body mass index, lifestyle factors, and menopausal status. The * mark indicates the significance after multiple-testing by a false discovery rate (FDR; P for FDR < 0.05) in Table 2. The † mark indicates the results of heterogeneity (P-value < 0.1 or I² > 50%) by the stratified factor in supplementary materials

2.3. 항 에스트로겐 약물에 의한 심혈관계대사질환 위험

중재가능요인 평가

2.3.1. 연구 방법

연구 대상자

본 연구는 NHIS 유방암 환자 맞춤형 자료를 구축하여 수행하였다. 2002년부터 2020년까지의 자료(자격 DB, 진료 내역 DB, 처방 내역 DB, 일반 건강검진 및 암 검진 DB)를 분석에 활용하였다. 2006년부터 2009년에 C50 진단을 받고 V193 코드가 있는 환자를 침윤성 유방암(*invasive breast cancer*)으로 정의하였고, D05 진단을 받고 V193 코드가 있으면서 90일 이내에 C50 진단 기록이 없는 환자를 유방상피내암(*in situ breast cancer*)으로 정의하였다(32). 첫 유방암 진단 날짜를 연구 입적일(*index date*)로 설정하여 2002년부터 연구 입적일 이전에 암 또는 CVD 진단 기록이 있거나, V193 코드가 없는 환자를 제외하였다. 진단 전/후 체중 정보가 없거나, 체중 변화 관찰 기간 동안 CVD 진단을 받았거나, 추적 관찰 기간이 1년 미만인 경우를 추가로 제외하였다. 체중 변화 관찰 시점에 따라 진단 후 2년, 5년, 그리고 10년 체중 변화의 연구 대상으로 각각 10,490명, 11,729명, 12,758명을 포함하였다(Figure 8). 본 연구는 서울대학교 병원 의학 연구 윤리 심의 위원회로부터 연구 승인을 받았다(E-2111-025-1269).

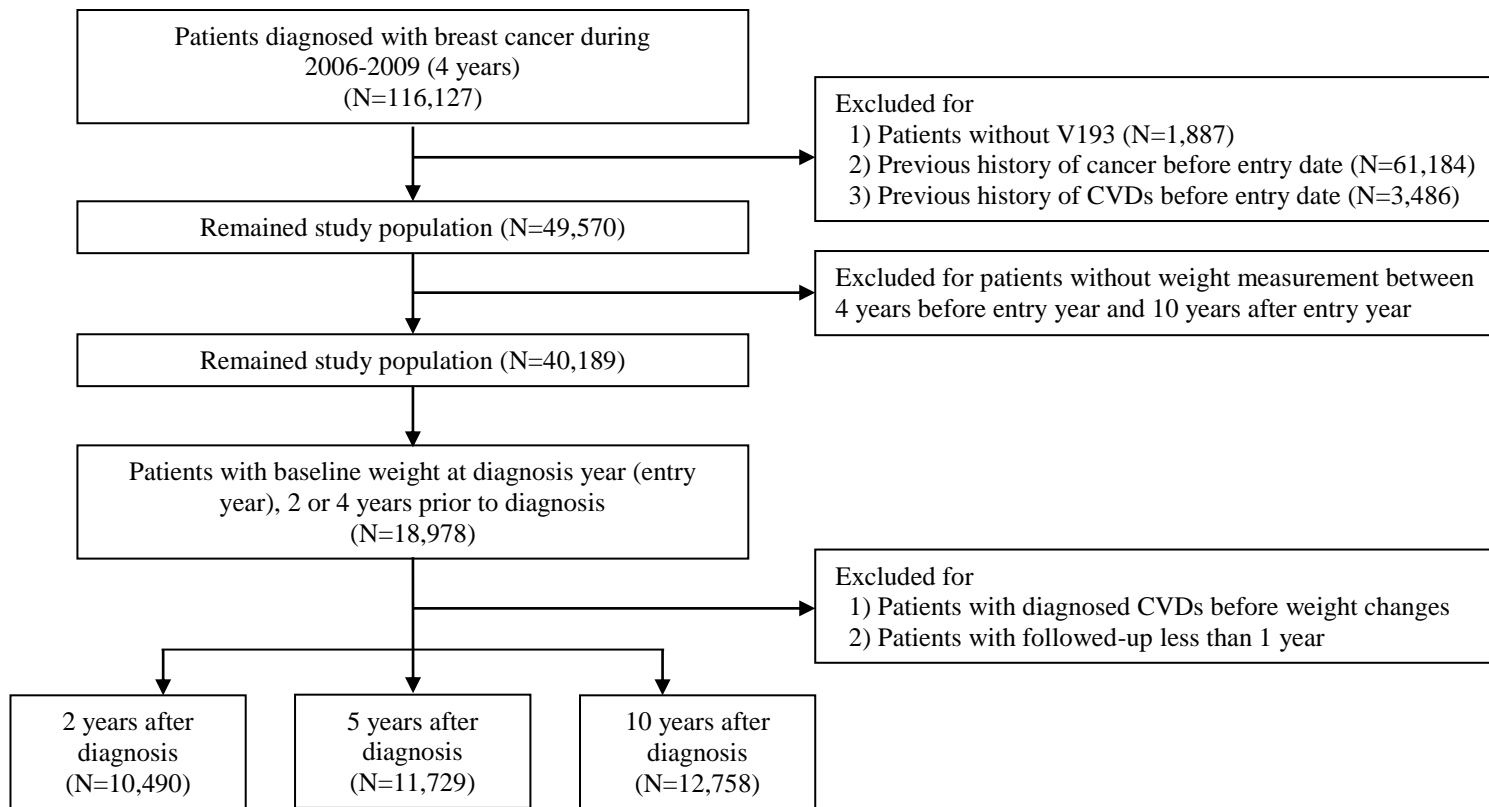


Figure 8. Included study population according to weight change time points

노출 변수: 체중 변화의 정의

체중 정보는 일반 건강검진 자료에서 확인하였으며, 일반 건강검진의 2년 주기를 고려하여 유방암을 진단 받은 해에 체중 정보가 없는 경우, 진단 2년 또는 4년 전의 체중 정보를 진단 시 체중(baseline, W_0)으로 대체하였다. 진단 후 체중(follow-up, W_1)은 진단 후 2년(범위: 1-3년), 5년(범위: 4-6년), 그리고 10년(범위: 7-10년)의 체중 정보를 확인하였다. 유방암 진단 후 체중 변화 기간과 CVD 발생 기간을 충분히 고려하기 위해 진단 후 5년 시점에 체중이 측정된 그룹을 주요 연구대상자로 고려하였다.

체중 변화는 이전 연구를 참고하여 Table 19와 같이 정의하였다. 체중 변화는 주로 체중 변화율(percent weight change, %)로 평가하였으며, 연간 체중 변화(annual weight change, kg/year)와 비만도 변화(change in BMI)는 체중 변화 정의에 따른 결과 차이를 비교하기 위해 활용하였다.

Table 19. Definition of weight change

1) Percent weight change (%)=(W₁-W₀) x 100/W₀ (62)			
WC	Range1	WC	Range2
Loss	(≥5%)	Large loss	(≥10%)
		Moderate loss	(5-9.9%)
Stable	(<5%)	Stable	(<5%)
Gain	(≥5%)	Moderate gain	(5-9.9%)
		Large gain	(≥10%)
2) Annual weight change (kg/year)=(W₁-W₀)/WC duration (63)			
WC	Range1		
Large loss	≥1kg/year		
Moderate loss	0.5-9.9kg/year		
Stable	<0.5 kg/year		
Moderate gain	0.5-9.9kg/year		
Large gain	≥1kg/year		
3) Change in BMI			
BMI at baseline		BMI at F/U	WC
Normal (18.5-22.9)		Underweight (<18.5)	Loss
		Normal (18.5-22.9)	Stable
		Overweight/obese (≥23.0)	Gain
Overweight/obese (≥23.0)		Normal (18.5-22.9)	Loss
		Overweight/obese (≥23.0)	Stable

F/U, follow-up; WC, weight change

결과 변수: 심혈관계 질환

전체 심혈관계 질환(a composite of CVD)은 ICD-10코드에 따라 관상동맥 심장질환(CHD; I20-25), 뇌졸중(stroke; I60-64), 혈전색전증(thrombotic events; I26, I80, I82)을 포함하여 정의하였다. 최소 1번 이상의 입원 기록 또는 최소 2번 이상의 외래 기록이 있는 경우 CVD 발생으로 고려하였다(60). 연구대상자는 CVD 발생, 사망 또는 최종 관찰 기간(2020년 12월 31일) 중 가장 먼저 오는 시점까지 추적 관찰하였다.

교란 요인

자격 및 보험료 자료에서 진단 시 나이(<40, 40-49, 50-59, 60-69, ≥70세), 보험료 분위에 따른 소득 수준[Q1(lowest), Q2, Q3, Q4(highest)], 거주지 (metropolitan, urban, rural)를 확인하였다. 유방암 환자의 진료 및 처방 자료로부터, 침윤성(invasive) 및 유방상피내암(*in situ*)의 조직학적 하위유형 (histological subtype)과 진단 이후 체중 변화 이전에 받은 유방암 수술 (surgery), 호르몬 치료(endocrine therapy), 화학요법(chemotherapy), 방사선 치료(radiotherapy), 표적치료로써 trastuzumab 처방 여부를 확인하였다(32). 입적일 이전 1년의 진료 내역 자료를 확인하여 고혈압(hypertension), 이상지질혈증(dyslipidemia), 당뇨병(diabetes)을 동반질환으로써 고려하였다. 일반 검진 자료로부터 진단 시점과 진단 5년 후 체중 정보를 확인하였으며, 생활습관관련 정보(음주 여부, 흡연 여부, 신체활동 여부)도 확인하였다. 또한 일부 대상자에서 암 검진 문진 자료에서 폐경 정보를 수집하였다.

통계적 방법

유방암 진단 후 일반 건강검진 수검자와 비수검자의 특징 비교를 위해 범주형 변수에 대해서는 Chi-square test, 연속형 변수에 대해서는 ANOVA 분석을 수행하였다. 각 시점의 체중 변화율(%)과 관련된 요인 확인을 위해 다항 로지스틱 회귀 모델(multinomial logistic regression model)을 사용하여 오즈비(OR)와 95% 신뢰구간(95% CI)를 추정하였다. 체중 변화와 CVD 발생 연관성 평가를 위해 콕스 비례위험 모형(Cox proportional hazard model)을 활용하여 위험비(HR)와 95% CI를 추정하였다. 다변수 보정 모델(multivariable adjusted model)에는 진단 시 나이(연속형), 보험료 분위에 따른 소득 수준, 거주지, 조직학적 하위 유형(histological subtype), 유방암 수술(surgery), 호르몬 치료(endocrine therapy), 화학요법(chemotherapy), 방사선 치료(radiotherapy), 표적치료(trastuzumab), 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병, 진단 시 BMI를 포함하였다.

하위그룹분석에서 진단 시 나이(<60/≥60세)와 진단 시 BMI, 유방암 치료(호르몬 치료, 화학요법, 방사선치료) 여부에 따라 결과를 비교하였다. 또한 아시안 인구의 BMI cut-off를 고려하여, 진단 시 BMI를 7개의 그룹으로 나누어 비교하였으며(<18.5, 18.5-20.9, 21.0-22.9, 23.0-24.9, 25.0-26.9, 27.0-29.9, ≥30 kg/m²), BMI 그룹 개수를 고려하여 FDR 다중 검정 비교를 수행하였다(P for FDR < 0.5).

2.3.2. 연구 결과

대상자 특징 비교

유방암 진단 이후 체중 정보는 일반 건강검진 수검자에서 확인할 수 있었으며, 진단 이후 일반 건강검진 수검자와 비수검자의 특징을 비교하였다. 비수검자와 비교하여 수검자의 나이는 더 젊었으며, 유방상피내암(*in situ*) 환자의 비율이 더 높았다. 진단 시 BMI는 정상 또는 과체중이 많았고, 기저질환으로 고혈압이나 당뇨병이 없는 환자가 더 많았다. 유방암 치료 방법 비교에서 수술이나 호르몬 치료를 더 많이 받았으며, 화학요법이다 trastuzumab 치료는 더 적게 받았다. 또한 비흡연자가 더 많았고, 규칙적 운동을 하는 환자가 많았다. 일부 대상자에서 폐경 정보를 확인한 결과, 진단 시 폐경 전 환자가 더 많았다(Appendix 32).

진단 후 5년 체중 변화율(%)에 따른 대상자 특징 비교 결과, 체중 유지군과 비교하여 5% 이상 체중 감소군은 진단 시 나이가 더 많았으며, 화학요법 치료를 받은 환자 또는 당뇨병 환자의 비율이 많았고, 진단 시 BMI가 23 kg/m² 이상인 과체중 또는 비만 환자의 비율이 많았다. 반면 5% 이상 체중 증가군은 진단 시 나이가 40세 미만인 젊은 환자가 많았으며, 진단 시 BMI가 18.5 kg/m² 미만인 저체중 환자의 비율이 많았다(Table 20). 체중 변화 시점에 따른 대상자 특징 비교 결과, 진단 2년 후 5% 이상 체중 감소는 수술을 받은 환자과 관련이 있었으며, 진단 10년 후 체중 감소는 화학요법 치료와 유방암 호르몬 치료와 관련이 있었다(Appendix 33-34).

Table 20. Baseline characteristics of study population according to 5-year percent weight change after diagnosis

	Loss ($\geq 5\%$) (N=2,751, 23.5%)		Loss vs. stable OR (95% CI) ¹		Stable (within 5%) (N=6,935, 59.1%)		Gain ($\geq 5\%$) (N=2,043, 17.4%)		Gain vs. stable OR (95% CI) ¹	
Age at diagnosis										
<40	94	(3.4)	0.77	(0.61-0.98)	412	(5.9)	249	(12.2)	1.55	(1.30-1.85)
40-49	1021	(37.1)	1.00	(Reference)	3044	(43.9)	1046	(51.2)	1.00	(Reference)
50-59	1010	(36.7)	1.23	(1.11-1.37)	2345	(33.8)	542	(26.5)	0.71	(0.63-0.81)
60-69	506	(18.4)	1.41	(1.22-1.62)	969	(14.0)	179	(8.8)	0.63	(0.52-0.76)
≥ 70	120	(4.4)	2.14	(1.64-2.78)	165	(2.4)	27	(1.3)	0.57	(0.37-0.88)
Income										
Q1 (lowest)	601	(21.9)	1.00	(Reference)	1544	(22.3)	498	(24.4)	1.00	(Reference)
Q2	542	(19.7)	1.08	(0.94-1.24)	1283	(18.5)	434	(21.2)	1.03	(0.89-1.20)
Q3	628	(22.8)	0.99	(0.87-1.13)	1615	(23.3)	495	(24.2)	0.94	(0.81-1.09)
Q4 (highest)	980	(35.6)	1.03	(0.91-1.16)	2493	(36.0)	616	(30.2)	0.76	(0.66-0.87)
Region										
Metropolitan	1383	(50.3)	1.00	(Reference)	3578	(51.6)	1020	(49.9)	1.00	(Reference)
Urban	554	(20.1)	1.03	(0.91-1.16)	1423	(20.5)	451	(22.1)	1.08	(0.95-1.23)
Rural	814	(29.6)	1.04	(0.94-1.15)	1934	(27.9)	572	(28.0)	1.04	(0.92-1.17)
Histological type										
Invasive	2566	(93.3)	1.00	(Reference)	6293	(90.7)	1868	(91.4)	1.00	(Reference)
<i>In situ</i>	185	(6.7)	0.92	(0.76-1.11)	642	(9.3)	175	(8.6)	0.89	(0.74-1.08)
Chemotherapy										
No	892	(32.4)	1.00	(Reference)	2686	(38.7)	738	(36.1)	1.00	(Reference)
Yes	1859	(67.6)	1.38	(1.24-1.54)	4249	(61.3)	1305	(63.9)	0.99	(0.88-1.11)
Radiotherapy										
No	1085	(39.4)	1.00	(Reference)	2693	(38.8)	748	(36.6)	1.00	(Reference)
Yes	1666	(60.6)	0.96	(0.87-1.06)	4242	(61.2)	1295	(63.4)	1.04	(0.94-1.16)
Endocrine therapy										
No	775	(28.2)	1.00	(Reference)	2013	(29.0)	548	(26.8)	1.00	(Reference)
Yes	1976	(71.8)	1.07	(0.97-1.19)	4922	(71.0)	1495	(73.2)	1.08	(0.96-1.21)

	Loss ($\geq 5\%$) (N=2,751, 23.5%)		Loss vs. stable OR (95% CI) ¹		Stable (within 5%) (N=6,935, 59.1%)		Gain ($\geq 5\%$) (N=2,043, 17.4%)		Gain vs. stable OR (95% CI) ¹	
Surgery										
No	128	(4.7)	1.00	(Reference)	368	(5.3)	90	(4.4)	1.00	(Reference)
Yes	2623	(95.4)	1.02	(0.82-1.28)	6567	(94.7)	1953	(95.6)	0.99	(0.77-1.28)
Targeted therapy										
No	2653	(96.4)	1.00	(Reference)	6744	(97.3)	1977	(96.8)	1.00	(Reference)
Yes	98	(3.6)	1.16	(0.90-1.50)	191	(2.8)	66	(3.2)	1.22	(0.91-1.63)
Hypertension										
No	2231	(81.1)	1.00	(Reference)	5866	(84.6)	1815	(88.8)	1.00	(Reference)
Yes	520	(18.9)	0.89	(0.78-1.01)	1069	(15.4)	228	(11.2)	1.01	(0.85-1.19)
Dyslipidemia										
No	2551	(92.7)	1.00	(Reference)	6540	(94.3)	1959	(95.9)	1.00	(Reference)
Yes	200	(7.3)	1.03	(0.85-1.24)	395	(5.7)	84	(4.1)	1.02	(0.79-1.31)
Diabetes mellitus										
No	2569	(93.4)	1.00	(Reference)	6679	(96.3)	2003	(98.0)	1.00	(Reference)
Yes	182	(6.6)	1.47	(1.20-1.81)	256	(3.7)	40	(2.0)	0.71	(0.50-1.01)
BMI at baseline										
<18.5	27	(1.0)	0.55	(0.36-0.83)	186	(2.7)	116	(5.7)	1.56	(1.22-1.99)
18.5-22.9	914	(33.2)	1.00	(Reference)	3216	(46.4)	1134	(55.5)	1.00	(Reference)
23.0-24.9	761	(27.7)	1.52	(1.36-1.71)	1668	(24.1)	419	(20.5)	0.77	(0.67-0.87)
25.0-29.9	913	(33.2)	1.73	(1.55-1.94)	1686	(24.3)	337	(16.5)	0.64	(0.56-0.74)
≥ 30.0	136	(4.9)	2.40	(1.89-3.06)	179	(2.6)	37	(1.8)	0.65	(0.45-0.93)

¹The odds ratio was mutually adjusted for other covariate.

주요 연구 결과

진단 후 체중 변화 시점에 따라 체중 변화율(%)과 심혈관계 질환 위험의 연관성을 확인하였다. 진단 2년 후 5-9.9% 체중이 감소한 그룹(moderate loss)에서 CHD 위험이 감소하였다. 진단 5년 후 10% 이상 체중이 증가한 그룹(large gain)에서는 전체 CVD 위험이 감소하였고, 10% 이상 체중이 감소한 그룹(large loss)에서는 뇌졸중 위험이 증가하였다. 진단 10년 후 5-9.9% 체중이 감소한 그룹(moderate loss)에서는 전체 CVD 위험이 감소하였다(Table 21).

진단 시 나이에 따른 하위그룹분석 결과, 60세 이상인 환자 그룹에서만 10% 이상 체중 감소와 뇌졸중 위험 증가의 연관성을 확인하였다(Table 22). 진단 시 BMI에 따른 하위그룹분석 결과, 진단 시 BMI가 23 kg/m^2 미만인 환자 그룹에서 10% 체중 증가와 전체 CVD 위험 감소의 연관성을 확인하였으며, 진단 시 BMI가 23 kg/m^2 이상인 환자 그룹에서 10% 이상 체중 감소와 뇌졸중 위험 증가의 연관성을 확인하였다(Table 23). 진단 시 BMI를 7개 그룹으로 자세히 나누어 비교한 결과, 진단 시 BMI가 $21-22.9 \text{ kg/m}^2$ 인 유방암 환자의 5% 이상 체중 증가는 전체 CVD 위험 감소와 연관성이 있었으며(P for FDR=0.304), BMI가 $25-26.9 \text{ kg/m}^2$ 인 유방암 환자의 5% 이상 체중 감소는 뇌졸중 위험 증가와 유의한 연관성을 확인하였다(P for FDR=0.043, Appendix 35). 유방암 치료 여부에 따른 하위그룹분석 결과, 10% 이상 체중 감소와 뇌졸중 위험 증가의 유의한 연관성은 호르몬 비치료군, 화학요법 비치료군, 방사선 요법 비치료군에서 확인하였다(Appendix 36-38).

진단 5년 후 체중 변화의 정의에 따른 결과 비교에서 절대적 변화값으로써 연 평균 체중 변화(kg/year)는 체중 변화율(%) 결과와 비슷하였으며, 연간 1kg 이상 체중이 증가한 그룹에서 전체 CVD 위험이 감소하였고, 연간 1kg 이상 체중이 감소한 그룹에서 뇌졸중 위험이 증가하였다(Appendix 39). 진단 시점과 진단 후 비만도 변화(change in BMI)를 비교한 결과에서는 유의한 연관성을 확인하지 못하였다(Appendix 40).

Table 21. Association of percent weight change and cardiovascular diseases in breast cancer patients by time point after diagnosis

% weight change	2 years after diagnosis					5 years after diagnosis					10 years after diagnosis				
	No. of total	No. of events	(%)	HR	(95% CI) ¹	No. of total	No. of events	(%)	HR	(95% CI) ¹	No. of total	No. of events	(%)	HR	(95% CI) ¹
Composite of CVDs															
Large loss	573	44	(7.7)	0.99	(0.72-1.35)	791	57	(7.2)	1.12	(0.84-1.48)	953	54	(5.7)	1.12	(0.83-1.51)
Moderate loss	1,672	117	(7.0)	0.91	(0.74-1.11)	1,960	105	(5.4)	0.92	(0.74-1.15)	2,039	68	(3.3)	0.73	(0.56-0.96)
Stable	6,740	510	(7.6)	1.00	(Reference)	6,935	361	(5.2)	1.00	(Reference)	6,974	263	(3.8)	1.00	(Reference)
Moderate gain	1,132	68	(6.0)	0.94	(0.73-1.21)	1,421	56	(3.9)	0.91	(0.69-1.21)	1,821	53	(2.9)	0.93	(0.69-1.26)
Large gain	373	19	(5.1)	0.95	(0.60-1.50)	622	14	(2.3)	0.56	(0.33-0.96)	971	24	(2.5)	0.91	(0.60-1.39)
Stroke															
Large loss	573	21	(3.7)	1.25	(0.79-1.96)	791	34	(4.3)	1.54	(1.05-2.25)	953	27	(2.8)	1.21	(0.79-1.85)
Moderate loss	1,672	63	(3.8)	1.28	(0.96-1.70)	1,960	50	(2.6)	1.04	(0.76-1.44)	2,039	33	(1.6)	0.78	(0.53-1.15)
Stable	6,740	200	(3.0)	1.00	(Reference)	6,935	153	(2.2)	1.00	(Reference)	6,974	120	(1.7)	1.00	(Reference)
Moderate gain	1,132	33	(2.9)	1.17	(0.81-1.70)	1,421	23	(1.6)	0.89	(0.57-1.39)	1,821	20	(1.1)	0.77	(0.48-1.25)
Large gain	373	8	(2.1)	1.02	(0.50-2.07)	622	6	(1.0)	0.57	(0.25-1.30)	971	7	(0.7)	0.58	(0.27-1.26)
CHD															
Large loss	573	20	(3.5)	0.79	(0.50-1.24)	791	23	(2.9)	0.92	(0.59-1.43)	953	24	(2.5)	0.99	(0.64-1.55)
Moderate loss	1,672	52	(3.1)	0.72	(0.53-0.97)	1,960	48	(2.4)	0.85	(0.62-1.17)	2,039	32	(1.6)	0.68	(0.46-1.01)
Stable	6,740	282	(4.2)	1.00	(Reference)	6,935	179	(2.6)	1.00	(Reference)	6,974	130	(1.9)	1.00	(Reference)
Moderate gain	1,132	34	(3.0)	0.85	(0.59-1.21)	1,421	31	(2.2)	1.00	(0.68-1.47)	1,821	28	(1.5)	0.98	(0.65-1.47)
Large gain	373	10	(2.7)	0.91	(0.48-1.72)	622	7	(1.1)	0.55	(0.26-1.18)	971	16	(1.7)	1.20	(0.71-2.03)
Thrombotic events															
Large loss	573	6	(1.0)	1.16	(0.50-2.69)	791	6	(0.8)	1.05	(0.44-2.52)	953	6	(0.6)	1.42	(0.57-3.56)
Moderate loss	1,672	11	(0.7)	0.72	(0.38-1.37)	1,960	10	(0.5)	0.76	(0.38-1.53)	2,039	4	(0.2)	0.49	(0.17-1.41)
Stable	6,740	60	(0.9)	1.00	(Reference)	6,935	40	(0.6)	1.00	(Reference)	6,974	24	(0.3)	1.00	(Reference)
Moderate gain	1,132	8	(0.7)	0.93	(0.44-1.95)	1,421	2	(0.1)	0.29	(0.07-1.21)	1,821	5	(0.3)	1.04	(0.40-2.75)
Large gain	373	3	(0.8)	1.33	(0.41-4.28)	622	2	(0.3)	0.82	(0.20-3.42)	971	2	(0.2)	0.94	(0.22-4.01)

¹Adjusted for age of diagnosis(continuous), income level, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, diabetes, BMI at baseline(categories).

Table 22. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by age at diagnosis

% weight change	Age<60					Age≥60				
	No. of total	No. of events	(%)	HR	(95% CI) ¹	No. of total	No. of events	(%)	HR	(95% CI) ¹
Composite of CVDs										
Large loss	573	25	(4.4)	1.04	(0.69-1.58)	218	32	(14.7)	1.35	(0.91-2.00)
Moderate loss	1,552	57	(3.7)	0.89	(0.66-1.19)	408	48	(11.8)	1.09	(0.78-1.53)
Stable	5,801	234	(4.0)	1.00	(Reference)	1,134	127	(11.2)	1.00	(Reference)
Moderate gain	1,268	36	(2.8)	0.75	(0.53-1.07)	153	20	(13.1)	1.20	(0.74-1.92)
Large gain	569	13	(2.3)	0.63	(0.36-1.10)	53	1	(1.9)	0.15	(0.02-1.06)
Stroke										
Large loss	573	13	(2.3)	1.46	(0.81-2.64)	218	21	(9.6)	1.82	(1.10-3.01)
Moderate loss	1,552	27	(1.7)	1.10	(0.72-1.70)	408	23	(5.6)	1.08	(0.66-1.75)
Stable	5,801	90	(1.6)	1.00	(Reference)	1,134	20	(1.8)	1.00	(Reference)
Moderate gain	1,268	15	(1.2)	0.79	(0.46-1.36)	153	8	(5.2)	0.97	(0.46-2.03)
Large gain	569	6	(1.1)	0.71	(0.31-1.63)	53	0	0.0	-	
CHD										
Large loss	573	10	(1.7)	0.76	(0.40-1.46)	218	13	(6.0)	1.29	(0.70-2.38)
Moderate loss	1,552	25	(1.6)	0.72	(0.47-1.12)	408	23	(5.6)	1.20	(0.74-1.97)
Stable	5,801	125	(2.2)	1.00	(Reference)	1,134	54	(4.8)	1.00	(Reference)
Moderate gain	1,268	21	(1.7)	0.83	(0.52-1.32)	153	10	(6.5)	1.40	(0.71-2.76)
Large gain	569	6	(1.1)	0.56	(0.24-1.26)	53	1	(1.9)	0.34	(0.05-2.46)
Thrombotic events										
Large loss	573	3	(0.5)	1.12	(0.33-3.75)	218	3	(1.4)	1.07	(0.30-3.79)
Moderate loss	1,552	7	(0.5)	0.97	(0.42-2.25)	408	3	(0.7)	0.58	(0.16-2.02)
Stable	5,801	26	(0.4)	1.00	(Reference)	1,134	14	(1.2)	1.00	(Reference)
Moderate gain	1,268	0	0.0	-		153	2	(1.3)	1.07	(0.24-4.79)
Large gain	569	2	(0.4)	0.93	(0.22-3.93)	53	0	0.0	-	

¹Adjusted for income level, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, diabetes, BMI at baseline(categories).

Table 23. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by BMI at baseline

% weight change	BMI<23					BMI ≥23				
	No. of total	No. of events	(%)	HR	(95% CI) ¹	No. of total	No. of events	(%)	HR	(95% CI) ¹
Composite of CVDs										
Large loss	210	9	(4.3)	0.87	(0.44-1.71)	581	48	(8.3)	1.18	(0.86-1.62)
Moderate loss	731	29	(4.0)	0.91	(0.61-1.37)	1,229	76	(6.2)	0.93	(0.72-1.21)
Stable	3,402	142	(4.2)	1.00	(Reference)	3,533	219	(6.2)	1.00	(Reference)
Moderate gain	847	29	(3.4)	0.93	(0.62-1.38)	574	27	(4.7)	0.89	(0.59-1.33)
Large gain	403	5	(1.2)	0.35	(0.14-0.85)	219	9	(4.1)	0.85	(0.44-1.66)
Stroke										
Large loss	210	5	(2.4)	1.01	(0.40-2.52)	581	29	(5.0)	1.67	(1.09-2.57)
Moderate loss	731	16	(2.2)	1.10	(0.64-1.91)	1,229	34	(2.8)	1.02	(0.69-1.52)
Stable	3,402	65	(1.9)	1.00	(Reference)	3,533	88	(2.5)	1.00	(Reference)
Moderate gain	847	15	(1.8)	1.07	(0.61-1.89)	574	8	(1.4)	0.68	(0.33-1.40)
Large gain	403	4	(1.0)	0.63	(0.23-1.73)	219	2	(0.9)	0.49	(0.12-2.01)
CHD										
Large loss	210	4	(1.9)	0.82	(0.30-2.26)	581	19	(3.3)	0.95	(0.58-1.55)
Moderate loss	731	11	(1.5)	0.70	(0.37-1.33)	1,229	37	(3.0)	0.92	(0.63-1.34)
Stable	3,402	69	(2.0)	1.00	(Reference)	3,533	110	(3.1)	1.00	(Reference)
Moderate gain	847	14	(1.7)	0.91	(0.51-1.62)	574	17	(3.0)	1.09	(0.65-1.81)
Large gain	403	1	(0.2)	0.13	(0.02-0.97)	219	6	(2.7)	1.07	(0.47-2.45)
Thrombotic events										
Large loss	210	0	0.0	-	-	581	6	(1.0)	1.26	(0.51-3.08)
Moderate loss	731	3	(0.4)	1.19	(0.33-4.24)	1,229	7	(0.6)	0.67	(0.29-1.55)
Stable	3,402	13	(0.4)	1.00	(Reference)	3,533	27	(0.8)	1.00	(Reference)
Moderate gain	847	0	0.0	-	-	574	2	(0.3)	0.53	(0.13-2.22)
Large gain	403	0	0.0	-	-	219	2	(0.9)	1.61	(0.38-6.85)

¹Adjusted for age at diagnosis(continuous), income level, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, diabetes.

3. 고 찰

3.1. 주요 연구 결과 요약

에스트로겐의 심혈관계 대사질환에 대한 역할을 규명하기 위해 국내 폐경 후 여성과 유방암 환자에서 폐경 후 호르몬 치료(에스트로겐)와 유방암 호르몬 치료(항 에스트로겐)에 의한 심혈관계 대사질환 위험을 각각 평가하였다. 나아가 수술 및 암 치료로 인해 에스트로겐 결핍이 심각할 수 있는 유방암 환자에서 체중 조절의 심혈관계 질환 발생 위험 중재 효과를 확인하기 위해 유방암 진단 후 체중 변화와 심혈관계 질환 위험을 평가하였다.

연구 주제에 따라 NHIS 맞춤형 자료를 각각 구축하여 연구를 수행하였다. 첫 번째로, 현재 MHT 치료 결정 가이드라인을 따르는 대상자를 정의하여 연구를 수행하였으며, 폐경 후 시기와 여러 기저질환을 고려한 후에 MHT를 시작하는 것은 CVD 또는 T2D 위험 증가와 관련이 없다는 것을 확인하였다. MHT의 심혈관계 대사질환 위험에 대한 보호 효과는 확인하지 못하였지만, 첫 번째 연구의 결과는 폐경 후 증상으로 인해 MHT를 고민하는 국내 여성에게 부작용에 대한 우려를 감소시키는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

두 번째로, 유방암 환자에서 항 에스트로겐 작용을 하는 ET와 심혈관계 대사질환 위험을 평가하였다. 관련된 이전 연구들은 주로 평균 60세 이상의 나이 든 유방암 환자에서 수행되었지만, 본 연구는 40대 또는 폐경 전 여성에서 발생률이 높은 국내 유방암 환자의 특징을

반영하기 위해 다양한 연령대를 포함하였다. 에스트로겐 역할을 평가하기 위해 비치료군과 주로 비교하였으며, ET가 CVD와 T2D 위험 증가와 관련이 있음을 확인하였다. 하위그룹분석을 통해 60세 미만 또는 폐경 전 유방암 환자에서 CVD 위험이 증가하는 것을 확인함으로써, 나이 든 유방암 환자뿐만 아니라 젊은 유방암 환자에서도 심혈관계 대사질환 모니터링의 필요성을 제시하였다. 여러 CVD 결과 변수에 따른 결과에서 SERMs는 뇌졸중 또는 혈전색전증 위험, AIs는 CHD 위험 증가와 관련이 있었다. 그러나 PSM 분석 결과, SERMs과 혈전색전증 위험 대해서만 통계적으로 유의한 연관성이 남아있었다. SERMs과 AIs에 의한 T2D 위험 증가는 PSM 분석 결과에서도 일관되게 관찰되었다.

마지막으로, 유방암 환자에서 진단 후 체중 변화와 CVD 위험의 연관성을 평가하였다. 진단 5년 후 10% 이상 체중 감소는 뇌졸중 위험 증가와 유의한 연관성이 있었다. 하위그룹분석 결과에서 체중 감소와 뇌졸중 위험 증가의 연관성은 60세 이상의 고령 환자 또는 진단 시 과체중 또는 비만인 환자에서만 남아있었으며, 호르몬 치료를 포함한 다른 암 치료군에서는 유의한 연관성이 확인되지 않았다. 체중 변화 정의에 따른 결과 비교에서 개인의 체중 변화 기간을 고려한 연간 체중 변화(kg/year)와 심혈관계 질환 위험의 연관성은 체중 변화율(%)에 의한 결과와 비슷하였다.

3.2. 에스트로겐과 심혈관계 대사질환에 대한 고찰

에스트로겐 역할을 정리하기 위해 선행 연구로써 수행한 MHT와 심혈관

계 질환에 대한 체계적 문헌 검토 및 메타 분석한 결과와 NHIS 자료를 활용하여 에스트로겐 관련 약물과 심혈관계 대사질환 위험을 평가한 결과를 요약하여 그림으로 제시하였다(Figure 9). RCT와 관찰 연구를 모두 포함한 메타 분석을 통해 MHT에 의한 CVD 위험 증가는 대상자의 특징을 반영하는 결과라는 것을 확인하였다. NHIS 자료를 활용한 연구 결과로부터 가이드라인에 따라 적절하게 선별된 국내 폐경 후 여성에게 처방된 MHT는 심혈관계 대사질환 위험 증가와 관련이 없다는 것을 확인하였다. 국내 유방암 환자에서 ET에 의한 심혈관계 대사질환 위험 증가는 항 에스트로겐 작용으로 인한 것일 수 있음을 제안하였으며, 다양한 하위그룹분석 및 민감도 분석 결과를 통해 고위험군의 특징을 확인하였다.

Outcomes	Meta-analysis (background)				National Health Insurance Service database				
	MHT(estrogen)				MHT	ET(anti-estrogen)			
	RCT		Observational study		-	SERMs		AIs	
	Overall	Subgroup	Overall	Subgroup	-	Overall	Subgroup [†]	Overall	Subgroup [†]
Composite of CVDs	NA				<ul style="list-style-type: none"> • Post-menopausal women who followed the guideline did not have increased risks of CVDs and T2D 	• ↑	• Surgery(yes) ↑	• ↑	<ul style="list-style-type: none"> • Age<60 ↑ • Invasive/in situ ↑ • Chemotherapy(yes) ↑ • Pre-menopausal ↑
Stroke	• ↑	<ul style="list-style-type: none"> • Combined EP ↑ • Late initiation ↑ • With underlying diseases ↑ 		• Non-oral ↓		• ↑	<ul style="list-style-type: none"> • Age<60 ↑ • Surgery(yes) ↑ • Chemotherapy(yes) ↑ 	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery(yes) ↑ • Trastuzumab(yes) ↑
CHD (angina/MI)	NS	NS	• MI ↓	<ul style="list-style-type: none"> • With/without underlying diseases ↓ • E only /combined EP ↓ • Early/late initiation ↓ • Non-oral ↓ 		NS	NS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ • AIs vs. SERMs ↑ 	• Pre-menopausal ↑
Thrombotic events (VTE/PE)	• ↑	<ul style="list-style-type: none"> • Combined EP ↑ • Late initiation ↑ • With underlying diseases ↑ 	• ↑	<ul style="list-style-type: none"> • Combined EP ↑ • Early initiation ↑ • With underlying diseases ↑ • Oral ↑ 		<ul style="list-style-type: none"> • ↑ • PSM ↑ (SERMs vs. non-users =1:1) • Tamoxifen ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery(yes) ↑ • Chemotherapy(yes) ↑ • Trastuzumab(no) ↑ 	NS	NS
T2D	NA					<ul style="list-style-type: none"> • ↑ • PSM ↑ (SERMs vs. non-users =1:1) • Tamoxifen ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy (no/yes) ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ • PSM ↓ (AIs vs. SERMs =1:1) • Letrozole ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive/in situ ↑ • Chemotherapy(yes) ↑

Figure 9. Summary of main results for estrogen-related drugs on cardio-metabolic diseases

The [†] mark indicates that the results of subgroup analysis are significantly different based on the heterogeneity test (P-value <0.1 or I²>50%); AIs, aromatase inhibitors; CHD, coronary heart disease, CVDs, cardiovascular diseases; ET, endocrine therapy; MHT, menopausal hormone therapy, MI, myocardial infarction; NA, not available; NS, not significant; PE, pulmonary embolism; PSM, propensity score matching; SERMs, selective estrogen receptor modulators; T2D, type 2 diabetes; VTE, venous thromboembolism.

MHT가 에스트로겐으로 작용하여 심혈관계 대사에 보호 역할을 할 것이라는 가설과 다르게, 이전 연구 결과에서는 부작용으로써 심혈관계 질환 위험을 보고하였다(7, 9, 19). 초기 관찰 연구와 RCT 연구 결과의 차이에 대한 논쟁이 있었지만, 본 연구에서 RCT와 관찰 연구를 동일한 방법으로 통합하여 평가함으로써 결과 차이의 원인이 폐경 후 시기, 기저질환, 다른 호르몬(프로게스토겐 등)의 영향으로 인한 결과일 수 있다는 것을 연구 디자인과 상관없이 일관되게 확인하였다(27). 선행 연구 결과를 바탕으로 real-world data에서 수행한 연구를 통해 적절한 대상자에서 MHT 치료는 심혈관계 대사질환 위험 증가와 관련이 없다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 대부분의 MHT에 대한 연구들이 수행되었던 미국 또는 유럽 국가는 MHT 사용 비율이 30% 이상 이었으며, 국내의 10% 미만의 사용 비율과 비교했을 때 상당히 높은 비율이었다(64). MHT 사용 비율의 차이와 인종적 차이를 고려했을 때도 현재 가이드라인은 국내 폐경 후 여성에서도 부작용에 대한 우려 없이 활용될 수 있을 것이다. 그러나 폐경은 난소 기능 상실로 인해 단순히 에스트로겐 수치가 감소하는 것이 아니라, 상대적으로 안드로젠(androgen) 수치가 증가하며, 조직의 노화, 체성분 변화 등의 복잡한 현상을 수반하기 때문에 기전적으로 에스트로겐의 가설을 이해하는데 제한이 있었다(65). 그럼에도 불구하고, 실제 임상 환경에서 MHT로 인한 이득과 위험을 정확하게 평가할 수 있도록 현재 가이드라인의 중요성을 강조할 수 있는 연구 결과를 제시하였다(11).

ET는 에스트로겐을 조절하는 작용을 한다는 점에서 MHT와 유

사하지만, 유방암의 예후 개선을 우선으로 치료를 하기 때문에 MHT와는 다르게 치료 여부의 선택이 어렵다는 차이가 있다(12, 46). 항 에스트로겐 역할로써 심혈관계 대사질환 위험 증가에 대한 역할을 확인하였고, AIs 치료군에서 진단 시 나이가 젊을수록, 폐경 전 여성일수록 심혈관계 질환 위험이 높은 것을 확인하였다. 재발 위험이 높은 폐경 전 여성은 난소 기능 억제(ovarian suppression) 치료와 함께 호르몬 치료를 같이 받을 수 있으며(12), 이런 경우 체내 에스트로겐이 더욱 감소함으로써 심혈관계 대사질환 위험이 증가할 수 있다. 또한 난소 기능 억제 치료를 받은 폐경 전 환자에서는 타목시펜(tamoxifen)보다 AIs가 재발 위험 감소에 더 효과가 있다고 보고되었다(66). 따라서 난소 기능 억제 치료를 받은 젊거나 폐경 전 유방암 환자에서 AIs 치료의 비율이 높았을 수 있으며, 이로 인해 심혈관계 질환 위험이 증가했을 수 있다. 그러나 본 연구에서는 난소 기능 억제 치료와 유방암 환자의 임상적인 정보를 자세하게 고려하지 못하였기 때문에 추가 연구에서의 결과 확인이 필요할 것이다. 그럼에도 불구하고, 두 번째 연구 결과로부터 항 에스트로겐에 의한 에스트로겐 보호 역할 감소로 인하여 심혈관계 대사질환 발생 위험이 증가할 수 있다는 가설을 일부 확인할 수 있었다.

3.3. 유방암 환자의 체중 조절과 심혈관계 질환에 대한 고찰

유방암 환자의 수술 및 암 치료로 인한 체내 에스트로겐 감소는 심혈관계 대사질환 발생 위험 증가를 야기할 수 있다. 급격한 에스트로겐 수치 변화는 폐경을 야기하기도 하며, 자연 폐경을 한 일반 인구집단의 여성보다 폐경 후 증상이 더 심각할 수 있다. 그러나 유방암 예후에 대한 효과 때문에 호르몬 치료를 포함한 암 치료의 중단은 권고되지 않으며, 여러 부작용 위험 감소를 위해서 생활습관 요인 중재의 필요성이 강조되었다. 특히 비만은 심혈관계 대사질환의 위험 요인으로 알려져 있기 때문에 체중 감소가 심혈관계 대사질환 위험 또는 암 환자의 예후에 대해 보호 효과가 있을 것이라고 제시되어 왔지만(67, 68), 체중 감소로 인한 보호 효과를 확인한 연구 결과는 부족하였다. 또한 진단 시 BMI에 따라 체중 조절의 권고가 달라질 수 있으며, WHO에서 BMI의 population-specific cut-off point 사용을 제안하면서 아시아인 인구에서 더 자세한 BMI cut-off 사용을 권고하였다(69). 본 연구에서는 체중 감소의 심혈관계 질환 위험 보호 효과를 확인하지는 못하였지만, 진단 시 60세 이상의 고령 환자 또는 진단 시 과체중/비만인 환자에서 체중 감소와 뇌졸중 위험 증가의 연관성을 확인하였다. 일반 인구집단에서 뇌졸중 진단 전 체중 감소와 뇌졸중으로 인한 사망 연관성을 평가한 연구에서 체중 감소는 체지방량(lean body mass) 감소와 암으로 인한 체내에 축적되어 있던 영양소 감소와 관련이 있을 수 있으며, 고령 환자에서의 체중 감소는 노화로 인한 취약성(fragility)이 원인이 될 수 있다고 보고하였다(70). 체중 변화 기간에 따른 뇌졸중 위험을 평가한 연구에서 단기간(3년)의 체중 감소와

장기간(30년)의 체중 증가가 뇌졸중 위험 증가와 관련이 있다고 보고하였다(71). 체중 감소를 위한 식이조절(weight-loss diet) 여부에 따른 분석 결과에서 체중 조절을 위한 식이조절을 한 그룹에서는 체중 감소와 뇌졸중 위험의 연관성이 없음을 확인함으로써, 체중 조절의 의도성이 뇌졸중 위험 증가에 영향을 줄 수 있다고 보고하였다. 또한 기저질환 여부와 근육감소증으로 인한 체중 감소와 뇌졸중 위험의 관련성이 제안되었다(71, 72). 암 환자의 경우 일반 인구집단과 비교하여 기저질환이 있으며, 수술이나 치료 등으로 인한 비의도적인 체중 감소의 가능성이 높기 때문에 뇌졸중 위험 증가와 더 관련이 있을 수 있다. 그러나 Cho 등에 의한 연구에서는 의도성과 상관없이 체중 변화(감소 또는 증가)는 뇌졸중 위험 증가와 관련이 있는 것을 확인하였으며, 이를 통해 체중 유지의 중요성을 강조하였다(73). 또한 본 연구에서는 ET의 항 에스트로겐 역할로 인한 체내 호르몬 변화가 심혈관계 대사질환 위험에 더 복잡한 영향을 줄 수 있을 것이라고 가정하였으나, 암 치료 여부에 따른 하위그룹분석 결과에서 ET를 포함하여 다른 암 치료군에서의 체중 변화와 심혈관계 질환 위험과의 연관성을 확인하지 못하였다.

기전적인 설명에 대한 근거는 아직 부족하지만, Gabriel 등은 ‘비만의 역설(obesity paradox)’을 제안하였다(74). 이는 BMI가 높은 뇌졸중 환자에서의 좋은 예후의 원인이 높은 비율의 지방조직(adiposity)이 감염에 대해 보호 효과를 가지기 때문이라고 보고하였다. 과체중 또는 비만인 경우 높은 지방 단백질(lipoproteins)과 지질 수치(lipid serum level)가 지질 다당류(lipopolysaccharides)와 결합하여 해독화하고, 염증성 사이토카인

연쇄반응(inflammatory cytokine cascade)을 차단함으로써 중요한 역할을 가질 수 있다고 보고하였다.

3.4. 연구의 한계점

본 연구는 에스트로겐 역할에 대한 가설을 바탕으로 체계적인 문헌 검토와 선행 연구 수행을 통해 기존 연구의 한계점을 파악하고, 전 국민의 98%를 포함하는 NHIS 자료에서 에스트로겐 관련 약물과 심혈관계 대사 질환 위험을 평가하였으며, 나아가 유방암 환자에서 체중 조절에 의한 CVD 위험 중재 효과를 평가하였다. 그럼에도 불구하고, 본 연구에는 다음과 같은 한계점이 존재한다. NHIS 자료는 진료 및 청구 내역을 통해 약물 사용여부와 질병을 객관적으로 정의할 수 있다는 장점이 있지만, 보험료 청구를 위해 행정적인 목적으로 수집된 자료이기 때문에 자료로 인한 한계점이 존재한다.

첫 번째 연구의 제한점으로는, NHIS 자료는 비급여 약물에 대한 정보를 포함하지 않기 때문에 MHT에 대한 모든 처방을 고려하지 못했을 수 있다. 또한 MHT는 oral type으로만 정의되었는데, transdermal 또는 vaginal 등의 non-oral type의 제한된 정보와 대상자 수로 인하여 투여 방법을 자세하게 고려하지 못하였다. 국내 MHT 사용 패턴을 보고한 연구 결과에서 combined EP, tibolone 처방이 가장 많다고 보고되었으며, 본 연구에서도 combined EP는 24.5%, tibolone은 43% 로 확인되었다. Tibolone은 에스트로겐, 프로게스토겐, 안드로겐의 특성을 모두 가지고 있기 때문에 폐경 후 증후군에 대해 combined EP와 같은 효과를 갖는다. 에스트로겐

과 다른 호르몬 제제의 상호 효과에 대한 메커니즘은 완전하게 이해되지 않았지만, 에스트로겐의 역할 뿐 아니라 다른 호르몬에 의한 역할에 의한 효과가 결과에 반영이 되었을 수 있다. 첫 번째 연구에서는 현재 가이드라인에 맞는 적절한 연구 대상자 정의를 위해 폐경 후 기간(years since menopause)이 평균 2년인 여성을 포함하였다. 따라서 폐경 후 10년 이내의 다양한 기간에 따른 효과를 충분히 고려할 수 없었지만, 폐경 후 증후군으로 인해 MHT 사용을 가장 많이 고민할 가능성이 높은 최근 폐경 후 여성을 대상으로 하여 현재 가이드라인의 국내 폐경 후 환자에 대한 효과를 확인하였다.

두 번째 연구에서는 진료 및 처방 내역 자료를 활용하여, 유방암 치료(유방암 수술, 화학요법, 방사선 치료, trastuzumab)와 조직학적 하위 유형(histological subtype)을 고려하였지만, NHIS 자료는 유방암 환자의 임상 병리학적 정보를 포함하지 않기 때문에 유방암 호르몬 수용체 여부, 암의 병기 등의 정보를 활용할 수 없었다. ET는 호르몬 수용체 양성 환자의 예후에 효과가 있는 치료 방법이기 때문에 호르몬 수용체가 없는 환자는 화학요법이나 HER2(+) 표적 치료제인 trastuzumab 등의 치료를 주로 받으며 예후가 좋지 않은 경우가 많다(75). 본 연구의 ET 비치료군은 치료군에 비해 화학요법과 trastuzumab 치료 비율이 높았으며, ET를 받을 수 없는 호르몬 수용체 음성 유방암 환자가 포함됐을 가능성을 배제할 수 없다. 본 연구에서는 유방암 환자의 호르몬 수용체 여부와 암의 병기에 따라 치료 방법이 결정되는 것을 고려하여, 다른 유방암 치료의 영향을 통제하기 위해 다양한 통계적 방법(교란요인 보정, 층화 분석, 매

칭 변수)을 분석에 적용함으로써 임상 병리학적 특징의 영향을 줄이고자 하였다. 그러나 잠재적 교란 영향은 여전히 남아있을 수 있으며, 유방암 환자의 임상 병리학적 정보를 확인할 수 있는 대규모 코호트 자료를 활용하여 ET와 CVD 위험의 연관성을 평가하는 것이 필요할 것이다. 또한 ET 비치료군에 호르몬 수용체 음성 유방암 환자가 많이 포함되었을 경우, 좋지 않은 예후로 인해 CVD 발생이 관찰되기 전에 조기 사망했을 가능성이 있다. 본 연구에서는 민감도 분석으로 5년 이상 생존한 유방암 환자에서 ET와 심혈관계 대사질환 위험을 평가한 결과에서 비슷한 연관성이 확인하였으며, 오히려 더 강한 연관성을 확인하였다. 그러나 사망을 competing risk로 고려할 수 있는 분석 방법을 적용하여 결과의 과대 추정 여부를 검토해 볼 필요가 있다(76).

질병 발생 또는 사망 위험에 대한 약물의 효과를 평가하는 관찰 연구에서 생길 수 있는 대표적인 비뚤림(bias)으로는 1) 교란 요인의 영향으로 인한 건강한 사용자 편향(healthy user bias), 2) 연구 시작 전부터 약물을 사용하고 있는 대상(prevalent user)이 포함될 수 있는 선택 비뚤림(selection bias), 3) 치료군이 연구 입적일 이후 치료를 받을 때까지 생존해 있어야 하는 조기발견 기간의 오류(immortal time bias)가 있다(77). 제기 된 비뚤림 중, 1)은 관찰 연구에 내재되어 있는 교란 요인의 영향이지만, 2), 3)의 비뚤림을 함께 보정할 수 있는 방법으로 target trial emulation이 제안되었다(78). Clone-censor-weight 접근 방법은 연구 입적일부터 임의의 기간(grace period)을 설정하여 동일한 대상자를 복제하고(cloning), 각 대상자를 추적 관찰함으로써

(censoring) 2), 3)의 비뚤림을 함께 보정할 수 있다. 이후 censoring으로 인해 발생할 수 있는 입적일 이후 대상자 특징의 차이로 인한 선택 비뚤림을 분석에서 가중치(weighting)를 부여함으로써 다시 보정할 수 있는 방법이다. 본 연구에서는 연구 입적일 이전의 약물 처방 기록을 제외함으로써 신규 약물 사용자를 고려한 연구 디자인(new user design)을 설계하였고, immortal time bias의 영향을 줄이기 위해 시간의존 콕스 회귀 모델(time-dependent Cox regression model)을 활용하여 제기된 2), 3)의 비뚤림을 연구에 고려하였다. 또한 PSM 분석으로 1)의 대상자 특징의 차이(교란 요인)로 인한 비뚤림을 고려하기 위해 노력하였다. 그러나 여전히 여러 제한점이 남아있기 때문에 비뚤림을 보정할 수 있는 다양한 통계적인 방법을 고려하여 관찰 연구의 한계를 극복할 수 있는 연구가 필요할 것이다.

세 번째 연구에서는 진단 후 체중 변화를 정의하기 위해 진단 전/후의 다양한 시점을 고려하였다. NHIS에서 제공하는 일반 건강검진 2년 주기를 고려하여 유방암 진단 시 체중이 없는 경우 진단 일자와 가까운 2년, 4년 전의 체중 정보를 활용하였다. 또한 진단 후 체중 정보도 특정 시점이 아닌 일정 기간을 고려하여 평균 기간으로 정의하였기 때문에 정보 비뚤림(information bias)을 배제할 수 없다. 유방암 환자의 진단 후 체중 정보는 일반 건강검진 수검자에서만 확인이 가능하였다. 진단 후 일반 건강검진을 받은 환자들은 진단 시 나이가 40, 50대로 더 젊었으며, 건강한 생활습관을 가지고 있었으며, 유방암 예후가 좀 더 좋은 건강한 환자의 특징을 가지고 있었다. 따라서 대상자 선정에서의 선택 비뚤림

(selection bias)을 완전히 배제할 수는 없다. 또한 체중 변화의 원인을 정확히 알 수 없다는 한계점이 있다. 의도적인 변화인지 치료 등의 특정 원인으로 인한 변화인지 확인할 수 없었다. 체중 변화 기간을 체중 변화 정의에 함께 고려하였지만, 체중 조절의 이후 질병에 대한 중재 효과를 평가하기에 제한이 있을 수 있다.

공통적으로 유방암, CVD, T2D 등 질병은 NHIS 자료를 활용한 이전 연구의 정의를 참고하였지만, 오분류 바이어스(misclassification bias)를 완전히 배제할 수는 없다. 또한 MHT와 ET 연구에서 암 검진 문진 자료를 통해 자가 보고된 폐경 정보를 활용하고, 유방암 환자의 체중 정보는 일반 건강검진을 받은 대상자에서 확인하였기 때문에 선택 비뚤림(selection bias)을 배제할 수 없다.

3.5. 연구의 의의

본 연구는 에스트로겐의 심혈관계 보호 효과라는 가설적 접근을 기반으로 수행하였으며, MHT와 ET 약물에 대한 각각의 한계점을 파악하여 실제 임상 가이드라인의 부족한 부분을 보완할 수 있도록 다른 접근 방법을 적용하였다.

최근에는 MHT가 폐경 후 증상에 충분한 효과가 있기 때문에 적절한 대상자를 선별하여 치료할 것을 권고하지만, 대규모 WHI, HERS 등의 RCT 연구에서 보고되었던 부작용에 대한 우려로 인해 MHT에 대한 논쟁이 여전히 남아있다. 따라서 본 연구에서는 real-world data를 활용하여 폐경 후 여성이 실제 MHT 치료 가이드라인을 따랐을 때, 심혈관계

대사질환 예방 효과는 없지만 위험을 증가시키지 않는 것을 확인함으로써 현재 가이드라인의 중요성을 강조할 수 있었다. 실제 임상 환경에서 가이드라인에 따라 폐경 후 기간과 자세한 기저질환을 고려하여 환자들에게 정확한 정보를 제공할 수 있는 근거로써 기여할 수 있을 것이다. 또한 적절한 대상에서 알맞게 사용이 된다면 MHT로 인한 폐경 증상 완화는 폐경 후 여성의 삶의 질 개선 및 향상에 영향을 줄 수 있을 것이다.

유방암 ET와 심혈관계 대사질환 연구는 주로 60세 이상의 나이 든 유방암 환자의 결과였으며, ET 치료군 내에서 유방암 환자의 예후를 주요 결과로 평가한 연구들이 많았기 때문에 에스트로겐 가설을 평가하기에 제한이 있었다. 젊은 환자에서도 유방암 발생률이 높은 국내의 특징을 고려하여 다양한 연령대를 연구에 포함하였으며, 나이든 유방암 환자뿐만 아니라 젊은 유방암 환자에서도 심혈관계 대사질환의 모니터링 필요함을 강조하였다. 또한 유방암 생존자의 가이드라인을 통해 유방암 환자에서 심혈관계 대사질환 위험을 중재할 수 있는 생활습관 요인 효과에 대한 근거가 부족하다는 것을 확인하였고, 전체 유방암 환자에서 체중 조절이 필요한 고위험군을 선별하는 것의 중요성을 시사하였다.

본 연구에서는 각 주제에 맞는 맞춤형 자료의 연구 디자인을 설계하고, NHIS 자료와 같이 빅데이터이지만 청구 목적으로 수집된 자료를 활용할 때 발생할 수 있는 방법론적인 한계를 극복하기 위해 여러가지 노력을 수행하였다. 약물역학 연구(pharmacoepidemiological study)에서, 치료군과 비치료군을 비교할 때 생길 수 있는 immortal time bias를 교정하기 위해 시간의존 콕스 회귀 모델(time-dependent Cox regression model)을

활용하였으며, 이외에도 latency time bias 등의 time-related bias를 고려하였다. 또한 각 연구별로 다양한 민감도 분석 및 하위그룹분석을 수행함으로써 연구 결과의 강건성(robustness)을 높이는데 기여하고자 하였다.

4. 결 론

본 연구는 에스트로겐의 심혈관계 대사질환에 대한 역할을 평가하기 위해 폐경 후 호르몬 치료와 유방암 호르몬 치료에 의한 심혈관계 대사질환 위험을 각각 다른 인구 집단에서 평가하였다. 폐경 후 호르몬 치료에 대한 연구에서 에스트로겐에 의한 심혈관계 보호 효과는 확인하지 못하였지만, 가이드라인에 따라 국내 폐경 후 여성에서 적절하게 사용하였을 때 부작용으로써 심혈관계 대사질환 발생 위험이 증가하지 않는 것을 확인하였다. 이를 통해 현재 가이드라인의 중요성을 강조하여 실제 임상환경에서 환자에 특성에 따라 개별화된 접근의 필요성을 시사하였다. 유방암 호르몬 치료에 대한 연구에서 에스트로겐에 의한 심혈관계 대사질환 증가 위험을 확인하여 에스트로겐 가설을 일부 확인하였다. 다양한 연령을 포함하여 나이 든 환자뿐만 아니라 젊거나 폐경 전의 유방암 환자에서도 모니터링이 필요하다는 것을 제안하였다. 본 연구에서 체내 에스트로겐 수치에 반대 작용을 하는 두 약물의 심혈관계 대사질환 위험에 대한 역할을 통합하여 평가한 결과는 에스트로겐의 역할을 이해하는데 도움이 될 수 있을 것이다. 또한 전체 유방암 생존자에서 체중 조절의 심혈관계 질환 위험에 대한 중재 효과를 평가하여 60세 이상 또는 과체중/비만 환자에서 체중이 감소하지 않도록 영양 상태 유지 또는 근육량 증가가 필요하다는 것을 제안하였지만, 유방암 생존자에서 체중 조절의 중재 효과를 제안하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

참고 문헌

1. Vaz-Luis I, Partridge AH. Exogenous reproductive hormone use in breast cancer survivors and previvors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):249-61.
2. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*. 2012;135(1):54-70.
3. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2013;34(3):309-38.
4. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):33.
5. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Armeni E, Goulis DG. The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(10):608-22.
6. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199-215.
7. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 1998;19(4):314-35.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.
9. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al.

Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349(6):523-34.

10. Hamoda H, Moger S. Looking at HRT in perspective. *BMJ.* 2022;377:o1425.

11. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(3):247-53.

12. Awan A, Esfahani K. Endocrine therapy for breast cancer in the primary care setting. *Curr Oncol.* 2018;25(4):285-91.

13. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(8):e30-e66.

14. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ.* 2018;363:k3845.

15. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019;37(5):423-38.

16. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA.* 1995;273(3):199-208.

17. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease -- Nurses' health study 20-year follow-up. *Maturitas*. 2001;38(3):221-4.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
19. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roque i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):CD002229.
20. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257-71.
21. Faraoni D, Schaefer ST. Randomized controlled trials vs. observational studies: why not just live together? *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):102.
22. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(5):538-54.
23. Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30(7):350-61.
24. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and

Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):1-9.

25. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia.* 2004;47(7):1175-87.

26. Kim JE, Choi J, Park J, Lee JK, Shin A, Park SM, et al. Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas.* 2019;121:76-82.

27. Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, Choi J, Park J, Baek C, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2020;10(1):20631.

28. 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서(2019년 암등록통계). 보건복지부; 2021.

29. Kang SY, Kim YS, Kim Z, Kim HY, Kim HJ, Park S, et al. Breast Cancer Statistics in Korea in 2017: Data from a Breast Cancer Registry. *J Breast Cancer.* 2020;23(2):115-28.

30. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64.

31. Shin DW, Ahn E, Kim H, Park S, Kim YA, Yun YH. Non-cancer mortality among long-term survivors of adult cancer in Korea: national cancer registry study. *Cancer Causes Control.* 2010;21(6):919-29.

32. Chung IY, Lee J, Park S, Lee JW, Youn HJ, Hong JH, et al. Nationwide Analysis of Treatment Patterns for Korean Breast Cancer Survivors Using National Health Insurance Service Data. *J Korean Med Sci.* 2018;33(44):e276.
33. Cheung YM, Ramchand SK, Yeo B, Grossmann M. Cardiometabolic Effects of Endocrine Treatment of Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1283-301.
34. Matthews AA, Peacock Hinton S, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Lund JL, et al. Endocrine therapy use and cardiovascular risk in postmenopausal breast cancer survivors. *Heart.* 2021;107(16):1327-35.
35. Ye F, Wen J, Yang A, Wang Y, Li N, Yu P, et al. The Influence of Hormone Therapy on secondary diabetes mellitus in Breast Cancer: A Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(1):e48-e58.
36. Wang CY, Shih SR, Huang KC. Increasing risk of diabetes mellitus in postmenopausal women with newly diagnosed primary breast cancer. *J Diabetes Investig.* 2020;11(2):490-8.
37. Sun LM, Chen HJ, Liang JA, Li TC, Kao CH. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer. *Br J Cancer.* 2014;111(9):1836-42.
38. Lipscombe LL, Fischer HD, Yun L, Gruneir A, Austin P, Paszat L, et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer.* 2012;118(10):2615-22.
39. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2061-9.
40. Ren C, Li P, Chen HZ. Letter by Ren et al Regarding Article, "Aromatase

Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study". *Circulation*. 2020;142(11):e156-e7.

41. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, Thielen JM, Jatoi A, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas*. 2016;92:86-96.

42. Kubista E, Planellas Gomez JV, Dowsett M, Foidart JM, Pohlodek K, Serreyn R, et al. Effect of tibolone on breast cancer cell proliferation in postmenopausal ER+ patients: results from STEM trial. *Clin Cancer Res*. 2007;13(14):4185-90.

43. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res*. 2012;14(1):R13.

44. Poggio F, Del Mastro L, Bruzzone M, Ceppi M, Razeti MG, Fregatti P, et al. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;191(2):269-75.

45. Sousa MS, Peate M, Jarvis S, Hickey M, Friedlander M. A clinical guide to the management of genitourinary symptoms in breast cancer survivors on endocrine therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(4):269-85.

46. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):611-35.

47. Sheng JY, Sharma D, Jerome G, Santa-Maria CA. Obese Breast Cancer Patients and Survivors: Management Considerations. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(8):410-7.

48. Vo JB NT, Vance DE, Patrician PA, Meneses K. Cardiovascular disease risk among breast cancer survivors: an evolutionary concept analysis. . *Nursing: Research and Reviews*. 2017;2017:7:9-16.
49. Song SO, Jung CH, Song YD, Park CY, Kwon HS, Cha BS, et al. Background and data configuration process of a nationwide population-based study using the korean national health insurance system. *Diabetes Metab J*. 2014;38(5):395-403.
50. Kwon D-H, Shin J-H. Updated treatment guideline for hormone therapy in postmenopausal women. *jkma*. 2019;62(3):145-9.
51. Son JS, Choi S, Kim K, Kim SM, Choi D, Lee G, et al. Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events. *JAMA*. 2018;320(17):1783-92.
52. Seo S, Choi S, Kim K, Kim SM, Park SM. Association between urban green space and the risk of cardiovascular disease: A longitudinal study in seven Korean metropolitan areas. *Environ Int*. 2019;125:51-7.
53. Hong J, Lee JH, Yhim HY, Choi WI, Bang SM, Lee H, et al. Incidence of venous thromboembolism in Korea from 2009 to 2013. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191897.
54. Koo BK, Lee CH, Yang BR, Hwang SS, Choi NK. The incidence and prevalence of diabetes mellitus and related atherosclerotic complications in Korea: a National Health Insurance Database Study. *PLoS One*. 2014;9(10):e110650.
55. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.

56. Choi HG, Jung YJ, Lee SW. Increased risk of osteoporosis with hysterectomy: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):573 e1- e13.
57. Wolkewitz M, Allignol A, Harbarth S, de Angelis G, Schumacher M, Beyersmann J. Time-dependent study entries and exposures in cohort studies can easily be sources of different and avoidable types of bias. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(11):1171-80.
58. Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(3):241-9.
59. Suissa S, Dell'Aniello S. Time-related biases in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(9):1101-10.
60. Lee H, Cho SMJ, Park JH, Park S, Kim HC. 2017 ACC/AHA Blood Pressure Classification and Cardiovascular Disease in 15 Million Adults of Age 20-94 Years. *J Clin Med.* 2019;8(11).
61. Park SJ, Lee MG, Jo M, Kim G, Park S. Joint effect of depression and health behaviors or conditions on incident cardiovascular diseases: A Korean population-based cohort study. *J Affect Disord.* 2020;276:616-22.
62. Jung AY, Husing A, Behrens S, Krzykalla J, Obi N, Becher H, et al. Postdiagnosis weight change is associated with poorer survival in breast cancer survivors: A prospective population-based patient cohort study. *Int J Cancer.* 2021;148(1):18-27.
63. Nam GE, Park YG, Han K, Kim MK, Koh ES, Kim ES, et al. BMI, Weight Change, and Dementia Risk in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1217-24.
64. Park CY, Lim JY, Kim WH, Kim SY, Park HY. Evaluation of menopausal

hormone therapy use in Korea (2002-2013): A nationwide cohort study. *Maturitas*. 2021;146:57-62.

65. Brzozowska M, Lewinski A. Changes of androgens levels in menopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(4):151-4.

66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):382-92.

67. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-80.

68. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):523-30.

69. Consultation WHOE. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157-63.

70. Bell CL, Rantanen T, Chen R, Davis J, Petrovitch H, Ross GW, et al. Prestroke weight loss is associated with poststroke mortality among men in the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(3):472-9.

71. Stevens J, Erber E, Truesdale KP, Wang CH, Cai J. Long- and short-term weight change and incident coronary heart disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2013;178(2):239-48.

72. Kisanuki K, Muraki I, Yamagishi K, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, et al. Weight change during middle age and risk of stroke and coronary heart disease:

The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Atherosclerosis*. 2021;322:67-73.

73. Cho JH, Rhee EJ, Park SE, Kwon H, Jung JH, Han KD, et al. Maintenance of body weight is an important determinant for the risk of ischemic stroke: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210153.

74. Quinones-Ossa GA, Lobo C, Garcia-Ballestas E, Florez WA, Moscote-Salazar LR, Agrawal A. Obesity and Stroke: Does the Paradox Apply for Stroke? *Neurointervention*. 2021;16(1):9-19.

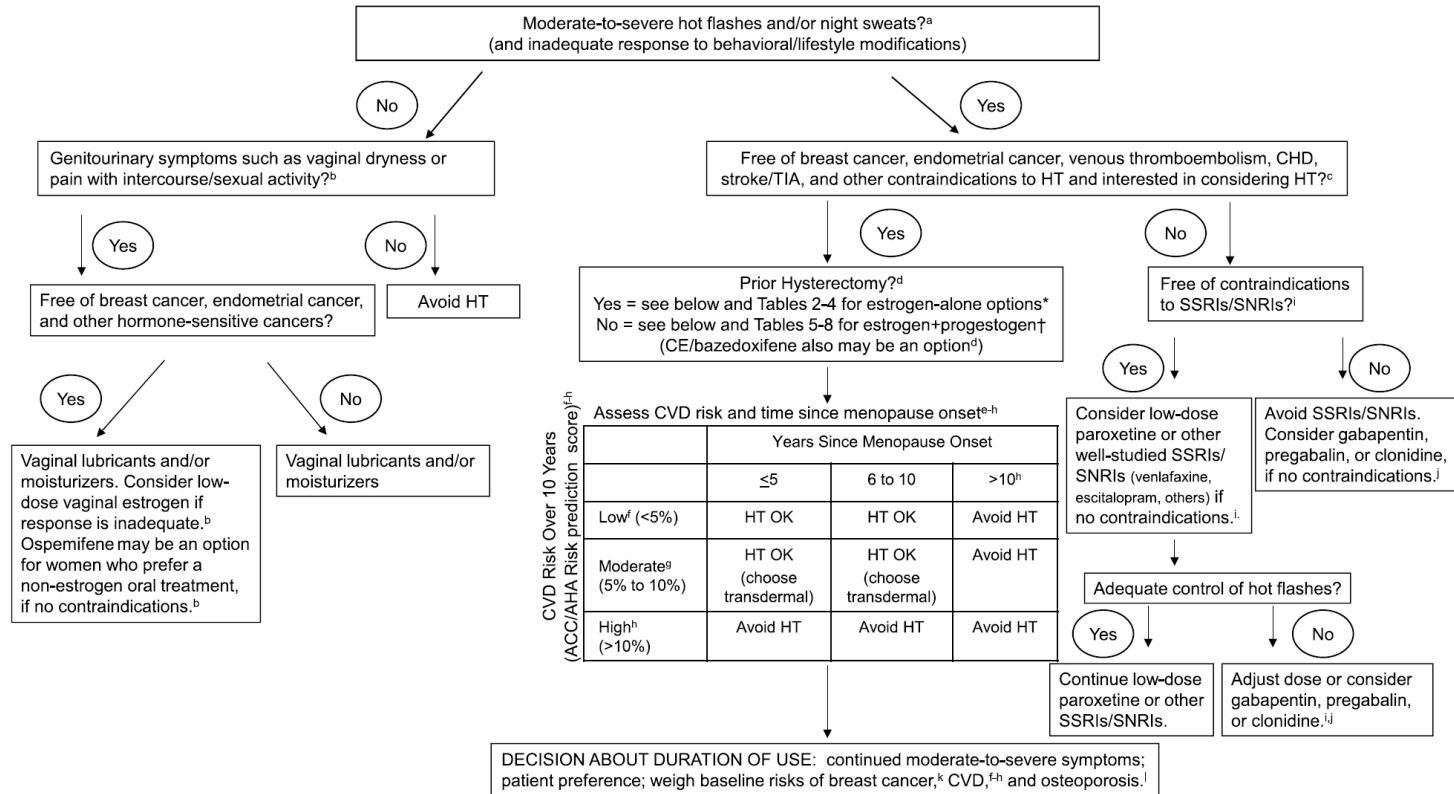
75. Otoni RGdNaKM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology* 2020.

76. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016;133(6):601-9.

77. Emilsson L, Garcia-Albeniz X, Logan RW, Caniglia EC, Kalager M, Hernan MA. Examining Bias in Studies of Statin Treatment and Survival in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(1):63-70.

78. Zhao SS, Lyu H, Yoshida K. Versatility of the clone-censor-weight approach: response to "trial emulation in the presence of immortal-time bias". *Int J Epidemiol*. 2021;50(2):694-5.

부 록



Appendix 1. Current algorithm for menopausal hormone therapy decision making (adopted from Manson et al., Menopause. 2015)

Appendix 2. Search terms in PubMed and EMBASE

1) PubMed (2000/01/01-2019/12/31)

- RCTs

: (“Cardiovascular diseases”[Mesh] OR “Cerebrovascular Disorders”[Mesh] OR (“cardiovascular”[TI] OR “coronary”[TI] OR “stroke”[TI] OR “myocardial”[TI] OR “myocardial infarction”[TI] OR “all-cause death”[TI] OR “cardiovascular death”[TI] OR “death”[TI] OR “mortality”[TI] OR “coronary heart disease”[TI] OR “coronary artery disease”[TI] OR “ischemic heart disease”[TI] OR “ischaemic heart disease”[TI] OR “heart attack”[TI] OR “Angina”[TI] OR “embol”[TI] OR “thrombo”[TI] OR “hypertension”[TI] OR “arteriosclerosis”[TI] OR “hyperlipidemias”[TI] OR “cholesterol”[TI] OR “blood coagulation factors” OR “lipid”[TI] OR “fibrin”[TI])) AND (“Hormone replacement therapy”[Mesh] OR “hormone therapy” OR “menopausal hormone therapy”[TI] OR “postmenopause”[Mesh] OR (“HRT”[TI] OR “ERT”[TI] OR “ORT”[TI] OR “Progestins”[TI] OR “medroxyprogesterone acetate” OR “dydrogesterone” OR “norethisterone” OR “norethindrone” OR “oestrogen”[TI] OR “estrogen”[TI] OR “CEE”[TI] OR “premarin”[TI] OR “estriol”[TI] OR “oestradiol”[TI])) AND (“trial”[TI] OR “randomized controlled trial” OR “clinical trials”) NOT “animals” NOT “cohort” NOT “case-control study”

- Observational studies

: (“Cardiovascular diseases”[Mesh] OR “Cerebrovascular Disorders”[Mesh] OR (“cardiovascular”[TI] OR “coronary”[TI] OR “stroke”[TI] OR “myocardial”[TI] OR “myocardial infarction”[TI] OR “all-cause death”[TI] OR “cardiovascular death”[TI] OR “death”[TI] OR “mortality”[TI] OR “coronary heart disease”[TI] OR “coronary artery disease”[TI] OR “ischemic heart disease”[TI] OR “ischaemic heart disease”[TI] OR “heart attack”[TI] OR “Angina”[TI] OR “embol”[TI] OR “thrombo”[TI] OR “hypertension”[TI] OR “arteriosclerosis”[TI] OR “hyperlipidemias”[TI] OR “cholesterol”[TI] OR “blood coagulation factors” OR “lipid”[TI] OR “fibrin”[TI])) AND (“Hormone replacement therapy”[Mesh] OR “hormone therapy” OR “Menopausal hormone therapy”[TI] OR “postmenopause”[Mesh] OR (“HRT”[TI] OR “ERT”[TI] OR “ORT”[TI] OR “Progestins”[TI] OR “medroxyprogesterone acetate” OR “dydrogesterone” OR “norethisterone” OR “norethindrone” OR “oestrogen”[TI] OR “estrogen”[TI] OR “CEE”[TI] OR “premarin”[TI] OR “estriol”[TI] OR “oestradiol”[TI])) AND (“cohort” OR “case-control study”) NOT “animals”

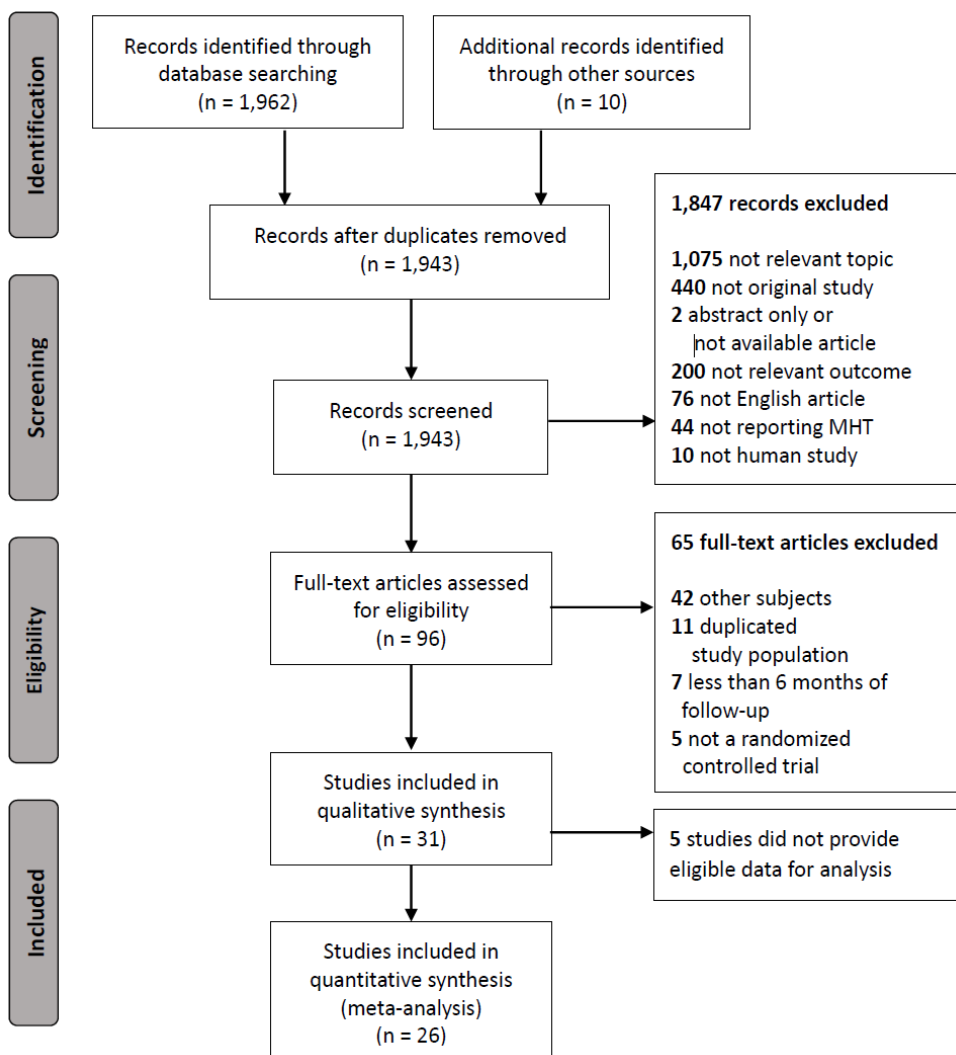
2) *EMBASE (2000/01/01-2019/12/31)*

- RCTs

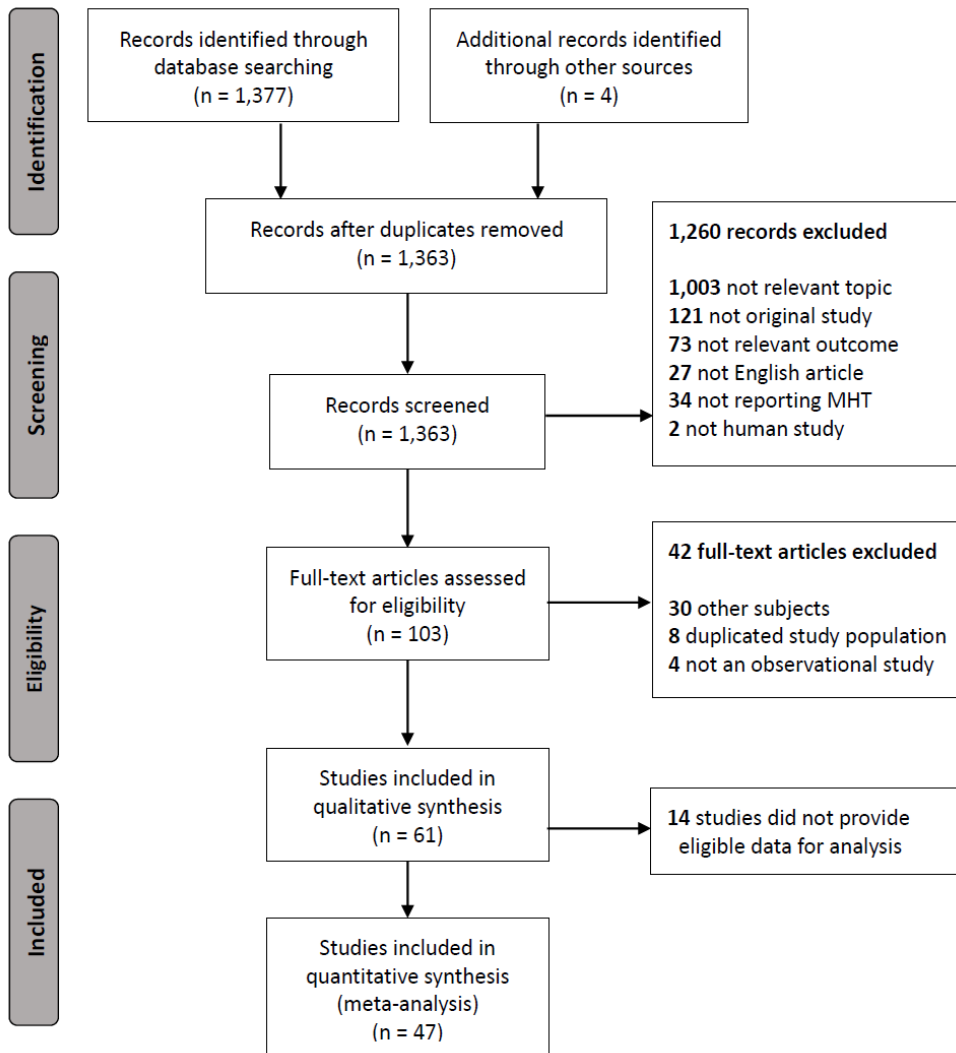
: ('Cardiovascular diseases' OR 'Cerebrovascular Disorders' OR ('cardiovascular' OR 'Coronary' OR 'Stroke' OR 'myocardial' OR 'myocardial infarction' OR 'all-cause death' OR 'cardiovascular death' OR 'death' OR 'mortality' OR 'coronary heart disease' OR 'coronary artery disease' OR 'ischemic heart disease' OR 'ischaemic heart disease' OR 'heart attack' OR 'Angina' OR 'embol' OR 'thrombo' OR 'hypertension' OR 'arteriosclerosis' OR 'hyperlipidemias' OR 'cholesterol' OR 'blood coagulation factors' OR 'lipid' OR 'fibrin')) AND ('Hormone replacement therapy' OR 'hormone therapy' OR 'menopausal hormone therapy' OR 'postmenopause' OR ('HRT' OR 'ERT' OR 'ORT' OR 'Progestins' OR 'medroxyprogesterone acetate' OR 'dydrogesterone' OR 'norethisterone' OR 'norethindrone' OR 'oestrogen' OR 'estrogen' OR 'CEE' OR 'premarin' OR 'estriol' OR 'oestradiol')) AND ('trial' OR 'randomized controlled trial' OR 'clinical trials') NOT 'animals' NOT 'cohort' NOT 'case-control study'

- Observational studies

: ('Cardiovascular diseases' OR 'Cerebrovascular Disorders' OR ('cardiovascular' OR 'Coronary' OR 'Stroke' OR 'myocardial' OR 'myocardial infarction' OR 'all-cause death' OR 'cardiovascular death' OR 'death' OR 'mortality' OR 'coronary heart disease' OR 'coronary artery disease' OR 'ischemic heart disease' OR 'ischaemic heart disease' OR 'heart attack' OR 'Angina' OR 'embol' OR 'thrombo' OR 'hypertension' OR 'arteriosclerosis' OR 'hyperlipidemias' OR 'cholesterol' OR 'blood coagulation factors' OR 'lipid' OR 'fibrin')) AND ('Hormone replacement therapy' OR 'hormone therapy' OR 'menopausal hormone therapy' OR 'postmenopause' OR ('HRT' OR 'ERT' OR 'ORT' OR 'Progestins' OR 'medroxyprogesterone acetate' OR 'dydrogesterone' OR 'norethisterone' OR 'norethindrone' OR 'oestrogen' OR 'estrogen' OR 'CEE' OR 'premarin' OR 'estriol' OR 'oestradiol')) AND ('cohort' OR 'case-control study') NOT 'animals'



Appendix 3. PRISMA flow diagram for study selection for the randomized controlled trials



Appendix 4. PRISMA flow diagram for study selection for the observational studies

Appendix 5. Summary of randomized controlled trials include in the meta-analysis

First author, year	Trial name	Participants (exposure/non-exposure)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Regimen types	Treatment duration	Outcomes (no. of events in exposure/non-exposure)	Adjustment
Schierbeck et al. 2012	DOPS	1,006 (502/504)	Denmark	49.7 (45-58)	15.8	Combined EP: 2 mg 17 β -estradiol + 1 mg norethisterone acetate, Estrogen: 1mg or 2 mg 17 β -estradiol	10.1	All-cause death (27/40), CVD death (6/23), VTE (4/5), PE (1/3), stroke (19/21), MI (5/11)	Age
Ouyang et al. 2006	EAGAR	83 (40/43) Underlying disease: coronary artery	USA	64 (>55+)	2.75	Combined EP: 1 mg 17 β -estradiol + 2.5 mg medroxyprogesterone Estrogen: 1 mg 17 β -estradiol	2.75	CVD death (2/4), MI (2/2), angina (12/10), revascularization (8/1)	NA
Hodis et al. 2016	ELITE	643 (137/134 in early, 186/186 in late)	USA	early: 53.4, late: 63.6	7.5	Combined EP: 1 mg 17 β -estradiol + 45 mg micronized progesterone (as a 4% vaginal gel) Estrogen: 1mg 17 β -estradiol	7.5	All-cause death(1/1), VTE (3/2), PE (2/0), MI (1/3), angina (2/0)	NA
Tierney et al. 2009	EMS	142 (70/72) Underlying disease: pre-existing diseases	Canada	75 (61-87)	2	Combined EP: 1 mg 17 β -estradiol micronized + 0.35 mg norethindrone	2	All-cause death (2/2), VTE (1/0), stroke (5/4), MI (0/1)	NA
Hodis et al. 2001	EPAT	222 (111/111)	USA	62 (>44+)	2	Estrogen: 1 mg 17 β -estradiol micronized	2	MI (1/1), revascularization (1/2)	NA

First author, year	Trial name	Participants (exposure/non-exposure)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Regimen types	Treatment duration	Outcomes (no. of events in exposure/non-exposure)	Adjustment
Veerus et al. 2006	EPHT	4,170 (898/880)	Estonia	58.8	3.43	Combined EP: 0.625 mg conjugated equine estrogen +2.5 mg (or 5 mg) medroxyprogesterone acetate	3.43	All-cause death (3/4), stroke (6/4), MI (3/2), CHD (171/159)	Age, oral contraceptive use and stratified by blinding
Herrington et al. 2000	ERA	309 (204/105) Underlying disease: coronary diseases	USA	65.8 (41-79)	3.2	Combined EP: 0.625 mg conjugated equine estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate Estrogen: 0.625 mg conjugated equine estrogen	3.2	All-cause death (11/6), CVD death (6/3), VTE (7/1), stroke (11/6), MI (12/7), CHD (57/34), angina (33/22), revascularization (38/24)	NA
The ESPRIT team, 2002	ESPRIT	1,017 (513/504) Underlying disease: MI	UK	62.6 (50-69)	2	Estrogen: 2 mg estradiol valerate	2	CVD death (21/30), VTE (5/4), PE (3/3), stroke (10/6)	Age, reported history of diabetes, high blood pressure, hysterectomy, BMI, and smoking habit
Cherry et al. 2014	ESPRIT	1,017 (513/504) Underlying disease: MI	UK	62.6 (50-69)	14.1	Estrogen: 2 mg estradiol valerate	2	All-cause death (214/204)	Age
Greenspan et al. 2005	Greenspan	373 (187/186)	USA	71.2 (65-90)	3	Combined EP: 0.625 mg conjugated equine estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone Estrogen: 0.625 mg conjugated equine estrogen	3	All-cause death (1/2), VTE (2/1), MI (1/3)	NA

First author, year	Trial name	Participants (exposure/non-exposure)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Regimen types	Treatment duration	Outcomes (no. of events in exposure/non-exposure)	Adjustment
Grady et al. 2002	HERS I, II	2763 (1380/1383) Underlying disease: CHD	USA	67	6.8	Combined EP: 0.625 mg conjugated estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate	6.8	MI (183/196), CHD (290/293), angina (137/157), revascularization (255/253)	NA
Hulley et al. 2002	HERS I, II	2763 (1380/1383) Underlying disease: CHD	USA	67	6.8	Combined EP: 0.625 mg conjugated estrogen, 2.5 mg medroxyprogesterone acetate	6.8	All-cause death (261/239), CVD death (159/144), VTE (54/25), PE (17/6)	NA
Gleason et al. 2015	KEEPS	727 (452/275)	USA	52.6 (>65+)	4	Combined EP: 0.45 mg CEE + 200 mg micronized progesterone, 0.05 mg estradiol (transdermal) + 200 mg micronized progesterone	4	VTE (1/1), stroke (1/0)	NA
Clarke et al. 2002	PHASE	255 (134/121) Underlying disease: CHD	UK	66.3	2.56	Combined EP: 3 mg 17 β -estradiol + 4 mg norethisterone (transdermal) Estrogen: 2.5 mg transdermal 17 β -estradiol (transdermal)	2.56	All-cause death (8/3), CVD death (6/1), MI (1/4), angina (46/32)	NA
Gallagher et al. 2001	STOP IT	489 (121/123)	USA	71 (65-77)	3	Combined EP: 0.625 mg conjugated equine estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate Estrogen: 0.625 mg	3	All-cause death (1/1), VTE (2/1), stroke (4/3), MI (8/3)	NA

First author, year	Trial name	Participants (exposure/non-exposure)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Regimen types	Treatment duration	Outcomes (no. of events in exposure/non-exposure)	Adjustment
						conjugated equine estrogen			
Waters et al. 2002	WAVE	423 (210/213) Underlying disease: coronary stenosis	USA, Canada	65	3	Combined EP: 0.625 mg conjugated equine estrogen +2.5 mg medroxyprogesterone acetate Estrogen: 0.625 mg conjugated equine estrogen	3	All-cause death (14/8), CVD death (8/6), VTE (4/4), stroke (9/4), MI (4/4), revascularization (34/44)	NA
Hodis et al. 2003	WELL-HART	226 (150/76) Underlying disease: coronary artery disease	USA	63.5 (48-75)	3.3	Combined EP: 1 mg 17 β -estradiol + 5 mg medroxyprogesterone acetate Estrogen: 1 mg 17 β -estradiol	3.3	All-cause death (5/8)	NA
Viscoli et al. 2001	WEST	664 (337/327) Underlying disease: stroke or TIA	USA	71 (46-91)	2.8	Estrogen: 1 mg 17 β -estradiol	2.8	All-cause death (99/93), CVD death (11/13), VTE (3/4), PE (2/2), stroke (63/56), MI (14/12)	Adjusted relative risk
Manson et al. 2003	WHI I	16608 (8506/8102) Underlying disease: pre-existing diseases	USA	63.3 (50-79)	5.2 (median)	Combined EP: 0.625 mg conjugated equine estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate	5.2	Angina (172/195), revascularization (214/205)	Adjusted hazard ratio

First author, year	Trial name	Participants (exposure/non-exposure)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Regimen types	Treatment duration	Outcomes (no. of events in exposure/non-exposure)	Adjustment
Rossouw et al. 2002	WHI I	16608 (8506/8102) Underlying disease: pre-existing diseases	USA	63.2 (50-79)	5.2 (median)	Combined EP: 0.625 mg conjugated estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate	5.2	VTE (144/66)	Adjusted hazard ratio
Anderson et al. 2004	WHI II	10739 (5310/5429) Underlying disease: pre-existing diseases	USA	63.6 (50-79)	6.8 (median)	Estrogen: 0.625 mg conjugated equine estrogen	6.8	VTE (101/78)	Adjusted hazard ratio
Hsia et al. 2006	WHI II	10739 (5310/5429) Underlying disease: pre-existing diseases	USA	63.6 (50-79)	6.8 (median)	Estrogen: 0.625 mg conjugated equine estrogen	6.8	Angina (163/171), revascularization (253/276)	NA
Manson et al. 2013	WHI I, II	27347 (combined EP: 5310/5429, Estrogen: 8506/8102) Underlying disease: pre-	USA	63 (50-79)	13 (median)	Combined EP: 0.625 mg conjugated estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate Estrogen: 0.625 mg conjugated equine estrogen	combined EP: 5.6 , Estrogen: 7.2	Stroke (376/311, 278/253), PE (172/128,107/96), MI (389/324, 285/288), CHD (487/430, 363/393)	NA

First author, year	Trial name	Participants (exposure/non-exposure)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Regimen types	Treatment duration	Outcomes (no. of events in exposure/non-exposure)	Adjustment
		existing diseases							
Manson et al. 2017	WHI I, II	27347 (combined EP: 5310/5429, Estrogen: 8506/8102)	USA	50-79	18 (median)	Combined EP: 0.625 mg conjugated estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate Estrogen: 0.625 mg conjugated equine estrogen	combined EP: 5.6, Estrogen: 7.2	All-cause death (2244/2110, 1505/1630), CVD death (688/644, 547/577)	NA
		Underlying disease: pre-existing diseases							
Collins et al. 2006	WHISP	100 (49/51)	UK	69 (>55+)	0.7 (median)	Combined EP: 1 mg 17 β -estradiol + 0.5 mg norethisterone acetate	0.7	All-cause death (1/2), CVD death (1/2), VTE (1/1), stroke (0/1), MI (3/6)	NA
		Underlying disease: acute coronary syndrome							
Vickers et al. 2007	WISDOM	5,692 (2196/2189)	UK, New Zealand, Australia	62.8 (50-69)	1.06	Combined EP: 0.625 mg conjugated equine estrogen + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate	1.06	All-cause death (8/5), VTE (23/3), PE (10/2), MI (4/0), angina (3/0)	NA

CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; DOPS, Danish Osteoporosis Prevention Study; EAGAR, Estrogen And Graft Atherosclerosis Research; ELITE, Early versus Late Intervention Trial with Estradiol; EMS, Estrogen Memory Study; EPAT, Estrogen in Prevention Atherosclerosis Trial; EPHT, Estonian Postmenopausal Hormone Therapy; ERA, Estrogen Replacement and Atherosclerosis; ESPRIT, Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial; HERS, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study; KEEPS, Kronos Early Estrogen Prevention Study; MI, myocardial infarction; NA, not applicable; PE, pulmonary embolism; PHASE, Papworth HRT

Atherosclerosis; VTE, venous thromboembolism; WAVE, Women's Angiographic Vitamin and Estrogen; WELL-HART, Women's Estrogen Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis; WEST, Women's Estrogen for Stroke Trial; WHI, Women's Health Initiative; WHISP, Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Study; WISDOM, Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause.

Appendix 6. Summary of cohort studies included in the meta-analysis

First author, year	Study name	Participants (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Apostolakis et al. 2014	AFFIRM	1,594 (376/1,218) (23.6%) Underlying disease: atrial fibrillation	UK	71 (65-74)	3.5 median	Ever (HR)	All-cause death (41/270), stroke (13/67)	Age, prior stroke, hypertension, diabetes mellitus, heart failure, prior MI, peripheral arterial disease, warfarin treatment on recruitment, and treatment arm
Chen et al. 2017	ALSWH	13,715 (2,582/11,099) (18.8%)	Australia	ever: 50, never: 49.6 (47-52)	1998-2013	Ever (HR)	CVD death (12/117)	Age, education, and self-rated health
Wilson et al. 2019	ALSWH	13,529 (3,664/9,865) (27.1%)	Australia	NR (45-50)	21.5 median	Ever (N*)	All-cause death (290/611)	NA
Alexander et al. 2001	CARS	1,857 (413/1,333) (28%) Underlying disease: MI	USA, Canada	ever: 59, never: 67 (>50+)	1.25 median	Ever (RR)	All-cause death (2/6), angina (24/20)	All-cause death: Age, previous angina, congestive heart failure, current smoker, ejection fraction, hypertension, prior MI, peripheral vascular disease, prior stroke or TIA, race, weight, randomized treatment and HRT (prior/current, new, or never)

First author, year	Study name	Participants (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
								Angina: Age, history of angina, atrial fibrillation, systolic BP, prior percutaneous transluminal coronary angioplasty, and HRT use
Stram et al. 2011	CTS	71,237 (49,338/17,874)	USA	63 (36-94)	1995-2004	Ever (HR*), Past/current (HR), Estrogen/combined EP (N), Duration (N), Timing of initiation (N)	All-cause death (4,670/3,268)	Age, status of hormone therapy and their interaction, stratified by race, BMI, smoking, total pack-years, alcohol consumption, physical activity, dietary intake, other hormone, and prior history of heart attack, stroke, cancer and diabetes
Lokkegaard et al. 2008	DaHoRS	698,098 (26%)	Denmark	NR (51-69)	1995-2001	Ever (RR*), Past/current (RR), Estrogen (RR)/combined EP (RR [†]), Oral/non-oral (RR [†]),	MI (1,080/3,742)	Age, calendar year, education, employment status, habitation and medication for hypertension, heart conditions, hyperlipidemia, or diabetes
Lokkegaard et al. 2017	DaHoRS	980,003 (36%)	Denmark	NR (51-79)	7.9	Ever (RR*), Past/current (RR),	Stroke (6,240/12,788)	Age, calendar year, education, medication

First author, year	Study name	Participants (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
						Estrogen (RR [†])/combined EP (RR [†]), Oral/non-oral (RR [†]), Duration (RR [†])		for diabetes, arrhythmia, hypertension, diuretics, hyperlipidemia, and anticoagulation, and bilateral oophorectomy
Holm et al. 2019	Diet, Cancer and Health	29,243 (13,303/15,904) (45.5%)	Denmark	56 median (50-64)	17.6 median	Ever (HR [*]), Past/current (HR), Oral/non-oral (HR), Estrogen (HR)/combined EP (HR [†])	All-cause death (1,966/2,132), CVD death (315/356)	Age, alcohol, smoking, BMI, physical activity and level of education
Lokkegaard et al. 2003 (a)	DNS	13,122 (5,547/7,575) (42.3%)	Denmark	NR (>45+)	1993-1998	Ever (HR), Past/current (HR), Estrogen/combined EP (HR)	Stroke (58/86)	smoking history, alcohol consumption, BMI, physical activity, hypertension, angina, diabetes mellitus, and metabolic disease
Lokkegaard et al. 2003 (b)	DNS	13,084 (5,508/7,558) (42%)	Denmark	NR (>45+)	1993-1998	Ever (HR), Past/current (HR), Estrogen/combined EP (HR)	All-cause death (347/624), CHD (153/198), MI (40/68)	Age, familial predisposition, smoking, alcohol consumption, BMI, physical activity, hypertension, angina, diabetes, thyroid disease and self-reported health
Canonico et al. 2010	E3N	80,308 (NA)	France	54 (45-70)	10.1	Ever (HR [*]), Past (HR)/current (HR [†]), Oral/non-oral (HR)	VTE (321/181)	Age, BMI, parity, education and time-period

First author, year	Study name	Participants (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Newton et al. 2003	GHC	770 (419/351) Underlying disease: diabetes	USA	68.9 (45-80)	6.8 median	Ever (RR*), Past (RR)/current (RR [†]), Estrogen/combined EP (RR)	CHD (321/306)	Age, duration of diabetes, insulin use, history of MI, angina, congestive heart failure, stroke, peripheral vascular disease, lower extremity amputation, lower extremity ulcer, revascularization, and current smoking
Tannen et al. 2007	GPRD	18,462 (6,890/11,572)	UK	60.5 (55-79)	5.5	Ever (HR), Estrogen (HR)	All-cause death (NR), PE (NR)	Age, BP, BMI, smoking, previous MI or stroke and evidence for angina or other ischaemic cerebrovascular disease, heart failure or diabetes mellitus
Weiner et al. 2008	GPRD	50,756 (20,654/30,102)	UK	50-79	5	Ever (HR**), Combined EP (HR*)	All-cause death (548/1,807), PE (97/156)	Age, BP, BMI, smoking, previous MI or stroke and evidence for angina or other ischaemic cerebrovascular disease, heart failure or diabetes mellitus

First author, year	Study name	Participants (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Ferrara et al. 2003	KPMCP	24,420 (4,614/19,806) (19%) Underlying disease: diabetes	USA	64.9 (>50+)	3.04	Ever (RH), Estrogen/combined EP (RH)	MI (180/674)	Age, ethnicity, education, obesity, diabetes duration, hypoglycemic therapy, glycosylated hemoglobin, hypertension, lipid-lowering medications, smoking, alcohol and exercise
Ohira et al. 2010	LITE	8,236 (NA)	USA	NR (>45+)	11.8	Ever (RR*), Past/current (RR), Oral (RR*)	VTE (66/120)	Age, race, BMI, diabetes mellitus, and factor VIII
Mares et al. 2008	MISSION	4,949 (2,693/2,256)	France	ever: 60.6, never: 64.2 (NR)	1	Ever (RR)	CHD (3/3)	NA
Sweetlands et al. 2012	MWS	1,058,259 (581,548/476,711) (55%)	UK	56.7 (50-64)	3.1	Ever (RR*), Past/current (RR), Estrogen/combined EP (RR), Oral (RR [†])/non-oral (RR), Duration (RR [†])	VTE (1,235/965), PE (NR)	Age, region of residence, socioeconomic quintile and BMI, acute MI, heart failure, inflammatory bowel disease, respiratory failure, stroke, varicose vein

First author, year	Study name	Participants (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Su et al. 2012	NHI	16,045 (combined EP: 4,712/8,070, E only: 1,208/2,055)	Taiwan	NR (50-79)	9.2 median	Ever (HR**), Estrogen/combined EP (HR)	All-cause death (234/639), CVD death (12/20), PE (12/18), stroke (265/628), MI (41/89)	Age, statin use, aspirin use, hypercholesterolemia, diabetes medication use, and hypertension
Chen et al. 2015	NHI	1,712 (428/1,284, 1:3 matched cohort) Underlying disease: diabetes	Taiwan	59 median (>55+)	5 (exposure duration 6.5 months)	Ever (HR), Estrogen (HR), Oral (HR)	Stroke (4/39)	Age, comorbidities (hypertension, hyperlipidemia, chronic kidney disease, coronary artery disease, and heart failure), and medications (aspirin or clopidogrel)
Lee et al. 2015	NHI	358,702 (179,351/179,351 matched cohort)	Taiwan	ever: 60.7, never: 59.5 (>50+)	2	Ever (HR), Oral (HR)	VTE (NR)	medications and comorbidities
Huang et al. 2018	NHI	28,860 (3,249/25,611) (11.3%)	Taiwan	52.2 (45-100)	3	Ever (HR), Duration (HR)	CHD (1,974/1,429)	Age, sex, monthly income, charlson comorbidity scores, comorbidity, and long-term medications
Grodstein et al. 2000	NHS	70,533 (NA)	USA	NR (<50-75)	1976-1996	Ever (RR*), Past/current (RR), Estrogen/combined EP (RR), Oral (RR†), Duration (RR†)	Stroke (455/312), CHD (596/662)	Age, BMI, history of diabetes, hypertension, high cholesterol level, age at menopause, cigarette smoking, and

First author, year	Study name	Participants (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Bhupathiraju et al. 2018	NHS	53,797 (896/52,901) (1.7%)	USA	Ever: 54.8 Never: 54.8	18	Ever (HR), Estrogen (HR), Non-oral (vaginal, HR), Duration (HR)	Stroke (22/1,188) MI (20/1,339) VTE (11/524)	parental history of premature heart disease Age, calendar time, race, smoking status, alcohol intake, physical activity, BMI, age at menopause, hysterectomy, bilateral oophorectomy, history of past systemic hormone therapy use, parental history of cancer, history of blood pressure, hypercholesterolemia, history of diabetes, and parental history of early MI
Shlipak et al. 2001	NRMI-3	114,724 (7,353/107,371) (6.4%)	USA	ever: 77, never: 71 (>55+)	1998-2000	Ever (N)	All-cause death (7/16), Stroke (2/2)	NA
		Underlying disease: MI						
Pentti et al. 2006	OSTRPE	11,667 (6,157/5,519) (52.7%)	Finland	57.3 (52-62)	6.7	Ever (HR**), Duration (HR)	All-cause death (158/203), CVD death (21/37)	Age, BMI, parity, no. of chronic health disorders, hysterectomy and bilateral oophorectomy

First author, year	Study name	Participants (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Alexandersen et al. 2006	PERF	1,280 (553/727) (43%)	Denmark	55 (44-75)	9.8	Ever (HR)	All-cause death (51/123), CVD death (14/47)	Age, BMI, and smoking habits
Ryan et al. 2012	Three-City Study (3C)	5,135 (1,559/3,576) (30.4%)	France	Current: 70.3 Past: 73.2 Never: 75.2 (>65+)	5.2 median	Ever (HR*), Past/current (HR), Estrogen (HR)/combined EP (HR [†]), Oral/non-oral (HR), Timing of initiation (HR)	All-cause death (68/284)	Age, education, recruitment centre, living situation, comorbidity, depressive symptoms and cognitive impairment
Crandall et al. 2018	WHI-OS	45,663 (4,100/41,563) (9%)	USA	ever: 65.5, never: 64.8 (50-79)	7.2 median	Ever (HR), Estrogen (HR), Non-oral (vaginal, HR)	All-cause death (59/2,592), VTE (12/600), stroke (20/902), CHD (20/1,311)	Age, education, past estrogen use, history of diseases (cancer, CVD, DVT/PE, hysterectomy status, race, BMI, diagnosis of diabetes, physical activity, hypertension, gail breast cancer risk score, fracture, smoking, income, and alcohol use
Graff-Iversen et al. 2004	NR	14,324 (702/13,622) (4.9%)	Norway	ever: 48.8, never: 51.2 (35-62)	14	Ever (RR), Combined EP (RR)	All-cause death (41/1,141), CVD death (7/324)	Age, self-reported CVD, diabetes and antihypertensive medication

*The estimate as ever users were calculated by combining the estimates as past and current users (reference: 31-34, 37-38, 42, 44, 49, and 54).; **The estimate as ever users were calculated by combining the various estimates (i.e., hysterectomy status (reference: 29), age of <55/>55 (reference: 40), estrogen/combined EP (reference: 45), and duration of

<5/>5 years (reference: 52), respectively); †The estimates in the subgroup analyses were calculated by combining the estimates of each study (not shown).

Data for extraction: HR, hazard ratio; RR, relative risk; N, number; RH: relative hazard.

AFFIRM, Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management; ALSWH, Australian Longitudinal Study on Women's Health; BMI, body mass index; CARS, The Coumadin Aspirin Reinfarction Study; CHD, coronary heart disease; CTS, The California Teachers Cohort; CVD, cardiovascular disease; DaHoRS, The Danish Sex Hormone Register Study; DNS, The Danish Nurses Study; E3N, Etude Epidemiologique de femmes de l'Education Nationale; GHC, The Group Health Cooperative; GPRD, General Practice Research Database; KPMCP, Kaiser Permanente Medical Care Program; LITE, The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology; MI, myocardial infarction; MWS, Million Women Study; NA, not applicable; NHI, National Health Insurance; NHS, Nurses' Health Study; NR, not reported; NRMI-3, National Registry of Myocardial Infarction-3; OSTPRE, Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention; PE, pulmonary embolism; PERF, Prospective Epidemiological Risk Factors; VTE, venous thromboembolism; WHI-OS, The Women's Health Initiative Observational Study.

Appendix 7. Summary of nested case-control studies included in the meta-analysis

First author, year	Study name	No. of case/control (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Canonico et al. 2016	French NHI	Case: 3,144 /control: 12,158 (1,021/14,281) (6.7%)	France	case: 56.7, control: 56.6 (51-62)	2009-2011	Ever (OR*), Oral/transdermal (OR)	Stroke (194/2,950)	Age, antidiabetic medication, antihypertensive medication, anti-dyslipidemia medication, and long-term chronic disease
Renoux et al. 2008	GPRD	Case: 15,710/ control: 59,958 (3,187/70,330) (4.5%)	UK	70.3 (50-79)	6.7	Ever (OR*) Estrogen/combined (OR)	Stroke (721/14,496)	Age, ponderal status, smoking status, alcohol abuse, diabetes, hyperlipidemia, hypertension, atrial fibrillation, cardiovascular disease, transient ischemic attack and aspirin or other NSAID use and history of hysterectomy or oophorectomy
Renoux et al. 2010 (a)	GPRD	Case: 15,710/ control: 59,958 (3,187/70,330) (4.5%)	UK	70.3 (50-79)	6.7	Oral/transdermal (RR)	Stroke (721/14,496)	Age, BMI, smoking status, alcohol misuse, diabetes, hyperlipidaemia, hypertension, atrial fibrillation, cardiovascular disease, transient ischaemic attack, aspirin or other NSAID use, and history of hysterectomy or oophorectomy
Renoux et al. 2010 (b)	GPRD	Case: 23,505/ control: 231,562 (33,233/221,834) (13%)	UK	Case: 65.9, Control: 65.8 (50-79)	NR	Ever (RR*), Past/current (RR), Estrogen/combined (RR), Oral/non-oral (patch, RR*)	VTE (3,656/19,849)	Age, BMI, varicose veins, smoking status, immobilization, surgery, trauma or fracture, cancer, hypertension, cardiovascular or cerebrovascular disorder, myeloproliferative syndrome, inherited thrombophilia

First author, year	Study name	No. of case/control (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Country	Age (mean, years)	Follow-up duration (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
								screening for inherited thrombophilia, tamoxifen and NSAID
Lee et al. 2015	NHI	Case: 3,833 /control: 76,660 (7,183/73,310)	Taiwan	65.1 (>50+)	2	Estrogen/combined (OR)	EP VTE (511/6,672)	Age, enrollment year, history of varicose veins, diagnosed cancer, hypertension, chronic lung disease, renal insufficiency, cardiovascular and cerebrovascular disease, major surgery

*The estimate as ever users were calculated by combining the various estimates (i.e., oral/non-oral (reference: 57), estrogen/combined EP (reference: 58), and past/current (reference: 60), respectively).; †The estimates in the subgroup analyses were calculated by combining the estimates of each study (not shown).

Data for extraction: RR, relative risk; OR, odds ratio.

BMI, body mass index; GPRD, General Practice Research Database; NHI, National Health Insurance; NR, not reported; NSAID, Nonsteroidal anti-inflammatory drug; VTE, venous thromboembolism.

Appendix 8. Summary of case-control studies included in the meta-analysis

First author, year	Study title	No. of case/control (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Origin of control	Country	Age (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Scarabin et al. 2003	ESTHER	155/381 (257/279) (47.9%)	Hospital	France	62 (45-70)	Estrogen/combined (OR*), Duration (OR [†])	EP VTE (84/71)	centre, age, and time of recruitment, BMI, familial history of VTE, history of varicose veins, education level
Canonico et al. 2007	ESTHER	271/610 (488/392) (55.3%)	Hospital and population	France	Case: 61.6, /control: 61.5 (45-70)	Ever (N*), Past/current (N), Oral/transdermal (OR)	VTE (164/106)	Age, center, obesity, family history of VTE, history of varicose veins, education, age at menopause, hysterectomy, and cigarette smoking
Smith et al. 2004	GHC	586/2,268 (1,043/1,811) (36.5%)	Population	USA	Case: 69.4, /control: 68.3 (30-89)	Ever (N*), Estrogen/combined EP (N), Oral (N [†])	VTE (214/372)	NA
Lemaitre et al. 2006	GHC	2,724/4,205 (NA)	Population	USA	Mean 67-70	Ever (N*), Estrogen/combined EP (N)	Stroke (290/790), MI (374/1,270)	NA
Kim et al. 2006	GPRD	22,225/144,085 (4,065/162,245) (2.4%)	Population	UK	73	Ever (OR), Estrogen/combined EP (OR)	MI (475/21,750)	Age, hyperlipidaemia, hypertension, atheroma, diabetes, history of angina, smoking, alcohol, BMI, aspirin, cardiovascular drug use, consultation rate, atrial fibrillation, peripheral vascular disease, stroke and heart failure

First author, year	Study title	No. of case/control (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Origin of control	Country	Age (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Roach et al. 2013	MEGA	1,082/1,468 (190/2,127) (8.9%)	Population	Netherlands	59 (50-70)	Ever (OR*), Estrogen/combined (OR), Oral/non-oral (OR), Duration (N)	VTE (88/823) EP	Age, BMI, smoking, and family history of venous thrombosis
de Lecinana et al. 2007	PIVE	430/905 (87/1,248) (6.5%)	Hospital	Spain	68.9 (46-93)	Ever (OR)	Stroke (22/408)	Age
Carrasquilla et al. 2015	SHEEP	347/499 (292/554) (34.5%)	Population	Sweden	Case: 62.4, /control: 63.2 (45-70)	Ever (OR), Duration (OR), Timing of initiation (OR)	MI (101/246)	Age, residential area, hysterectomy, oophorectomy, current smoking, ex-smoking, physical activity, alcohol consumption, BMI, and socioeconomic status
Bergendal et al. 2012	THES	524/576 (230/869) (20.9%)	Population	Sweden	59 median	Ever (OR)	VTE (138/386)	Age, BMI, smoking, use of hormones, bedrest/minor trauma, surgery, cast, prothrombin mutation and/or factor V Leiden
Petitti et al. 2000	NR	410/411 (467/354) (56.9%)	Hospital	USA	NR (45-74)	Ever (OR*), Past (OR)/current (OR [†]), Estrogen/combined EP (OR)	MI (224/186)	Age and facility
Hippisley-Cox et al. 2003	NR	417/2,435 (367/2,485) (12.9%)	Hospital	UK	Case: 68.7, /control: 68.2	Ever (OR), Past/current (OR), Estrogen/combined (OR), Oral/non-oral (OR)	CHD (60/357) EP	Age, diabetes, hypertension, BMI, and smoking

First author, year	Study title	No. of case/control (exposure/non-exposure or exposure ratio)	Origin of control	Country	Age (mean, years)	Exposure (extracted data) vs. never users	Outcomes (no. of exposure/non-exposure)	Adjustment
Chilvers et al. 2003	NR	559/1,118 (625/1,052) (45.4%)	Population	UK	NR (35-65)	Ever (OR), Past (OR [†])/current (OR), Estrogen/combined EP (OR), Oral/non-oral (OR), Duration (OR [†])	MI (188/371)	Age, diabetes, hypertension, smoking, alcohol, social class, family history and a health conscious behavior score
Douketis et al. 2005	NR	95/610 (219/486) (31.1%)	Hospital	Canada, Italy, Netherlands	NR	Ever (OR), Past/current (N), Estrogen/combined EP (OR), Oral/transdermal (N [†])	VTE (36/59)	hysterectomy and clinical center

* The estimate as ever users were calculated by combining the various estimates (i.e., oral/non-oral (reference: 61, 63-64, and 66), past/current (reference: 62, and 70), respectively).; [†]The estimates in the subgroup analyses were calculated by combining the estimates of each study (not shown).

Data for extraction: OR, odds ratio; N, number.; BMI, body mass index; CHD, coronary heart disease.

ESTHER, The Estrogen and Thromboembolism Risk; GHC, The Group Health Cooperative; GPRD, General Practice Research Database; MI, myocardial infarction; NA, not applicable; NR, not reported; PIVE, Protection against stroke as a function of estrogenic lifetime; SHEEP, The Stockholm Heart Epidemiology Program; TEHS, The Thrombo Embolism Hormone Study; VTE, venous thromboembolism.

Appendix 9. Process of inclusion criteria of duplicated study population in randomized controlled trials

Study name	First author (year)	Follow-up duration (years)	MHT type	All-cause death	CVD death	Stroke	VTE	PE	CHD	MI	Angina	Revascularization	No. of total outcomes	Exclusion
ESPIRIT	ESPRIT team 2002	2	Estrogen	X	○	○	○	○					5	
	Cherry et al. 2014	14.1	Estrogen	○									1	
HERS	Shlipak et al 2000	4.1	Combined EP		X				X	X	X		4	1
	Grady et al. 2000	4.1	Combined EP				X	X					2	1
	Simon et al. 2001	4.1	Combined EP			X							1	1
	Grady et al. 2002	6.8	Combined EP			○			○	○	○	○	5	
	Hulley et al. 2002	6.8	Combined EP	○	○		○	○					4	
WHI I, II	Wassertheil-Smoller et al. 2003	5.6	Combined EP			X							1	1
	Hendrix et al. 2006	7.1	Estrogen			X							1	1
	Curb et al. 2006	7.1	Estrogen/ combined EP				X	X					2	1
	Prentice et al. 2006	7.1/5.6	Estrogen/ combined EP			X	X		X				3	1
	Rossouw et al. 2007	-	Estrogen/ combined EP	X		X			X				3	1
	Prentice et al. 2009	7.1/5.5	Estrogen/ combined EP	X		X	X		X				4	1
	Toh et al. 2010	5.6	Combined EP						X				1	1

Study name	First author (year)	Follow-up duration (years)	MHT type	All-cause death	CVD death	Stroke	VTE	PE	CHD	MI	Angina	Revascularization	No. of total outcomes	Exclusion
	LaCroix et al.2011	10.7	Estrogen	X		X		X	X	X			5	1
	Rossouw et al.2002	5.2	Combined EP	X		X	○	X	X	X			6	
	Manson et al. 2003	5.2	Combined EP						X	X	○	○	4	
	Manson et al. 2013	13	Estrogen/ combined EP	X	X	○		○	○	○			6	
	Manson et al.2017	18	Estrogen/ combined EP	○	○								2	
	Anderson et al.2004	6.8	Estrogen	X		X	○	X	X	X			6	
	Hsia et al.2006	6.8	Estrogen		X				X	X	○	○	5	

○, included as main-analysis; X, excluded as main outcome.

Appendix 10. Process of inclusion criteria of duplicated study population in observational studies

Study name	First author (year)	No. of total	Follow-up duration (years)	MHT type	All-cause death	CVD death	Stroke	VTE	PE	CHD	MI	No. of total outcomes	Exclusion
ALSWH	Chen et al. 2017	13,715	1998-2013	Any	X	○						2	
	Wilson et al. 2019	13,529	21.5	Any	○							1	
DaHoRS	Lokkegaard et al. 2008	698,098	1995-2001	Any/estrogen /combined EP							○	1	
	Lokkegaard et al. 2017	980,003	7.9	Any/estrogen /combined EP			○					1	
DNS	Lokkegaard et al. 2003 (a)	13,122	1993-1998	Any/estrogen /combined EP			○					1	
	Lokkegaard et al. 2003 (b)	13,084	1993-1998	Any/estrogen /combined EP	○					○	○	3	
ESTHER	Scarabin et al. 2003	536	1999-2002	Estrogen /combined EP				△				1	
	Straczek et al. 2005	789	1999-2004	Estrogen				X				1	1
	Canonico et al. 2007	881	1999-2005	Any				○				1	
GHC	Psaty et al. 2001	460	1995-1998	Any							X	1	1
	Newton et al. 2003	770	6.8	Any/estrogen /combined EP						○		1	
	Smith et al. 2004	2,854	1995-2001	Any/estrogen /combined EP				○				1	

Study name	First author (year)	No. of total	Follow-up duration (years)	MHT type	All-cause death	CVD death	Stroke	VTE	PE	CHD	MI	No. of total outcomes	Exclusion
	Lemaitre et al. 2002	3,464	1989-1998	Any/estrogen /combined EP			X					1	1
	Lemaitre et al. 2006	6,929	1986-1989	Any/estrogen /combined EP			○				○	2	
GPRD	Varas-Lorenzo et al. 2000	6,013	-	Any/estrogen /combined EP							X	1	1
	de Vries et al. 2006	31,757	-	Any/estrogen /combined EP							X	1	1
	Kim et al. 2006	166,310	1987-2001	Any/estrogen /combined EP							○	1	
	Tannen et al. 2007	18,462	5.5	Estrogen	○		X	X	○	○	X	6	
	Weiner et al. 2008	50,756	5	Combined EP	○		X	X	○		X	5	
	Renoux et al. 2008	75,668	6.7	Estrogen /combined EP			△					1	
	Renoux et al. 2010 (a)	75,668	6.7	Any/oral /transdermal			○					1	
	Renoux et al. 2010 (b)	255,067	1987-2008	Oral/patch							△	1	
	Fournier et al. 2014	255,067	6.7	Any/estrogen /combined EP							○	1	
NHI	Su et al. 2012	16,045	9.2	Any/estrogen /combined EP	○	○	○		○		○	5	
	Chen et al. 2015	1,712	5	Estrogen (oral)			△					1	

Study name	First author (year)	No. of total	Follow-up duration (years)	MHT type	All-cause death	CVD death	Stroke	VTE	PE	CHD	MI	No. of total outcomes	Exclusion
	Lee et al. 2015	358,702	2	Any				○				1	
	Huang et al. 2018	28,860	3	Any						○		1	
	Chang et al. 2019	4,982	2.5	Any				X				1	1
NHS	Grodstein et al. 2000	70,533	1976-1996	Any/estrogen /combined EP			○			○		2	
	Bhupathiraju et al. 2018	53,797	18	Any/estrogen (vaginal)			○	○			○	3	
WHI-OS	Wassertheil-Smoller et al. 2008	1,864	7.9	Any/estrogen /combined EP			X					1	1
	Crandall et al. 2018	45,663	7.2	Estrogen (vaginal)	○		○	○		○		4	

○, included as main-analysis; △, included as subgroup analysis; X, excluded as main outcome.

Appendix 11. of bias assessment for randomized controlled trials using the Jadad scale

Trials	Randomization	Blinding	An account of all patient	Total scoring (quality)*
DOPS	2	0	1	3 (fair)
EAGAR	1	2	1	4 (good)
ELITE	0	2	1	3 (fair)
EMS	2	2	1	5 (good)
EPAT	2	2	1	5 (good)
EPHT	2	1	1	4 (good)
ERA	2	2	1	5 (good)
ESPRIT	2	2	1	5 (good)
Greenspan	2	2	1	5 (good)
HERS	2	2	1	5 (good)
KEEPS	2	2	1	5 (good)
PHASE	0	2	1	3 (fair)
STOP-IT	0	2	1	3 (fair)
WAVE	2	2	1	5 (good)
WELL-HART	2	2	1	5 (good)
WEST	2	2	1	5 (good)
WHI I	2	2	1	5 (good)
WHI II	2	2	1	5 (good)
WHISP	1	2	0	3 (fair)
WISDOM	2	2	1	5 (good)

*The thresholds for assessing quality as follows: 1) good (4-5 points), 2) fair (3 points) and 3) poor (0-2 points).

DOPS, Danish Osteoporosis Prevention Study; EAGAR, Estrogen And Graft Atherosclerosis Research; ELITE, Early versus Late Intervention Trial with Estradiol; EMS, Estrogen Memory Study; EPAT, Estrogen in Prevention Atherosclerosis Trial; EPHT, Estonian Postmenopausal Hormone Therapy; ERA, Estrogen Replacement and Atherosclerosis; ESPRIT, Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial; HERS, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study; KEEPS, Kronos Early Estrogen Prevention Study; PHASE, Papworth HRT Atherosclerosis; WAVE, Women's Angiographic Vitamin and Estrogen; WELL-HART, Women's Estrogen Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis; WEST, Women's Estrogen for Stroke Trial; WHI, Women's Health Initiative; WHISP, Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Study; WISDOM, Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause.

Appendix 12. Risk of bias assessment for cohort studies using the Newcastle-Ottawa Scale

First author, year	Study name	Selection	Comparability	Outcome	Quality*
Apostolakis et al. 2014	AFFIRM	1	1	0	Poor
Chen et al. 2017	ALSWH	4	1	2	Good
Wilson et al. 2019	ALSWH	4	2	2	Good
Alexander et al. 2001	CARS	3	2	0	Poor
Stram et al. 2011	CTS	2	2	2	Fair
Lokkegaard et al. 2008	DaHoRS	4	1	3	Good
Lokkegaard et al. 2017	DaHoRS	4	1	2	Good
Holm et al. 2019	Diet, Cancer and Health	3	1	3	Good
Lokkegaard et al. 2003 (a)	DNS	2	2	3	Fair
Lokkegaard et al. 2003 (b)	DNS	2	2	2	Fair
Canonico et al. 2010	E3N	3	2	2	Good
Newton et al. 2003	GHC	4	2	2	Good
Tannen et al. 2007	GPRD	4	2	2	Good
Weiner et al. 2008	GPRD	4	2	2	Good
Ferrara et al. 2003	KPMCP	4	2	1	Poor
Ohira et al. 2010	LITE	4	1	2	Good
Mares et al. 2008	MISSION	4	0	2	Poor
Sweetlands et al. 2012	MWS	3	2	2	Good
Su et al. 2012	NHI	4	1	3	Good
Chen et al. 2015	NHI	4	1	2	Good
Lee et al. 2015	NHI	4	1	2	Good
Huang et al. 2018	NHI	4	1	2	Good
Grodstein et al. 2000	NHS	2	2	2	Fair
Bhupathiraju et al. 2018	NHS	2	2	3	Fair
Shlipak et al. 2001	NRMI-3	1	0	1	Poor
Pentti et al. 2006	OSTRPE	4	2	2	Good
Alexandersen et al. 2006	PERF	4	2	2	Good
Ryan et al. 2012	Three-City Study (3C)	4	1	2	Good
Crandall et al. 2018	WHI-OS	2	2	2	Fair
Graff-Iversen et al. 2004	NR	4	1	2	Good

*Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa Scales to Agency for Healthcare Research and Quality

(AHRQ) standards (good, fair and poor); 1) Good quality: selection (3 or 4 stars) AND comparability (1 or 2 stars) AND outcome/exposure (2 or 3 stars), 2) Fair quality: selection (2 stars) AND comparability (1 or 2 stars) AND outcome/exposure (2 or 3 stars) and 3) Poor quality: selection (0 or 1 star) OR comparability (0 star) OR outcome/exposure (0 or 1 star).

AFFIRM, Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management; ALSWH, Australian Longitudinal Study on Women's Health; CARS, The Coumadin Aspirin Reinfarction Study; CTS, The California Teachers Cohort; DaHoRS, The Danish Sex Hormone Register Study; DNS, The Danish Nurses Study; E3N, Etude Epidemiologique de femmes de l'Education Nationale; GHC, The Group Health Cooperative; GPRD, General Practice Research Database; KPMCP, Kaiser Permanente Medical Care Program; LITE, The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology; MWS, Million Women Study; NHI, National Health Insurance; NHS, Nurses' Health Study; NR, not reported; NRMI-3, National Registry of Myocardial Infarction-3; OSTPRE, Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention; PERF, Prospective Epidemiological Risk Factors; WHI-OS, The Women's Health Initiative Observational Study.

Appendix 13. Risk of bias assessment for nested case-control studies using the Newcastle-Ottawa Scale

First author, year	Study name	Selection	Comparability	Outcome	Quality*
Canonico et al. 2016	French NHI	4	1	3	Good
Lee et al. 2015	NHI	4	1	2	Good
Renoux et al. 2008	GPRD	4	2	3	Good
Renoux et al. 2010 (a)	GPRD	4	2	3	Good
Renoux et al. 2010 (b)	GPRD	4	2	3	Good
Fournier et al. 2014	GPRD	4	2	3	Good

*Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa Scales to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) standards (good, fair and poor); 1) Good quality: selection (3 or 4 stars) AND comparability (1 or 2 stars) AND outcome/exposure (2 or 3 stars), 2) Fair quality: selection (2 stars) AND comparability (1 or 2 stars) AND outcome/exposure (2 or 3 stars) and 3) Poor quality: selection (0 or 1 star) OR comparability (0 star) OR outcome/exposure (0 or 1 star).

GPRD, General Practice Research Database; NHI, National Health Insurance.

Appendix 14. Risk of bias assessment for case-control studies using the Newcastle-Ottawa Scale

First author, year	Study name	Selection	Comparability	Exposure	Quality*
Scarabin et al. 2003	ESTHER	3	0	2	Poor
Canonico et al. 2007	ESTHER	3	1	3	Good
Smith et al. 2004	GHC	4	1	3	Good
Lemaitre et al. 2006	GHC	4	1	2	Good
Kim et al. 2006	GPRD	4	2	2	Good
Roach et al. 2013	MEGA	4	1	1	Poor
de Lecinana et al. 2007	PIVE	3	0	1	Poor
Carrasquilla et al. 2015	SHEEP	4	2	1	Poor
Bergendal et al. 2012	THES	4	1	2	Good
Petitti et al. 2000	NR	3	0	1	Poor
Hippisley-Cox et al. 2003	NR	4	2	3	Good
Chilvers et al. 2003	NR	4	2	3	Good
Douketis et al. 2005	NR	3	0	1	Poor

*Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa Scales to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) standards (good, fair and poor); 1) Good quality: selection (3 or 4 stars) AND comparability (1 or 2 stars) AND outcome/exposure (2 or 3 stars), 2) Fair quality: selection (2 stars) AND comparability (1 or 2 stars) AND outcome/exposure (2 or 3 stars) and 3) Poor quality: selection (0 or 1 star) OR comparability (0 star) OR outcome/exposure (0 or 1 star).

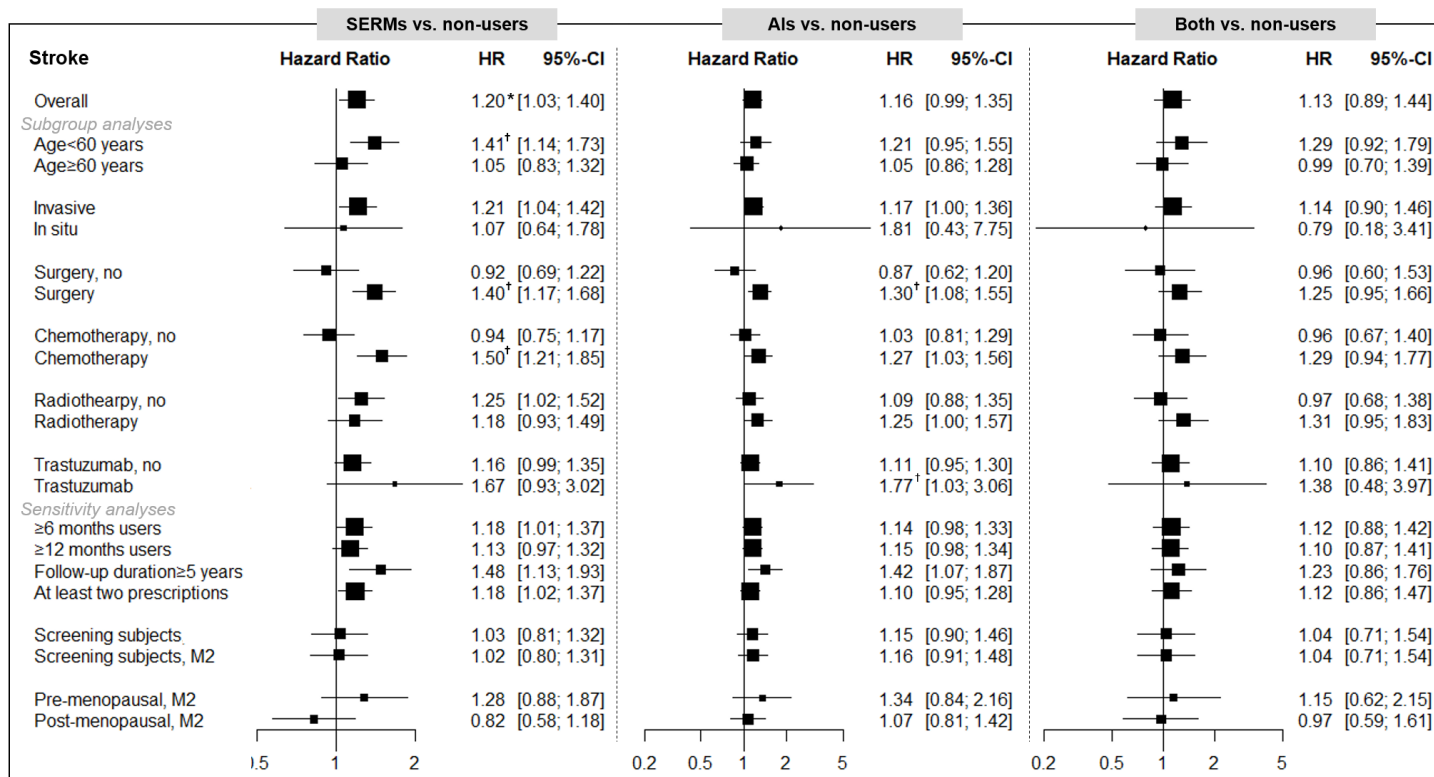
ESTHER, The Estrogen and Thromboembolism Risk; GHC, The Group Health Cooperative; GPRD, General Practice Research Database; NR, not reported; PIVE, Protection against stroke as a function of estrogenic lifetime; SHEEP, The Stockholm Heart Epidemiology Program; TEHS, The Thrombo Embolism Hormone Study.

Appendix 15. Characteristics of study population according to regimen types

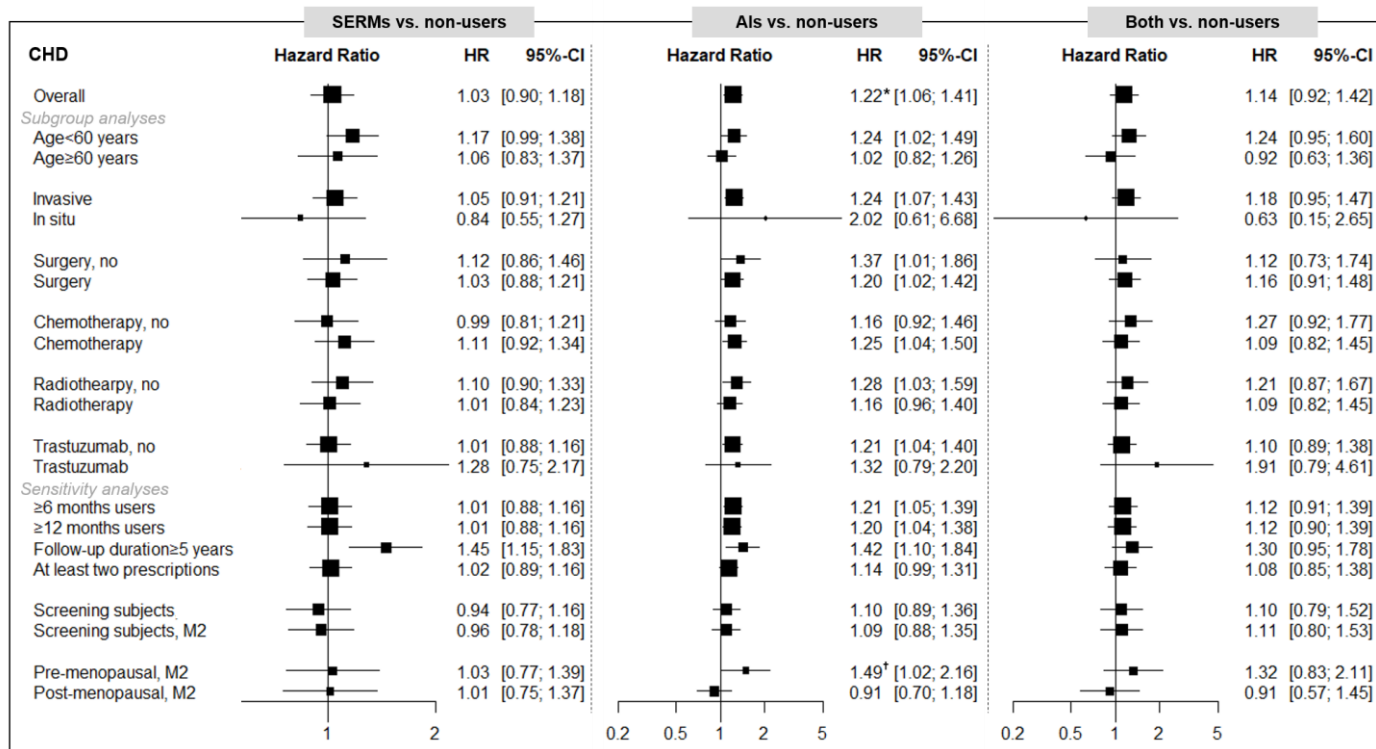
	E only (N=544, 6.8%)	Combined EP (N=1,961, 24.5%)	Tibolone (N=3,446, 43.0%)	Multitype (N=2,062, 25.7%)	P-value ¹
Age at menopause [mean (SD)]	49.0 (3.4)	49.9 (2.8)	50.6 (2.8)	49.7 (2.9)	<0.001
40-44	60 (11.0)	91 (4.6)	89 (2.6)	113 (5.5)	<0.001
45-49	208 (38.2)	613 (31.3)	862 (25.0)	695 (33.7)	
50-54	262 (48.2)	1,202 (61.3)	2,300 (66.7)	1,191 (57.8)	
≥55	14 (2.6)	55 (2.8)	195 (5.7)	63 (3.1)	
Years since menopause [mean (SD)]	3.1 (2.4)	2.0 (1.8)	2.5 (2.2)	1.8 (1.8)	<0.001
Income					
1st (lowest)	147 (27.0)	509 (26.0)	921 (26.7)	587 (28.5)	0.236\
2nd	104 (19.1)	409 (20.9)	724 (21.0)	408 (19.8)	
3rd	137 (25.2)	406 (20.7)	762 (22.1)	450 (21.8)	
4th (highest)	156 (28.7)	637 (32.5)	1,039 (30.2)	617 (29.9)	
Region of residence					
Metropolitan	270 (49.6)	997 (50.8)	1,716 (49.8)	1,023 (49.6)	0.220
City	103 (18.9)	363 (18.5)	578 (16.8)	390 (18.9)	
Rural	171 (31.4)	601 (30.7)	1,152 (33.4)	649 (31.5)	
BMI [kg/m ² , mean (SD)]	23.5 (2.8)	23.0 (2.6)	23.4 (2.9)	23.2 (2.7)	<0.001
<18.5	8 (1.5)	47 (2.4)	74 (2.2)	52 (2.5)	0.012
18.5-24.9	357 (65.6)	1,356 (69.2)	2,269 (65.8)	1,370 (66.4)	
≥25.0	128 (23.5)	376 (19.2)	791 (23.0)	405 (19.6)	
Unknown	51 (9.4)	182 (9.3)	312 (9.1)	235 (11.4)	
Alcohol consumption (times/week)					
None	371 (68.2)	1,285 (65.5)	2,309 (67.0)	1,277 (61.9)	0.023
1	61 (11.2)	255 (13.0)	478 (13.9)	289 (14.0)	
2	42 (7.7)	168 (8.6)	234 (6.8)	184 (8.9)	

	E only (N=544, 6.8%)	Combined EP (N=1,961, 24.5%)	Tibolone (N=3,446, 43.0%)	Multitype (N=2,062, 25.7%)	P-value ¹
3	9 (1.7)	45 (2.3)	80 (2.3)	54 (2.6)	
Unknown	61 (11.2)	208 (10.6)	345 (10.0)	258 (12.5)	
Smoking status					
Never	461 (84.7)	1,650 (84.1)	2,935 (85.2)	1,698 (82.4)	0.593
Ever	19 (3.5)	81 (4.1)	127 (3.7)	87 (4.2)	
Unknown	64 (11.8)	230 (11.7)	384 (11.1)	277 (13.4)	
Physical activity (times/week)					
None	253 (46.5)	886 (45.2)	1,602 (46.5)	960 (46.6)	0.805
1	119 (21.9)	451 (23.0)	746 (21.7)	430 (20.9)	
2	63 (11.6)	254 (13.0)	433 (12.6)	251 (12.2)	
3	47 (8.6)	163 (8.3)	310 (9.0)	159 (7.7)	
Unknown	62 (11.4)	207 (10.6)	355 (10.3)	262 (12.7)	
Charlson comorbidities index					
0	371 (68.2)	1,353 (69.0)	2,335 (67.8)	1,425 (69.1)	0.896
1	142 (26.1)	487 (24.8)	866 (25.1)	501 (24.3)	
2	28 (5.2)	105 (5.4)	210 (6.1)	116 (5.6)	
≥3	3 (0.6)	16 (0.8)	35 (1.0)	20 (1.0)	
Hysterectomy					
No	331 (60.9)	1,932 (98.5)	3,326 (96.5)	1,897 (92.0)	<0.001
Yes	213 (39.2)	29 (1.5)	120 (3.5)	165 (8.0)	
Oophorectomy					
No	542 (99.6)	1,957 (99.8)	3,445 (100.0)	2,056 (99.7)	0.018
Yes	2 (0.4)	4 (0.2)	1 (0.0)	6 (0.3)	

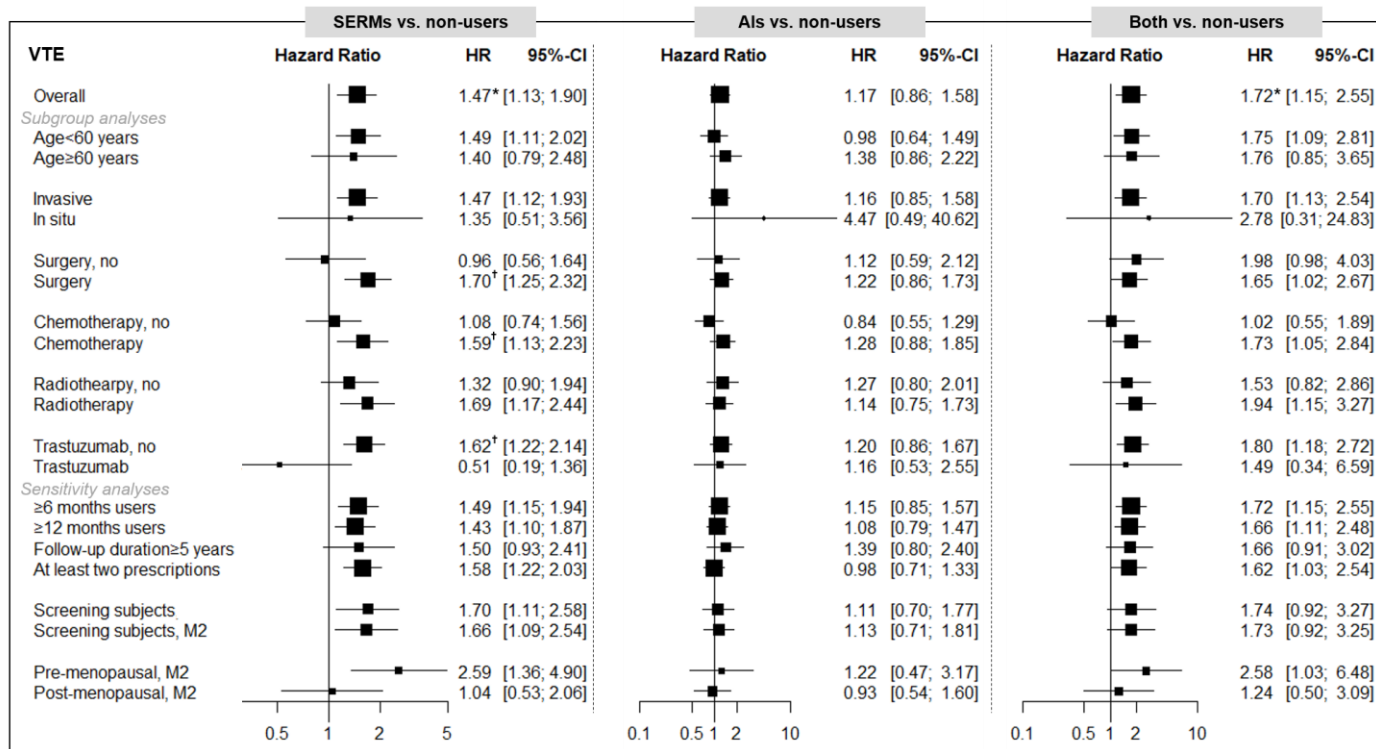
¹P-value by the chi-square test for categorical variables and by analysis of variance for continuous variables; *Charlson's comorbidities index includes the following diseases: hypertension, active gallbladder diseases, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), renal diseases, and osteoporosis.



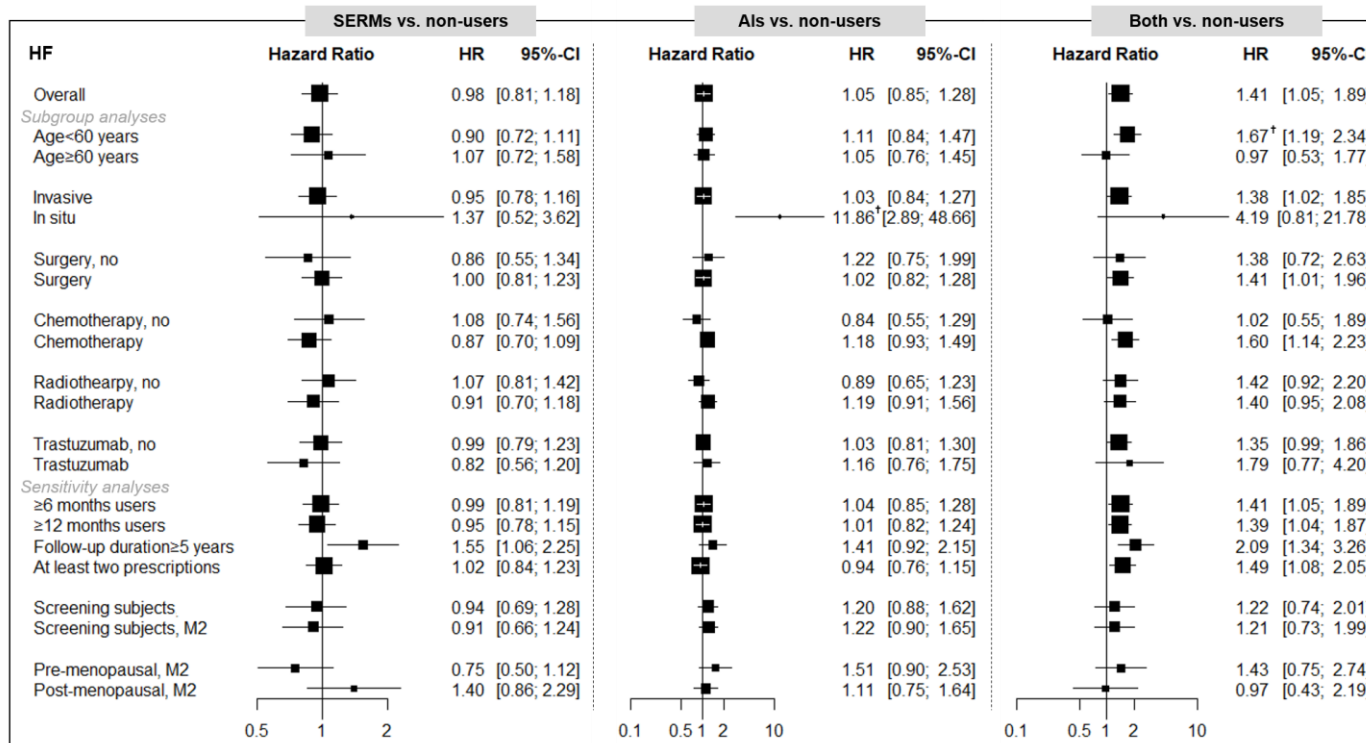
Appendix 16. Summary of results for stroke (comparison with non-users); SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors. The multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), insurance-based income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and type 2 diabetes; however, model 2 (M2) additionally include body mass index, lifestyle factors, and menopausal status. The * mark indicates the significance after multiple-testing by a false discovery rate (FDR; P for FDR<0.05) in Table 2. The † mark indicates the results of heterogeneity (P-value <0.1 or I²>50%) by the stratified factor.



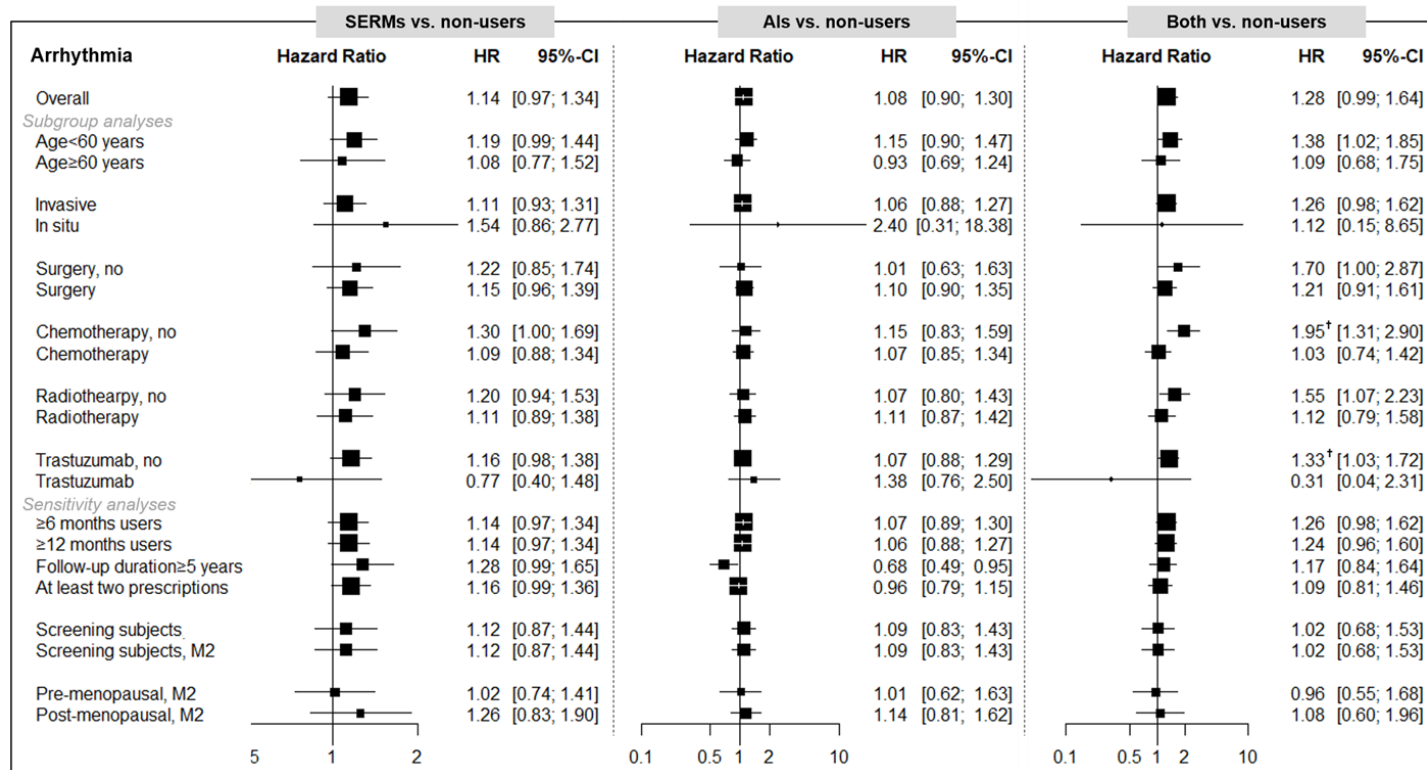
Appendix 17. Summary of results for coronary heart diseases (comparison with non-users); CHD, coronary heart diseases; SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors. The multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), insurance-based income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and type 2 diabetes; however, model 2 (M2) additionally include body, mass index, lifestyle factors, and menopausal status. The * mark indicates the significance after multiple-testing by a false discovery rate (FDR; P for FDR<0.05) in Table 2. The † mark indicates the results of heterogeneity (P-value <0.1 or I²>50%) by the stratified factor.



Appendix 18. Summary of results for venous thromboembolism (comparison with non-users); VTE, venous thromboembolism; SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors. The multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), insurance-based income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and type 2 diabetes; however, model 2 (M2) additionally include body, mass index, lifestyle factors, and menopausal status. The * mark indicates the significance after multiple-testing by a false discovery rate (FDR; P for FDR<0.05) in Table 2. The † mark indicates the results of heterogeneity (P-value <0.1 or I²>50%) by the stratified factor.



Appendix 19. Summary of results for heart failure (comparison with non-users); HF, heart failure; SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors. The multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), insurance-based income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and type 2 diabetes; however, model 2 (M2) additionally include body mass index, lifestyle factors, and menopausal status. The * mark indicates the significance after multiple-testing by a false discovery rate (FDR; P for FDR<0.05) in Table 2. The † mark indicates the results of heterogeneity (P-value <0.1 or I²>50%) by the stratified factor.



Appendix 20. Summary of results for arrhythmia (comparison with non-users); SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors. The multivariable adjusted model included age at diagnosis (continuous), insurance-based income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and type 2 diabetes; however, model 2 (M2) additionally include body mass index, lifestyle factors, and menopausal status. The * mark indicates the significance after multiple-testing by a false discovery rate (FDR; P for FDR<0.05) in Table 2. The † mark indicates the results of heterogeneity (P-value <0.1 or I2>50%) by the stratified factor.

Appendix 21. The subgroup analysis by surgery

	No surgery					Surgery					P-value	I ²		
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*				
Composite of CVD														
Non-users	7,004	405	(5.78)	38.1	1.00	(Reference)	29,695	934	(3.15)	151.8	1.00	(Reference)		
SERMs	7,087	274	(3.87)	41.2	1.03	(0.88-1.20)	54,108	1,252	(2.31)	276.8	1.19	(1.09-1.29)	0.12	59.0%
AIs	2,587	161	(6.22)	13.9	1.10	(0.92-1.31)	22,046	998	(4.53)	106.3	1.16	(1.06-1.27)	0.58	0.0%
Both	1,613	88	(5.46)	11.2	1.26	(0.99-1.59)	9,031	289	(3.20)	62.2	1.25	(1.09-1.43)	0.97	0.0%
Stroke														
Non-users	7,004	129	(1.84)	38.1	1.00	(Reference)	29,695	206	(0.69)	151.8	1.00	(Reference)		
SERMs	7,087	74	(1.04)	41.2	0.92	(0.69-1.22)	54,108	282	(0.52)	276.8	1.40	(1.17-1.68)	0.02	83.0%
AIs	2,587	48	(1.86)	13.9	0.87	(0.62-1.20)	22,046	289	(1.31)	106.3	1.30	(1.08-1.55)	0.03	78.0%
Both	1,613	21	(1.30)	11.2	0.96	(0.60-1.53)	9,031	67	(0.74)	62.2	1.25	(0.95-1.66)	0.33	0.0%
CHD														
Non-users	7,004	127	(1.81)	38.1	1.00	(Reference)	29,695	287	(0.97)	151.8	1.00	(Reference)		
SERMs	7,087	97	(1.37)	41.2	1.12	(0.86-1.46)	54,108	368	(0.68)	276.8	1.03	(0.88-1.21)	0.61	0.0%
AIs	2,587	61	(2.36)	13.9	1.37	(1.01-1.86)	22,046	328	(1.49)	106.3	1.20	(1.03-1.42)	0.47	0.0%
Both	1,613	25	(1.55)	11.2	1.12	(0.73-1.74)	9,031	85	(0.94)	62.2	1.16	(0.91-1.49)	0.90	0.0%
VTE														
Non-users	7,004	33	(0.47)	38.1	1.00	(Reference)	29,695	63	(0.21)	151.8	1.00	(Reference)		
SERMs	7,087	20	(0.28)	41.2	0.96	(0.56-1.64)	54,108	134	(0.25)	276.8	1.70	(1.25-2.32)	0.07	70.0%
AIs	2,587	10	(0.39)	13.9	1.12	(0.59-2.12)	22,046	64	(0.29)	106.3	1.22	(0.86-1.74)	0.82	0.0%
Both	1,613	11	(0.68)	11.2	1.98	(0.98-4.03)	9,031	24	(0.27)	62.2	1.65	(1.02-2.67)	0.67	0.0%
HF														
Non-users	7,004	51	(0.73)	38.1	1.00	(Reference)	29,695	180	(0.61)	151.8	1.00	(Reference)		
SERMs	7,087	29	(0.41)	41.2	0.86	(0.55-1.34)	54,108	177	(0.33)	276.8	1.00	(0.81-1.23)	0.56	0.0%
AIs	2,587	22	(0.85)	13.9	1.22	(0.75-1.99)	22,046	134	(0.61)	106.3	1.03	(0.82-1.28)	0.52	0.0%
Both	1,613	12	(0.74)	11.2	1.38	(0.72-2.64)	9,031	48	(0.53)	62.2	1.41	(1.02-1.96)	0.95	0.0%
Arrhythmia														
Non-users	7,004	65	(0.93)	38.1	1.00	(Reference)	29,695	198	(0.67)	151.8	1.00	(Reference)		
SERMs	7,087	54	(0.76)	41.2	1.22	(0.85-1.74)	54,108	292	(0.54)	276.8	1.15	(0.96-1.39)	0.80	0.0%
AIs	2,587	20	(0.77)	13.9	1.02	(0.63-1.63)	22,046	185	(0.84)	106.3	1.10	(0.90-1.35)	0.76	0.0%
Both	1,613	19	(1.18)	11.2	1.70	(1.00-2.87)	9,031	65	(0.72)	62.2	1.21	(0.91-1.61)	0.27	19.0%

	No surgery						Surgery						P-value	I ²
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*		No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*			
T2D														
Non-users	7,004	423	(6.04)	38.1	1.00	(Reference)	29,695	1,158	(3.90)	151.8	1.00	(Reference)		
SERMs	7,087	377	(5.32)	41.2	1.21	(1.05-1.39)	54,108	1,759	(3.25)	276.8	1.25	(1.16-1.35)	0.64	0.0%
AIs	2,587	213	(8.23)	13.9	1.31	(1.11-1.55)	22,046	1,277	(5.79)	106.3	1.21	(1.12-1.31)	0.42	0.0%
Both	1,613	85	(5.27)	11.2	1.07	(0.85-1.36)	9,031	392	(4.34)	62.2	1.30	(1.16-1.46)	0.16	50.0%

AIs, aromatase inhibitors; CHD, coronary heart diseases; CI, confidence intervals; CVD, cardiovascular diseases; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PY, person-years; SERMs, selective estrogen receptor modulators; T2D, type 2 diabetes; VTE, venous thromboembolism. *Adjusted for age at diagnosis, income level, region of residence, histological subtype, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2DM (or CVDs). If the P-value was <0.1 or I²>50% in the heterogeneity test, then we hypothesized a significant difference by the stratified factor.

Appendix 22. The subgroup analysis by chemotherapy

	No chemotherapy						Chemotherapy						P-value	I ²
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*				
Composite of CVD														
Non-users	11,404	539	(4.73)	61.2	1.00	(Reference)	25,295	800	(3.16)	128.8	1.00	(Reference)		
SERMs	27,663	701	(2.53)	137.9	1.07	(0.96-1.21)	33,532	825	(2.46)	180.1	1.17	(1.06-1.29)	0.29	11.0%
AIs	8,575	433	(5.05)	39.5	1.06	(0.92-1.21)	16,058	726	(4.52)	80.6	1.19	(1.08-1.32)	0.16	50.0%
Both	2,748	143	(5.20)	18.1	1.28	(1.06-1.55)	7,896	234	(2.96)	55.4	1.23	(1.06-1.43)	0.76	0.0%
Stroke														
Non-users	11,404	169	(1.48)	61.2	1.00	(Reference)	25,295	166	(0.66)	128.8	1.00	(Reference)		
SERMs	27,663	170	(0.61)	137.9	0.94	(0.76-1.17)	33,532	186	(0.55)	180.1	1.50	(1.21-1.85)	<0.01	89.0%
AIs	8,575	151	(1.76)	39.5	1.03	(0.81-1.29)	16,058	186	(1.16)	80.6	1.27	(1.03-1.56)	0.18	45.0%
Both	2,748	35	(1.27)	18.1	0.96	(0.67-1.40)	7,896	53	(0.67)	55.4	1.29	(0.94-1.77)	0.24	28.0%
CHD														
Non-users	11,404	183	(1.60)	61.2	1.00	(Reference)	25,295	231	(0.91)	128.8	1.00	(Reference)		
SERMs	27,663	237	(0.86)	137.9	0.99	(0.81-1.21)	33,532	228	(0.68)	180.1	1.11	(0.92-1.34)	0.41	0.0%
AIs	8,575	155	(1.81)	39.5	1.16	(0.92-1.47)	16,058	234	(1.46)	80.6	1.25	(1.04-1.50)	0.63	0.0%
Both	2,748	47	(1.71)	18.1	1.27	(0.92-1.77)	7,896	63	(0.80)	55.4	1.09	(0.82-1.45)	0.49	0.0%
VTE														
Non-users	11,404	38	(0.33)	61.2	1.00	(Reference)	25,295	58	(0.23)	128.8	1.00	(Reference)		
SERMs	27,663	66	(0.24)	137.9	1.08	(0.74-1.56)	33,532	88	(0.26)	180.1	1.59	(1.13-2.23)	0.13	57.0%
AIs	8,575	22	(0.26)	39.5	0.84	(0.55-1.29)	16,058	52	(0.32)	80.6	1.28	(0.88-1.86)	0.15	52.0%
Both	2,748	12	(0.44)	18.1	1.02	(0.55-1.89)	7,896	23	(0.29)	55.4	1.73	(1.06-2.84)	0.19	42.0%
HF														
Non-users	11,404	56	(0.49)	61.2	1.00	(Reference)	25,295	175	(0.69)	128.8	1.00	(Reference)		
SERMs	27,663	67	(0.24)	137.9	1.08	(0.74-1.56)	33,532	139	(0.41)	180.1	0.87	(0.70-1.09)	0.34	0.0%
AIs	8,575	37	(0.43)	39.5	0.84	(0.55-1.29)	16,058	119	(0.74)	80.6	1.18	(0.93-1.49)	0.18	44.0%
Both	2,748	13	(0.47)	18.1	1.02	(0.55-1.89)	7,896	47	(0.60)	55.4	1.60	(1.14-2.23)	0.21	36.0%
Arrhythmia														
Non-users	11,404	93	(0.82)	61.2	1.00	(Reference)	25,295	170	(0.67)	128.8	1.00	(Reference)		
SERMs	27,663	161	(0.58)	137.9	1.30	(1.00-1.70)	33,532	185	(0.55)	180.1	1.09	(0.88-1.34)	0.30	7.0%
AIs	8,575	69	(0.80)	39.5	1.15	(0.83-1.60)	16,058	136	(0.85)	80.6	1.07	(0.85-1.34)	0.70	0.0%
Both	2,748	36	(1.31)	18.1	1.95	(1.31-2.90)	7,896	48	(0.61)	55.4	1.03	(0.74-1.42)	0.01	83.0%

	No chemotherapy						Chemotherapy						P-value	I ²
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*		No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*			
T2DM														
Non-users	11,404	563	(4.94)	61.2	1.00	(Reference)	25,295	1,018	(4.02)	128.8	1.00	(Reference)		
SERMs	27,663	919	(3.32)	137.9	1.14	(1.02-1.27)	33,532	1,217	(3.63)	180.1	1.27	(1.17-1.38)	0.12	59.0%
AIs	8,575	496	(5.78)	39.5	1.12	(0.99-1.28)	16,058	994	(6.19)	80.6	1.26	(1.15-1.37)	0.15	52.0%
Both	2,748	145	(5.28)	18.1	1.18	(0.98-1.42)	7,896	332	(4.20)	55.4	1.28	(1.13-1.45)	0.48	0.0%

AIs, aromatase inhibitors; CHD, coronary heart diseases; CI, confidence intervals; CVD, cardiovascular diseases; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PY, person-years; SERMs, selective estrogen receptor modulators; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VTE, venous thromboembolism. *Adjusted for age at diagnosis, income level, region of residence, histological subtype, surgery, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2DM (or CVDs). If the P-value was <0.1 or I²>50% in the heterogeneity test, then we hypothesized a significant difference by the stratified factor.

Appendix 23. The subgroup analysis by radiotherapy

	No radiotherapy						Radiotherapy						P-value	I ²
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*				
Composite of CVD														
Non-users	15,348	712	(4.64)	81.5	1.00	(Reference)	21,351	627	(2.94)	108.5	1.00	(Reference)		
SERMs	18,670	626	(3.35)	101.9	1.18	(1.06-1.31)	42,525	900	(2.12)	216.1	1.11	(1.00-1.23)	0.41	0.0%
AIs	7,292	436	(5.98)	36.9	1.11	(0.98-1.25)	17,341	723	(4.17)	83.3	1.17	(1.05-1.30)	0.52	0.0%
Both	3,579	161	(4.50)	24.9	1.25	(1.05-1.49)	7,065	216	(3.06)	48.6	1.24	(1.06-1.46)	0.97	0.0%
Stroke														
Non-users	15,348	202	(1.32)	81.5	1.00	(Reference)	21,351	133	(0.62)	108.5	1.00	(Reference)		
SERMs	18,670	182	(0.97)	101.9	1.25	(1.02-1.52)	42,525	174	(0.41)	216.1	1.18	(0.93-1.49)	0.71	0.0%
AIs	7,292	146	(2.00)	36.9	1.09	(0.88-1.35)	17,341	191	(1.10)	83.3	1.25	(1.00-1.57)	0.39	0.0%
Both	3,579	37	(1.03)	24.9	0.97	(0.68-1.38)	7,065	51	(0.72)	48.6	1.31	(0.94-1.83)	0.21	35.0%
CHD														
Non-users	15,348	217	(1.41)	81.5	1.00	(Reference)	21,351	197	(0.92)	108.5	1.00	(Reference)		
SERMs	18,670	180	(0.96)	101.9	1.10	(0.90-1.34)	42,525	285	(0.67)	216.1	1.01	(0.84-1.23)	0.57	0.0%
AIs	7,292	143	(1.96)	36.9	1.28	(1.03-1.59)	17,341	246	(1.42)	83.3	1.16	(0.96-1.41)	0.49	0.0%
Both	3,579	46	(1.29)	24.9	1.21	(0.87-1.67)	7,065	64	(0.91)	48.6	1.09	(0.82-1.45)	0.64	0.0%
VTE														
Non-users	15,348	51	(0.33)	81.5	1.00	(Reference)	21,351	45	(0.21)	108.5	1.00	(Reference)		
SERMs	18,670	54	(0.29)	101.9	1.32	(0.90-1.94)	42,525	100	(0.24)	216.1	1.69	(1.17-2.44)	0.37	0.0%
AIs	7,292	29	(0.40)	36.9	1.27	(0.80-2.01)	17,341	45	(0.26)	83.3	1.14	(0.75-1.73)	0.74	0.0%
Both	3,579	13	(0.36)	24.9	1.54	(0.82-2.86)	7,065	22	(0.31)	48.6	1.94	(1.15-3.27)	0.58	0.0%
HF														
Non-users	15,348	114	(0.74)	81.5	1.00	(Reference)	21,351	117	(0.55)	108.5	1.00	(Reference)		
SERMs	18,670	86	(0.46)	101.9	1.07	(0.81-1.42)	42,525	120	(0.28)	216.1	0.91	(0.70-1.18)	0.40	0.0%
AIs	7,292	51	(0.70)	36.9	0.89	(0.65-1.23)	17,341	105	(0.61)	83.3	1.19	(0.91-1.56)	0.18	45.0%
Both	3,579	26	(0.73)	24.9	1.42	(0.92-2.20)	7,065	34	(0.48)	48.6	1.40	(0.95-2.08)	0.96	0.0%
Arrhythmia														
Non-users	15,348	128	(0.83)	81.5	1.00	(Reference)	21,351	135	(0.63)	108.5	1.00	(Reference)		
SERMs	18,670	125	(0.67)	101.9	1.20	(0.94-1.53)	42,525	221	(0.52)	216.1	1.11	(0.89-1.38)	0.64	0.0%
AIs	7,292	69	(0.95)	36.9	1.07	(0.80-1.43)	17,341	136	(0.78)	83.3	1.12	(0.87-1.42)	0.82	0.0%
Both	3,579	39	(1.09)	24.9	1.55	(1.08-2.24)	7,065	45	(0.64)	48.6	1.12	(0.79-1.58)	0.20	38.0%

	No radiotherapy						Radiotherapy						P-value	I ²
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*		No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*			
T2DM														
Non-users	15,348	781	(5.09)	81.5	1.00 (Reference)		21,351	800	(3.75)	108.5	1.00 (Reference)			
SERMs	18,670	766	(4.10)	101.9	1.18 (1.07-1.31)		42,525	1,370	(3.22)	216.1	1.28 (1.16-1.40)	0.28	15.0%	
AIs	7,292	511	(7.01)	36.9	1.23 (1.09-1.37)		17,341	979	(5.65)	83.3	1.21 (1.10-1.33)	0.88	0.0%	
Both	3,579	176	(4.92)	24.9	1.14 (0.97-1.35)		7,065	301	(4.26)	48.6	1.32 (1.15-1.51)	0.20	39.0%	

AIs, aromatase inhibitors; CHD, coronary heart diseases; CI, confidence intervals; CVD, cardiovascular diseases; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PY, person-years; SERMs, selective estrogen receptor modulators; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VTE, venous thromboembolism. *Adjusted for age at diagnosis, income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2DM (or CVDs). If the P-value was <0.1 or I²>50% in the heterogeneity test, then we hypothesized a significant difference by the stratified factor.

Appendix 24. The subgroup analysis by trastuzumab

	No trastuzumab						Trastuzumab						P-value	I ²
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*				
Composite of CVD														
Non-users	30,794	1,146	(3.72)	165.8	1.00	(Reference)	5,905	193	(3.27)	24.2	1.00	(Reference)		
SERMs	56,672	1,410	(2.49)	298.8	1.13	(1.04-1.22)	4,523	116	(2.56)	19.2	0.98	(0.77-1.25)	0.30	7.0%
AIs	22,283	1,055	(4.73)	110.5	1.12	(1.03-1.22)	2,350	104	(4.43)	9.7	1.31	(1.03-1.66)	0.21	35.0%
Both	9,867	358	(3.63)	69.1	1.23	(1.09-1.39)	777	19	(2.45)	4.3	1.33	(0.82-2.15)	0.75	0.0%
Stroke														
Non-users	30,794	306	(0.99)	165.8	1.00	(Reference)	5,905	29	(0.49)	24.2	1.00	(Reference)		
SERMs	56,672	335	(0.59)	298.8	1.16	(0.99-1.35)	4,523	21	(0.46)	19.2	1.67	(0.93-3.02)	0.24	28.0%
AIs	22,283	313	(1.40)	110.5	1.11	(0.95-1.30)	2,350	24	(1.02)	9.7	1.77	(1.03-3.06)	0.11	62.0%
Both	9,867	84	(0.85)	69.1	1.10	(0.86-1.41)	777	4	(0.51)	4.3	1.38	(0.48-3.97)	0.69	0.0%
CHD														
Non-users	30,794	375	(1.22)	165.8	1.00	(Reference)	5,905	39	(0.66)	24.2	1.00	(Reference)		
SERMs	56,672	438	(0.77)	298.8	1.01	(0.88-1.16)	4,523	27	(0.60)	19.2	1.28	(0.76-2.17)	0.39	0.0%
AIs	22,283	368	(1.65)	110.5	1.21	(1.04-1.40)	2,350	21	(0.89)	9.7	1.32	(0.79-2.20)	0.75	0.0%
Both	9,867	104	(1.05)	69.1	1.11	(0.89-1.38)	777	6	(0.77)	4.3	1.91	(0.80-4.61)	0.24	29.0%
VTE														
Non-users	30,794	77	(0.25)	165.8	1.00	(Reference)	5,905	19	(0.32)	24.2	1.00	(Reference)		
SERMs	56,672	149	(0.26)	298.8	1.62	(1.22-2.14)	4,523	5	(0.11)	19.2	0.51	(0.19-1.36)	0.03	80.0%
AIs	22,283	65	(0.29)	110.5	1.20	(0.86-1.67)	2,350	9	(0.38)	9.7	1.16	(0.53-2.55)	0.94	0.0%
Both	9,867	33	(0.33)	69.1	1.80	(1.18-2.73)	777	2	(0.26)	4.3	1.49	(0.34-6.59)	0.81	0.0%
HF														
Non-users	30,794	154	(0.50)	165.8	1.00	(Reference)	5,905	77	(1.30)	24.2	1.00	(Reference)		
SERMs	56,672	158	(0.28)	298.8	0.99	(0.79-1.23)	4,523	48	(1.06)	19.2	0.82	(0.56-1.20)	0.41	0.0%
AIs	22,283	125	(0.56)	110.5	1.03	(0.81-1.30)	2,350	31	(1.32)	9.7	1.16	(0.76-1.75)	0.62	0.0%
Both	9,867	54	(0.55)	69.1	1.35	(0.99-1.86)	777	6	(0.77)	4.3	1.79	(0.77-4.20)	0.54	0.0%
Arrhythmia														
Non-users	30,794	234	(0.76)	165.8	1.00	(Reference)	5,905	29	(0.49)	24.2	1.00	(Reference)		
SERMs	56,672	331	(0.58)	298.8	1.16	(0.98-1.38)	4,523	15	(0.33)	19.2	0.77	(0.40-1.48)	0.23	30.0%
AIs	22,283	186	(0.83)	110.5	1.07	(0.88-1.30)	2,350	19	(0.81)	9.7	1.38	(0.76-2.51)	0.42	0.0%
Both	9,867	83	(0.84)	69.1	1.33	(1.03-1.72)	777	1	(0.13)	4.3	0.31	(0.04-2.31)	0.16	50.0%

	No trastuzumab					Trastuzumab					P-value	I ²	
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*			
T2DM													
Non-users	30,794	1,390	(4.51)	165.8	1.00 (Reference)	5,905	191	(3.23)	24.2	1.00 (Reference)			
SERMs	56,672	2,038	(3.60)	298.8	1.23 (1.15-1.32)	4,523	98	(2.17)	19.2	1.04 (0.80-1.34)	0.20	39.0%	
AIs	22,283	1,392	(6.25)	110.5	1.23 (1.14-1.33)	2,350	98	(4.17)	9.7	1.12 (0.88-1.43)	0.47	0.0%	
Both	9,867	457	(4.63)	69.1	1.25 (1.13-1.40)	777	20	(2.57)	4.3	1.12 (0.70-1.78)	0.64	0.0%	

AIs, aromatase inhibitors; CHD, coronary heart diseases; CI, confidence intervals; CVD, cardiovascular diseases; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PY, person-years; SERMs, selective estrogen receptor modulators; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VTE, venous thromboembolism. ¹Adjusted for age at diagnosis, income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2DM (or CVDs). If the P-value was <0.1 or I²>50% in the heterogeneity test, then we hypothesized a significant difference by the stratified factor.

Appendix 25. The subgroup analysis by regimen types

	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	Adjusted HR (95% CI)*	
Composite of CVD						
Non-users	36,699	1,399	(3.81)	190.0	1.00	(Reference)
Tamoxifen	58,809	1,341	(2.28)	299.0	1.04	(0.96-1.13)
Toremifene	1,502	138	(9.19)	11.7	1.20	(1.00-1.43)
Anastrozole	9,173	475	(5.18)	47.2	1.04	(0.93-1.15)
Letrozole	14,495	642	(4.43)	68.1	1.04	(0.94-1.15)
Stroke						
Non-users	36,699	335	(0.91)	190.0	1.00	(Reference)
Tamoxifen	58,809	307	(0.52)	299.0	1.14	(0.97-1.34)
Toremifene	1,502	42	(2.80)	11.7	1.19	(0.86-1.65)
Anastrozole	9,173	142	(1.55)	47.2	1.11	(0.91-1.35)
Letrozole	14,495	186	(1.28)	68.1	1.10	(0.91-1.32)
CHD						
Non-users	36,699	414	(1.13)	190.0	1.00	(Reference)
Tamoxifen	58,809	400	(0.68)	299.0	0.93	(0.80-1.08)
Toremifene	1,502	46	(3.06)	11.7	1.24	(0.91-1.69)
Anastrozole	9,173	156	(1.70)	47.2	1.09	(0.90-1.32)
Letrozole	14,495	225	(1.55)	68.1	1.18	(1.00-1.40)
Thrombotic events						
Non-users	36,699	96	(0.26)	190.0	1.00	(Reference)
Tamoxifen	58,809	140	(0.24)	299.0	1.36	(1.03-1.79)
Toremifene	1,502	11	(0.73)	11.7	1.51	(0.80-2.83)
Anastrozole	9,173	31	(0.34)	47.2	1.05	(0.69-1.59)
Letrozole	14,495	37	(0.26)	68.1	0.90	(0.61-1.33)
HF						
Non-users	36,699	231	(0.63)	190.0	1.00	(Reference)
Tamoxifen	58,809	191	(0.32)	299.0	0.94	(0.77-1.16)
Toremifene	1,502	12	(0.80)	11.7	0.83	(0.46-1.49)
Anastrozole	9,173	67	(0.73)	47.2	1.02	(0.77-1.35)
Letrozole	14,495	74	(0.51)	68.1	0.78	(0.60-1.03)
Arrhythmia						
Non-users	36,699	263	(0.72)	190.0	1.00	(Reference)
Tamoxifen	58,809	304	(0.52)	299.0	0.99	(0.83-1.17)
Toremifene	1,502	27	(1.80)	11.7	1.28	(0.86-1.90)
Anastrozole	9,173	80	(0.87)	47.2	0.93	(0.72-1.20)
Letrozole	14,495	121	(0.83)	68.1	1.04	(0.84-1.30)
T2DM						
Non-users	36,699	1,581	(4.31)	190.0	1.00	(Reference)
Tamoxifen	58,809	1,910	(3.25)	299.0	1.14	(1.07-1.23)
Toremifene	1,502	157	(10.45)	11.7	1.15	(0.97-1.35)
Anastrozole	9,173	591	(6.44)	47.2	1.10	(1.00-1.21)
Letrozole	14,495	834	(5.75)	68.1	1.14	(1.05-1.25)

AIs, aromatase inhibitors; CHD, coronary heart diseases; CI, confidence intervals; CVD, cardiovascular diseases; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PY, person-years; SERMs, selective estrogen receptor modulators; T2D, type 2 diabetes; * Adjusted for age at diagnosis, income level, region of residence, histological subtype, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2D (or CVDs).

Appendix 26. Baseline characteristics of study population after PSM; SERMs vs. non-users

	Non-users (N=31,022, 50.0%)		SERMs (N=31,022, 50.0%)		SMD
Age at diagnosis (mean, SD)	48.0	(9.8)	47.3	(9.8)	-0.08
<40	6,038	(19.5)	5,800	(18.7)	
40-49	11,652	(37.6)	15,192	(49.0)	
50-59	9,948	(32.1)	6,789	(21.9)	
60-69	2,578	(8.3)	2,032	(6.6)	
≥70	806	(2.6)	1,209	(3.9)	
Insurance based income					
1st (lowest)	7,565	(24.4)	7,652	(24.7)	0.01
2nd	5,991	(19.3)	6,011	(19.4)	
3rd	7,358	(23.7)	7,486	(24.1)	
4rd (highest)	10,108	(32.6)	9,873	(31.8)	
Region of residence					
Metropolitan	15,387	(49.6)	15,094	(48.7)	-0.02
Urban	6,866	(22.1)	6,996	(22.6)	
Rural	8,684	(28.0)	8,842	(28.5)	
Histological type					
Invasive	27,661	(89.2)	27,367	(88.2)	-0.03
<i>In situ</i>	3,361	(10.8)	3,655	(11.8)	
Surgery					
No	5,185	(16.7)	5,180	(16.7)	0.00
Yes	25,837	(83.3)	25,842	(83.3)	
Chemotherapy					
No	10,286	(33.2)	9,626	(31.0)	0.05
Yes	20,736	(66.8)	21,396	(69.0)	
Radiotherapy					
No	12,035	(38.8)	12,491	(40.3)	-0.03
Yes	18,987	(61.2)	18,531	(59.7)	
Trastuzumab					
No	27,653	(89.1)	27,035	(87.1)	0.06
Yes	3,369	(10.9)	3,987	(12.9)	
Hypertension					
No	27,887	(89.9)	27,964	(90.1)	-0.01
Yes	3,135	(10.1)	3,058	(9.9)	
Dyslipidemia					
No	28,701	(92.5)	28,681	(92.5)	<0.01
Yes	2,321	(7.5)	2,341	(7.5)	
Osteoporosis					
No	28,964	(93.4)	28,956	(93.3)	<0.01
Yes	2,058	(6.6)	2,066	(6.7)	

PSM, propensity score matching; SERMs, selective estrogen receptor modulators; SMD, standardized mean difference. If SMD >0.1, the covariate has the poor balance.

Appendix 27. Baseline characteristics of study population after PSM; AIs vs. non-users

	Non-users (N=17,336, 50.0%)		AIs (N=17,336, 50.0%)		SMD
Age at diagnosis (mean, SD)	57.5	(8.8)	56.6	(7.5)	-0.06
<40	179	(1.0)	90	(0.5)	
40-49	2,605	(15.0)	2,036	(11.7)	
50-59	8,944	(51.6)	10,254	(59.1)	
60-69	3,932	(22.7)	3,797	(21.9)	
≥70	1,676	(9.7)	1,159	(6.7)	
Insurance based income					
1st (lowest)	4,565	(26.3)	4,425	(25.5)	-0.02
2nd	3,296	(19.0)	3,242	(18.7)	
3rd	3,972	(22.9)	3,988	(23.0)	
4rd (highest)	5,503	(31.7)	5,681	(32.8)	
Region of residence					
Metropolitan	8,894	(51.3)	8,898	(51.3)	<0.01
Urban	3,281	(18.9)	3,394	(19.6)	
Rural	5,128	(29.6)	5,012	(28.9)	
Histological type					
Invasive	17,236	(99.4)	17,233	(99.4)	<0.01
<i>In situ</i>	100	(0.6)	103	(0.6)	
Surgery					
No	2,493	(14.4)	2,205	(12.7)	0.05
Yes	14,843	(85.6)	15,131	(87.3)	
Chemotherapy					
No	4,430	(25.6)	4,529	(26.1)	-0.01
Yes	12,906	(74.4)	12,807	(73.9)	
Radiotherapy					
No	6,387	(36.8)	5,955	(34.4)	0.05
Yes	10,949	(63.2)	11,381	(65.6)	
Trastuzumab					
No	1,485	(8.6)	15,152	(87.4)	-0.06
Yes	2,531	(14.6)	2,184	(12.6)	
Hypertension					
No	13,768	(79.4)	13,584	(78.4)	0.03
Yes	3,568	(20.6)	3,752	(21.6)	
Dyslipidemia					
No	14,973	(86.4)	14,899	(85.9)	0.01
Yes	2,363	(13.6)	2,437	(14.1)	
Osteoporosis					
No	15,355	(88.6)	15,396	(88.8)	-0.01
Yes	1,981	(11.4)	1,940	(11.2)	

PSM, propensity score matching; AIs, aromatase inhibitors; SMD, standardized mean difference. If SMD >0.1, the covariate has the poor balance.

Appendix 28. Baseline characteristics of study population after PSM; AIs vs. SERMs

	SERMs (N=11,209, 50.0%)		AIs (N=11,209, 50.0%)		SMD
Age at diagnosis (mean, SD)	55.2	(8.9)	55.2	(8.4)	0.01
<40	105	(0.9)	90	(0.8)	
40-49	2,406	(21.5)	2,046	(18.3)	
50-59	6,052	(54.0)	6,519	(58.2)	
60-69	1,588	(14.2)	1,633	(14.6)	
≥70	1,058	(9.4)	921	(8.2)	
Insurance based income					
1st (lowest)	2,914	(26.0)	2,888	(25.8)	-0.01
2nd	2,223	(19.8)	2,103	(18.8)	
3rd	2,462	(22.0)	2,422	(21.6)	
4rd (highest)	3,610	(32.2)	3,796	(33.9)	
Region of residence					
Metropolitan	5,468	(48.8)	5,493	(49.0)	<0.01
Urban	2,356	(21.0)	2,388	(21.3)	
Rural	3,358	(30.0)	3,303	(29.5)	
Histological type					
Invasive	11,072	(98.8)	11,108	(99.1)	0.03
<i>In situ</i>	137	(1.2)	101	(0.9)	
Surgery					
No	1,551	(13.8)	1,451	(12.9)	0.03
Yes	9,658	(86.2)	9,758	(87.1)	
Chemotherapy					
No	3,808	(34.0)	4,120	(36.8)	-0.06
Yes	7,401	(66.0)	7,089	(63.2)	
Radiotherapy					
No	3,795	(33.9)	3,964	(35.4)	-0.03
Yes	7,414	(66.1)	7,245	(64.6)	
Trastuzumab					
No	10,148	(90.5)	10,248	(91.4)	-0.03
Yes	1,061	(9.5)	961	(8.6)	
Hypertension					
No	9,126	(81.4)	9,075	(81.0)	0.01
Yes	2,083	(18.6)	2,134	(19.0)	
Dyslipidemia					
No	9,807	(87.5)	9,946	(88.7)	-0.04
Yes	1,402	(12.5)	1,263	(11.3)	
Osteoporosis					
No	10,062	(89.8)	10,112	(90.2)	-0.01
Yes	1,147	(10.2)	1,097	(9.8)	

PSM, propensity score matching; SERMs, selective estrogen receptor modulators; AIs, aromatase inhibitors; SMD, standardized mean difference. If SMD >0.1, the covariate has the poor balance.

Appendix 29. The comparison of results between before and after PSM (SERMs vs. non-users)

	Before PSM (Main findings)						After PSM					
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	HR (95% CI)*		No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	HR (95% CI)†	
Composite of CVD												
Non-users	36,699	1,339	(3.65)	190.0	1.00	(Reference)	31,022	965	(3.11)	164.0	1.00	(Reference)
SERMs	61,195	1,526	(2.49)	318.0	1.13	(1.05-1.21)	31,022	1,009	(3.25)	164.7	1.02	(0.91-1.15)
Stroke												
Non-users	36,699	335	(0.91)	190.0	1.00	(Reference)	31,022	216	(0.70)	164.0	1.00	(Reference)
SERMs	61,195	356	(0.58)	318.0	1.20	(1.04-1.40)	31,022	265	(0.85)	164.7	1.15	(0.91-1.46)
CHD												
Non-users	36,699	414	(1.13)	190.0	1.00	(Reference)	31,022	315	(1.02)	164.0	1.00	(Reference)
SERMs	61,195	465	(0.76)	318.0	1.03	(0.90-1.18)	31,022	303	(0.98)	164.7	0.98	(0.78-1.23)
VTE												
Non-users	36,699	96	(0.26)	190.0	1.00	(Reference)	31,022	68	(0.22)	164.0	1.00	(Reference)
SERMs	61,195	154	(0.25)	318.0	1.47	(1.13-1.90)	31,022	86	(0.28)	164.7	1.60	(1.05-2.44)
HF												
Non-users	36,699	231	(0.63)	190.0	1.00	(Reference)	31,022	162	(0.52)	164.0	1.00	(Reference)
SERMs	61,195	206	(0.34)	318.0	0.98	(0.81-1.18)	31,022	153	(0.49)	164.7	0.87	(0.66-1.14)
Arrhythmia												
Non-users	36,699	263	(0.72)	190.0	1.00	(Reference)	31,022	204	(0.66)	164.0	1.00	(Reference)
SERMs	61,195	346	(0.57)	318.0	1.14	(0.97-1.34)	31,022	203	(0.65)	164.7	0.93	(0.71-1.22)
T2DM												
Non-users	36,699	1,581	(4.31)	190.0	1.00	(Reference)	31,022	1,216	(3.92)	164.0	1.00	(Reference)
SERMs	61,195	2,136	(3.49)	318.0	1.22	(1.14-1.30)	31,022	1,397	(4.50)	164.7	1.25	(1.13-1.39)

PSM, propensity score matching; PY, person-years; SERMs, selective estrogen receptor modulators; CVD, cardiovascular diseases; CHD, coronary heart diseases; HF, heart failure; T2DM, type 2 diabetes mellitus; *Adjusted for age, insurance based income, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2DM (of CVDs). †Non-users and SERMs users were matched as the 1:1 ratio according to age, insurance based income, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, and osteoporosis using the PSM, and T2DM (or CVDs) was added in the adjusted model

Appendix 30. The comparison of results between before and after PSM (AIs vs. non-users)

	Before PSM (Main findings)						After PSM					
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	HR (95% CI)*		No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	HR (95% CI)†	
Composite of CVD												
Non-users	36,699	1,339	(3.65)	190.0	1.00	(Reference)	17,336	870	(5.02)	87.2	1.00	(Reference)
AIs	24,633	1,159	(4.71)	120.2	1.14	(1.05-1.23)	17,336	762	(4.40)	87.0	0.92	(0.81-1.04)
Stroke												
Non-users	36,699	335	(0.91)	190.0	1.00	(Reference)	17,336	256	(1.48)	87.2	1.00	(Reference)
AIs	24,633	337	(1.37)	120.2	1.16	(0.99-1.35)	17,336	209	(1.21)	87.0	0.79	(0.61-1.01)
CHD												
Non-users	36,699	414	(1.13)	190.0	1.00	(Reference)	17,336	269	(1.55)	87.2	1.00	(Reference)
AIs	24,633	389	(1.58)	120.2	1.22	(1.06-1.41)	17,336	262	(1.51)	87.0	1.00	(0.80-1.24)
VTE												
Non-users	36,699	96	(0.26)	190.0	1.00	(Reference)	17,336	61	(0.35)	87.2	1.00	(Reference)
AIs	24,633	74	(0.30)	120.2	1.17	(0.86-1.58)	17,336	49	(0.28)	87.0	0.96	(0.58-1.59)
HF												
Non-users	36,699	231	(0.63)	190.0	1.00	(Reference)	17,336	126	(0.73)	87.2	1.00	(Reference)
AIs	24,633	156	(0.63)	120.2	1.05	(0.85-1.29)	17,336	110	(0.63)	87.0	0.90	(0.66-1.24)
Arrhythmia												
Non-users	36,699	263	(0.72)	190.0	1.00	(Reference)	17,336	158	(0.91)	87.2	1.00	(Reference)
AIs	24,633	205	(0.83)	120.2	1.08	(0.90-1.30)	17,336	133	(0.77)	87.0	1.05	(0.77-1.42)
T2DM												
Non-users	36,699	1,581	(4.31)	190.0	1.00	(Reference)	17,336	1,015	(5.85)	87.2	1.00	(Reference)
AIs	24,633	1,490	(6.05)	120.2	1.22	(1.14-1.31)	17,336	1,021	(5.89)	87.0	1.03	(0.92-1.16)

PSM, propensity score matching; PY, person-years; AIs, aromatase inhibitors; CVD, cardiovascular diseases; CHD, coronary heart diseases; VTE, venous thromboembolism; HF, heart failure; T2DM, type 2 diabetes mellitus; *Adjusted for age, insurance based income, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2DM (or CVDs). †Non-users and AIs users were matched as the 1:1 ratio according to age, insurance based income, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, and osteoporosis using the PSM, and T2DM (or CVDs) was added in the adjusted model

Appendix 31. The comparison of results between before and after PSM (AIs vs. SERMs)

	Before PSM (Main findings)						After PSM					
	No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	HR (95% CI)*		No. of total	No. of events	(%)	1,000 PY	HR (95% CI)†	
Composite of CVD												
SERMs	61,195	1,526	(2.49)	318.0	1.00	(Reference)	11,209	564	(5.03)	55.7	1.00	(Reference)
AIs	24,633	1,159	(4.71)	120.2	1.01	(0.93-1.09)	11,209	462	(4.12)	58.1	0.94	(0.80-1.10)
Stroke												
SERMs	61,195	356	(0.58)	318.0	1.00	(Reference)	11,209	176	(1.57)	55.7	1.00	(Reference)
AIs	24,633	337	(1.37)	120.2	0.96	(0.83-1.12)	11,209	125	(1.12)	58.1	0.77	(0.56-1.06)
CHD												
SERMs	61,195	465	(0.76)	318.0	1.00	(Reference)	11,209	176	(1.57)	55.7	1.00	(Reference)
AIs	24,633	389	(1.58)	120.2	1.19	(1.03-1.37)	11,209	164	(1.46)	58.1	1.18	(0.88-1.59)
VTE												
SERMs	61,195	154	(0.25)	318.0	1.00	(Reference)	11,209	44	(0.39)	55.7	1.00	(Reference)
AIs	24,633	74	(0.30)	120.2	0.80	(0.60-1.06)	11,209	29	(0.26)	58.1	0.74	(0.42-1.28)
HF												
SERMs	61,195	206	(0.34)	318.0	1.00	(Reference)	11,209	70	(0.62)	55.7	1.00	(Reference)
AIs	24,633	156	(0.63)	120.2	1.07	(0.87-1.33)	11,209	61	(0.54)	58.1	0.95	(0.62-1.47)
Arrhythmia												
SERMs	61,195	346	(0.57)	318.0	1.00	(Reference)	11,209	99	(0.88)	55.7	1.00	(Reference)
AIs	24,633	205	(0.83)	120.2	0.95	(0.79-1.14)	11,209	84	(0.75)	58.1	0.96	(0.65-1.43)
T2DM												
SERMs	61,195	2,136	(3.49)	318.0	1.00	(Reference)	11,209	765	(6.82)	55.7	1.00	(Reference)
AIs	24,633	1,490	(6.05)	120.2	1.00	(0.94-1.08)	11,209	618	(5.51)	58.1	0.80	(0.70-0.93)

PSM, propensity score matching; PY, person-years; AIs, aromatase inhibitors; SERMs, selective estrogen receptor modulators; CVD, cardiovascular diseases; CHD, coronary heart diseases; VTE, venous thromboembolism; HF, heart failure; T2DM, type 2 diabetes mellitus; *Adjusted for age, insurance based income, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, osteoporosis, and T2DM (or CVDs). †SERMs and AIs users were matched as the 1:1 ratio according to age, insurance based income, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, and osteoporosis using the PSM, and T2DM (or CVDs) was added in the adjusted model

Appendix 32. Baseline characteristics of subjects who received/did not receive the general health screening after the first diagnosis of breast cancer

	Subjects did not receive the health screening (N=2,971, 15.7%)		Subjected who received the health screening (N=16,002, 84.3%)		P ¹
Age at diagnosis	52.6	(12.1)	50.6	(9.1)	<0.001
<40	270	(9.1)	1,085	(6.8)	<0.001
40-49	1,120	(37.7)	6,902	(43.1)	
50-59	771	(26.0)	5,154	(32.2)	
60-69	482	(16.2)	2,320	(14.5)	
≥70	328	(11.0)	541	(3.4)	
Insurance based income					
Q1 (lowest)	679	(22.9)	3,560	(22.3)	0.153
Q2	577	(19.4)	3,066	(19.2)	
Q3	733	(24.7)	3,751	(23.4)	
Q4 (highest)	982	(33.1)	5,625	(35.2)	
Region of residence					
Metropolitan	1,508	(50.8)	8,152	(50.9)	0.161
Urban	572	(19.3)	3,285	(20.5)	
Rural	888	(29.9)	4,564	(28.5)	
Histological type					
Invasive	2,895	(97.4)	14,746	(92.2)	<0.001
<i>In situ</i>	76	(2.6)	1,256	(7.9)	
BMI at baseline	23.8	(3.6)	23.5	(3.1)	<0.001
<18.5	116	(3.9)	434	(2.7)	<0.001
18.5-22.9	1,224	(41.2)	7,066	(44.2)	
23.0-24.9	636	(21.4)	3,841	(24.0)	
25.0-29.9	817	(27.5)	4,104	(25.7)	
≥30.0	178	(6.0)	557	(3.5)	
Hypertension					
No	2,355	(79.3)	13,376	(83.6)	<0.001
Yes	616	(20.7)	2,626	(16.4)	
Dyslipidemia					
No	2,810	(94.6)	15,064	(94.1)	0.343
Yes	161	(5.4)	938	(5.9)	
Diabetes					
No	2,763	(93.0)	15,254	(95.3)	<0.001
Yes	208	(7.0)	748	(4.7)	
Surgery					
No	351	(11.8)	749	(4.7)	<0.001
Yes	2,620	(88.2)	15,253	(95.3)	
Endocrine therapy					
No	1,042	(35.1)	4,448	(27.8)	<0.001
Yes	1,929	(64.9)	11,554	(72.2)	
Chemotherapy					
No	610	(20.5)	5,336	(33.4)	<0.001
Yes	2,361	(79.5)	10,666	(66.7)	
Radiotherapy					
No	1,070	(36.0)	5,915	(37.0)	0.325
Yes	1,901	(64.0)	10,087	(63.0)	

	Subjects did not receive the health screening (N=2,971, 15.7%)	Subjected who received the health screening (N=16,002, 84.3%)	P ¹
Trastuzumab			
No	2,605 (87.7)	15,272 (95.4)	<0.001
Yes	366 (12.3)	730 (4.6)	
Smoking			
Never	2,628 (93.5)	14,460 (96.0)	<0.001
Ever	184 (6.5)	610 (4.1)	
Unknown	159	932	
Alcohol consumption			
Never	2,200 (77.7)	11,912 (78.4)	0.414
Ever	632 (22.3)	3,287 (21.6)	
Unknown	139	803	
Regular exercise			
No	1,575 (55.5)	7,302 (48.1)	<0.001
Yes	1,263 (44.5)	7,870 (51.9)	
Unknown	133	830	
Menopausal status			
Premenopausal	970 (46.9)	6,521 (49.9)	0.011
Postmenopausal	1,099 (53.1)	6,549 (50.1)	
Unknown	902	2,932	
Year at diagnosis			
2006	600 (20.2)	3,144 (19.7)	0.539
2007	648 (21.8)	3,352 (21.0)	
2008	827 (27.8)	4,592 (28.7)	
2009	896 (30.2)	4,914 (30.7)	
Number of F/U			
1	-	2,191 (13.7)	
2	-	2,229 (13.9)	
3	-	2,596 (16.2)	
4	-	3,066 (19.2)	
5	-	3,888 (24.3)	
6	-	738 (4.6)	
7	-	408 (2.5)	
8	-	281 (1.8)	
9	-	293 (1.8)	
10	-	311 (1.9)	
11	-	1 (0.0)	
Waist circumference	79.2 (9.5)	77.4 (8.5)	<0.001
Missing	1,941 (65.3)	9,248 (57.8)	
Systolic blood pressure	124.1 (18.4)	120.6 (16.2)	<0.001
Missing	0 (0.0)	3 (0.0)	
Diastolic blood pressure	76.4 (11.2)	75.0 (10.5)	<0.001
Missing	0 (0.0)	3 (0.0)	
Total cholesterol	199.5 (39.3)	196.4 (37.0)	<0.001
Missing	4 (0.1)	23 (0.1)	
Fasting glucose	98.1 (28.8)	94.7 (20.6)	<0.001
Missing	4 (0.1)	12 (0.1)	

¹Chi-square test for categorical variables and t-test for continuous variables

Appendix 33. Baseline characteristics of study population according to 2-year percent weight change after diagnosis

	Loss ($\geq 5\%$) (N=2,245, 21.4%)		Loss vs. stable OR (95% CI) ¹		Stable ($< 5\%$) (N=6,740, 64.3%)		Gain ($\geq 5\%$) (N=1,505, 14.3%)		Gain vs. stable OR (95% CI) ¹	
Age at diagnosis	51.4	(8.9)			51.0	(9.0)	48.9	(9.1)		
<40	131	(0.8)	0.94	(0.81-1.21)	443	(6.6)	159	(10.6)	1.03	(0.81-1.31)
40-49	897	(40.0)	1.00	(Reference)	2,770	(41.1)	725	(48.2)	1.00	(Reference)
50-59	783	(34.9)	0.99	(0.91-1.11)	2,276	(33.8)	423	(28.1)	0.78	(0.71-0.91)
60-69	356	(15.9)	0.94	(0.81-1.11)	1,026	(15.2)	159	(10.6)	0.73	(0.61-0.91)
≥ 70	78	(3.5)	0.99	(0.71-1.31)	225	(3.3)	39	(2.6)	0.85	(0.61-1.31)
Insurance based income										
Q1 (lowest)	484	(21.6)	1.00	(Reference)	1,510	(22.4)	386	(25.7)	1.00	(Reference)
Q2	429	(19.1)	1.05	(0.91-1.21)	1,254	(18.6)	307	(20.4)	0.94	(0.81-1.11)
Q3	548	(24.4)	1.10	(1.01-1.31)	1,555	(23.1)	357	(23.7)	0.89	(0.81-1.11)
Q4 (highest)	784	(34.9)	1.05	(0.91-1.21)	2,421	(35.9)	455	(30.2)	0.74	(0.61-0.91)
Region										
Metropolitan	1,130	(50.3)	1.00	(Reference)	3,454	(51.3)	749	(49.8)	1.00	(Reference)
Urban	461	(20.5)	1.02	(0.91-1.21)	1,382	(20.5)	311	(20.7)	0.99	(0.91-1.11)
Rural	653	(29.1)	0.98	(0.91-1.11)	1,904	(28.3)	445	(29.6)	1.08	(0.91-1.21)
Histological type										
Invasive	2,104	(93.7)	1.00	(Reference)	6,066	(90.0)	1,385	(92.0)	1.00	(Reference)
<i>In situ</i>	141	(6.3)	0.81	(0.71-1.01)	674	(10.0)	120	(8.0)	0.83	(0.71-1.01)
Chemotherapy										
No	719	(32.0)	1.00	(Reference)	2,835	(42.1)	553	(36.7)	1.00	(Reference)
Yes	1,526	(68.0)	1.43	(1.31-1.61)	3,905	(57.9)	952	(63.3)	1.13	(1.01-1.31)
Radiotherapy										
No	908	(40.5)	1.00	(Reference)	2,675	(39.7)	580	(38.5)	1.00	(Reference)
Yes	1,337	(59.6)	0.89	(0.81-1.01)	4,065	(60.3)	925	(61.5)	1.01	(0.91-1.11)
Endocrine therapy										
No	724	(32.3)	1.00	(Reference)	2,040	(30.3)	451	(30.0)	1.00	(Reference)
Yes	1,521	(67.8)	0.88	(0.81-1.01)	4,700	(69.7)	1,054	(70.0)	1.00	(0.91-1.11)

	Loss ($\geq 5\%$) (N=2,245, 21.4%)	Loss vs. stable OR (95% CI) ¹	Stable ($< 5\%$) (N=6,740, 64.3%)	Gain ($\geq 5\%$) (N=1,505, 14.3%)	Gain vs. stable OR (95% CI) ¹
Surgery					
No	95 (4.2)	1.00 (Reference)	452 (6.7)	84 (5.6)	1.00 (Reference)
Yes	2,150 (95.8)	1.51 (1.21-1.91)	6,288 (93.3)	1,421 (94.4)	1.00 (0.81-1.31)
Targeted therapy					
No	2,172 (96.8)	1.00 (Reference)	6,576 (97.6)	1,460 (97.0)	1.00 (Reference)
Yes	73 (3.3)	1.14 (0.91-1.51)	164 (2.4)	45 (3.0)	1.17 (0.81-1.61)
Hypertension					
No	1,845 (82.2)	1.00 (Reference)	5,641 (83.7)	1,334 (88.6)	1.00 (Reference)
Yes	400 (17.8)	0.95 (0.81-1.11)	1,099 (16.3)	171 (11.4)	0.91 (0.81-1.11)
Dyslipidemia					
No	2,100 (93.5)	1.00 (Reference)	6,308 (93.6)	1,448 (96.2)	1.00 (Reference)
Yes	145 (6.5)	0.92 (0.71-1.11)	432 (6.4)	57 (3.8)	0.76 (0.61-1.01)
Diabetes mellitus					
No	2,113 (94.1)	1.00 (Reference)	6,458 (95.8)	1,457 (96.8)	1.00 (Reference)
Yes	132 (5.9)	1.33 (1.11-1.71)	282 (4.2)	48 (3.2)	1.05 (0.81-1.51)
BMI at baseline					
<18.5	25 (1.1)	0.56 (0.41-0.91)	174 (2.6)	89 (5.9)	1.67 (1.31-2.21)
18.5-22.9	763 (34.0)	1.00 (Reference)	3,083 (45.7)	863 (57.3)	1.00 (Reference)
23.0-24.9	622 (27.7)	1.58 (1.41-1.81)	1,622 (24.1)	284 (18.9)	0.66 (0.61-0.81)
≥ 25.0	835 (37.2)	1.82 (1.61-2.11)	1,861 (27.6)	269 (17.9)	0.55 (0.51-0.61)

¹The odds ratio was mutually adjusted for other covariates.

Appendix 34. Baseline characteristics of study population according to 10-year percent weight change after diagnosis

	Loss ($\geq 5\%$) (N=2,992, 23.5%)	Loss vs. stable OR (95% CI) ¹	Stable ($< 5\%$) (N=6,974, 54.7%)	Gain ($\geq 5\%$) (N=2,792, 21.9%)	Gain vs. stable OR (95% CI) ¹
Age at diagnosis	52.1 (8.7)		50.1 (8.0)	46.9 (8.4)	
<40	110 (3.7)	0.88 (0.71-1.11)	385 (5.5)	391 (14.0)	1.96 (1.61-2.31)
40-49	1,174 (39.2)	1.00 (Reference)	3,201 (45.9)	1,438 (51.5)	1.00 (Reference)
50-59	1,073 (35.9)	1.18 (1.11-1.31)	2,387 (34.2)	720 (25.8)	0.71 (0.61-0.81)
60-69	520 (17.4)	1.46 (1.21-1.71)	872 (12.5)	213 (7.6)	0.59 (0.51-0.71)
≥ 70	115 (3.8)	2.13 (1.61-2.91)	129 (1.9)	30 (1.1)	0.58 (0.41-0.91)
Insurance based income					
Q1 (lowest)	643 (21.5)	1.00 (Reference)	1,545 (22.2)	658 (23.6)	1.00 (Reference)
Q2	572 (19.1)	1.06 (0.91-1.21)	1,303 (18.7)	576 (20.6)	1.01 (0.91-1.21)
Q3	696 (23.3)	1.03 (0.91-1.21)	1,612 (23.1)	672 (24.1)	0.95 (0.81-1.11)
Q4 (highest)	1,081 (36.1)	1.04 (0.91-1.21)	2,514 (36.1)	886 (31.7)	0.83 (0.71-0.91)
Region					
Metropolitan	1,483 (49.6)	1.00 (Reference)	3,628 (52.0)	1,410 (50.5)	1.00 (Reference)
Urban	629 (21.0)	1.09 (1.01-1.21)	1,438 (20.6)	589 (21.1)	1.01 (0.91-1.11)
Rural	880 (29.4)	1.07 (1.01-1.21)	1,908 (27.4)	793 (28.4)	1.10 (1.01-1.21)
Histological type					
Invasive	2,772 (92.7)	1.00 (Reference)	6,394 (91.7)	2,532 (90.7)	1.00 (Reference)
<i>In situ</i>	220 (7.4)	1.02 (0.91-1.21)	580 (8.3)	260 (9.3)	1.05 (0.91-1.31)
Chemotherapy					
No	990 (33.1)	1.00 (Reference)	2,468 (35.4)	992 (35.5)	1.00 (Reference)
Yes	2,002 (66.9)	1.21 (1.11-1.31)	4,506 (64.6)	1,800 (64.5)	0.91 (0.81-1.01)
Radiotherapy					
No	1,167 (39.0)	1.00 (Reference)	2,579 (37.0)	1,049 (37.6)	1.00 (Reference)
Yes	1,825 (61.0)	0.93 (0.91-1.01)	4,395 (63.0)	1,743 (62.4)	0.95 (0.91-1.01)
Endocrine therapy					
No	784 (26.2)	1.00 (Reference)	1,962 (28.1)	802 (28.7)	1.00 (Reference)
Yes	2,208 (73.8)	1.17 (1.11-1.31)	5,012 (71.9)	1,990 (71.3)	0.95 (0.91-1.11)

	Loss ($\geq 5\%$) (N=2,992, 23.5%)	Loss vs. stable OR (95% CI) ¹	Stable ($< 5\%$) (N=6,974, 54.7%)	Gain ($\geq 5\%$) (N=2,792, 21.9%)	Gain vs. stable OR (95% CI) ¹
Surgery					
No	136 (4.6)	1.00 (Reference)	312 (4.5)	113 (4.1)	1.00 (Reference)
Yes	2,856 (95.5)	0.92 (0.71-1.21)	6,662 (95.5)	2,679 (96.0)	1.08 (0.91-1.41)
Targeted therapy					
No	2,890 (96.6)	1.00 (Reference)	6,752 (96.8)	2,690 (96.4)	1.00 (Reference)
Yes	102 (3.4)	1.06 (0.81-1.41)	222 (3.2)	102 (3.7)	1.18 (0.91-1.51)
Hypertension					
No	2,437 (81.5)	1.00 (Reference)	5,971 (85.6)	2,503 (89.7)	1.00 (Reference)
Yes	555 (18.6)	0.95 (0.81-1.11)	1,003 (14.4)	289 (10.4)	1.00 (0.91-1.21)
Dyslipidemia					
No	2,791 (93.3)	1.00 (Reference)	6,612 (94.8)	2,679 (96.0)	1.00 (Reference)
Yes	201 (6.7)	0.99 (0.81-1.21)	362 (5.2)	113 (4.1)	1.10 (0.91-1.41)
Diabetes mellitus					
No	2,770 (92.6)	1.00 (Reference)	6,770 (97.1)	2,740 (98.1)	1.00 (Reference)
Yes	222 (7.4)	2.22 (1.81-2.71)	204 (2.9)	52 (1.9)	0.85 (0.61-1.21)
BMI at baseline					
<18.5	44 (1.5)	0.85 (0.61-1.21)	166 (2.4)	145 (5.2)	1.52 (1.21-1.91)
18.5-22.9	1,051 (35.1)	1.00 (Reference)	3,230 (46.3)	1,552 (55.6)	1.00 (Reference)
23.0-24.9	755 (25.2)	1.28 (1.11-1.41)	1,720 (24.7)	577 (20.7)	0.78 (0.71-0.91)
≥ 25.0	1,142 (38.2)	1.69 (1.51-1.91)	1,858 (26.6)	518 (18.6)	0.67 (0.61-0.81)

¹The odds ratio was mutually adjusted for other covariates.

Appendix 35. Association of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by BMI at baseline (BMI cut off for Asian; 7 categories)

BMI at baseline	Loss ($\geq 5\%$) (N=2,751, 23.4%)					Stable (within 5%) (N=6,935, 58.9%)					Gain ($\geq 5\%$) (N=2,093, 17.8%)				
	Total	Event	(%)	HR	(95% CI) ¹	Total	Event	(%)	HR	(95% CI) ¹	Total	Event	(%)	HR	(95% CI) ¹
Composite of CVD															
<18.5	27	1	(3.7)	0.75	(0.08-6.99)	186	9	(4.8)	1.00	(Reference)	116	3	(2.6)	0.55	(0.14-2.13)
18.5-20.9	243	10	(4.1)	1.41	(0.69-2.85)	1,286	38	(3.0)	1.00	(Reference)	530	16	(3.0)	1.16	(0.64-2.09)
21.0-22.9	671	27	(4.0)	0.82	(0.53-1.25)	1,930	95	(4.9)	1.00	(Reference)	604	15	(2.5)	0.57	(0.33-0.98)
23.0-24.9	761	46	(6.0)	0.88	(0.62-1.27)	1,668	95	(5.7)	1.00	(Reference)	419	15	(3.6)	0.77	(0.45-1.34)
25.0-26.9	533	41	(7.7)	1.33	(0.89-2.00)	1,061	59	(5.6)	1.00	(Reference)	229	13	(5.7)	1.20	(0.66-2.20)
27.0-29.9	380	25	(6.6)	0.69	(0.43-1.11)	625	55	(8.8)	1.00	(Reference)	108	6	(5.6)	0.82	(0.35-1.94)
≥ 30	136	12	(8.8)	1.61	(0.67-3.88)	179	10	(5.6)	1.00	(Reference)	37	2	(5.4)	0.98	(0.20-4.77)
Stroke															
<18.5	27	0	(0.0)	-		186	4	(2.2)	1.00	(Reference)	116	1	(0.9)	0.24	(0.02-3.23)
18.5-20.9	243	6	(2.5)	2.31	(0.86-6.22)	1,286	13	(1.0)	1.00	(Reference)	530	9	(1.7)	1.91	(0.79-4.60)
21.0-22.9	671	15	(2.2)	0.90	(0.50-1.62)	1,930	48	(2.5)	1.00	(Reference)	604	9	(1.5)	0.68	(0.33-1.40)
23.0-24.9	761	23	(3.0)	1.07	(0.63-1.83)	1,668	37	(2.2)	1.00	(Reference)	419	7	(1.7)	0.97	(0.43-2.18)
25.0-26.9	533	25	(4.7)	2.24	(1.26-3.98) ²	1,061	23	(2.2)	1.00	(Reference)	229	2	(0.9)	0.52	(0.12-2.21)
27.0-29.9	380	10	(2.6)	0.65	(0.31-1.36)	625	24	(3.8)	1.00	(Reference)	108	1	(0.9)	0.37	(0.05-2.79)
≥ 30	136	5	(3.7)	2.27	(0.53-9.65)	179	4	(2.2)	1.00	(Reference)	37	0	(0.0)	-	
CHD															
<18.5	27	1	(3.7)	0.96	(0.08-12.20)	186	5	(2.7)	1.00	(Reference)	116	2	(1.7)	0.65	(0.12-3.54)
18.5-20.9	243	2	(0.8)	0.51	(0.12-2.16)	1,286	23	(1.8)	1.00	(Reference)	530	7	(1.3)	0.85	(0.36-2.01)
21.0-22.9	671	12	(1.8)	0.80	(0.42-1.53)	1,930	41	(2.1)	1.00	(Reference)	604	6	(1.0)	0.50	(0.21-1.19)
23.0-24.9	761	22	(2.9)	0.92	(0.55-1.56)	1,668	46	(2.8)	1.00	(Reference)	419	6	(1.4)	0.61	(0.26-1.44)
25.0-26.9	533	15	(2.8)	0.86	(0.46-1.61)	1,061	31	(2.9)	1.00	(Reference)	229	10	(4.4)	1.72	(0.84-3.54)
27.0-29.9	380	14	(3.7)	0.86	(0.44-1.67)	625	26	(4.2)	1.00	(Reference)	108	5	(4.6)	1.19	(0.44-3.24)
≥ 30	136	5	(3.7)	0.76	(0.23-2.51)	179	7	(3.9)	1.00	(Reference)	37	2	(5.4)	1.28	(0.23-7.11)

Thrombotic events														
<18.5	27	0	(0.0)	-		186	0	(0.0)	1.00	(Reference)	116	0	(0.0)	-
18.5-20.9	243	2	(0.8)	4.49	(0.66-30.50)	1,286	3	(0.2)	1.00	(Reference)	530	0	(0.0)	-
21.0-22.9	671	1	(0.1)	0.34	(0.04-2.67)	1,930	10	(0.5)	1.00	(Reference)	604	0	0.0	-
23.0-24.9	761	6	(0.8)	0.79	(0.30-2.11)	1,668	14	(0.8)	1.00	(Reference)	419	2	(0.5)	0.69 (0.16-3.06)
25.0-26.9	533	2	(0.4)	0.61	(0.13-2.93)	1,061	7	(0.7)	1.00	(Reference)	229	1	(0.4)	0.63 (0.08-5.23)
27.0-29.9	380	2	(0.5)	0.39	(0.07-2.03)	625	6	(1.0)	1.00	(Reference)	108	1	(0.9)	1.35 (0.15-12.55)
≥30	136	3	(2.2)	-		179	0	(0.0)	1.00	(Reference)	37	0	(0.0)	-

¹Adjusted for age at baseline (continuous), insurance based income, region of residence, histological type, surgery, endocrine therapy, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, and diabetes. ²Significance remained after FDR test(P<0.05).

Appendix 36. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by endocrine therapy

	No endocrine therapy (N=3,336, 28.4%)					Endocrine therapy (N=8,393, 71.6)				
	Total	Event	(%)	HR	95% CI	Total	Event	(%)	HR	95% CI
Composite of CVDs										
Large loss	238	20	(8.4)	1.26	(0.78-2.04)	553	37	(6.7)	1.04	(0.73-1.48)
Moderate loss	537	24	(4.5)	0.64	(0.41-0.99)	1,423	81	(5.7)	1.05	(0.81-1.35)
Stable	2013	123	(6.1)	1.00	(Reference)	4,922	238	(4.8)	1.00	(Reference)
Moderate gain	387	17	(4.4)	0.82	(0.49-1.36)	1,034	39	(3.8)	0.97	(0.69-1.36)
Large gain	161	5	(3.1)	0.68	(0.28-1.68)	461	9	(2.0)	0.54	(0.27-1.05)
Stroke										
Large loss	238	14	(5.9)	2.24	(1.22-4.12)	553	20	(3.6)	1.24	(0.76-2.02)
Moderate loss	537	9	(1.7)	0.62	(0.30-1.28)	1,423	41	(2.9)	1.20	(0.83-1.73)
Stable	2013	47	(2.3)	1.00	(Reference)	4,922	106	(2.2)	1.00	(Reference)
Moderate gain	387	6	(1.6)	0.75	(0.32-1.77)	1,034	17	(1.6)	0.97	(0.58-1.62)
Large gain	161	2	(1.2)	0.70	(0.17-2.92)	461	4	(0.9)	0.54	(0.20-1.47)
CHD										
Large loss	238	6	(2.5)	0.75	(0.32-1.74)	553	17	(3.1)	0.98	(0.58-1.66)
Moderate loss	537	11	(2.0)	0.57	(0.30-1.09)	1,423	37	(2.6)	0.98	(0.67-1.43)
Stable	2013	64	(3.2)	1.00	(Reference)	4,922	115	(2.3)	1.00	(Reference)
Moderate gain	387	11	(2.8)	1.04	(0.54-1.98)	1,034	20	(1.9)	1.00	(0.62-1.61)
Large gain	161	3	(1.9)	0.82	(0.26-2.62)	461	4	(0.9)	0.47	(0.17-1.28)
Thrombotic events										
Large loss	238	2	(0.8)	1.04	(0.23-4.60)	553	4	(0.7)	1.06	(0.36-3.13)
Moderate loss	537	4	(0.7)	0.83	(0.27-2.51)	1,423	6	(0.4)	0.76	(0.31-1.86)
Stable	2013	16	(0.8)	1.00	(Reference)	4,922	24	(0.5)	1.00	(Reference)
Moderate gain	387	0	0.0	0.00	(0.00-0.00)	1,034	2	(0.2)	0.51	(0.12-2.15)
Large gain	161	1	(0.6)	1.12	(0.14-8.62)	461	1	(0.2)	0.69	(0.09-5.12)

¹Adjusted for age at diagnosis(continuous), income level, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, diabetes, and BMI at baseline

Appendix 37. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by chemotherapy

	No chemotherapy (N=4,316, 36.8%)					Chemotherapy (N=7,413, 63.2%)				
	Total	Event	(%)	HR	95% CI	Total	Event	(%)	HR	95% CI
Composite of CVDs										
Large loss	242	28	(11.6)	1.39	(0.92-2.10)	549	29	(5.3)	1.00	(0.67-1.47)
Moderate loss	650	43	(6.6)	0.92	(0.66-1.29)	1,310	62	(4.7)	0.92	(0.69-1.23)
Stable	2,686	167	(6.2)	1.00	(Reference)	4,249	194	(4.6)	1.00	(Reference)
Moderate gain	544	27	(5.0)	0.97	(0.64-1.46)	877	29	(3.3)	0.87	(0.59-1.29)
Large gain	194	9	(4.6)	0.93	(0.47-1.82)	428	5	(1.2)	0.34	(0.14-0.82)
Stroke										
Large loss	242	18	(7.4)	1.91	(1.12-3.28)	549	16	(2.9)	1.35	(0.79-2.33)
Moderate loss	650	20	(3.1)	0.96	(0.58-1.59)	1,310	30	(2.3)	1.10	(0.72-1.67)
Stable	2,686	72	(2.7)	1.00	(Reference)	4,249	81	(1.9)	1.00	(Reference)
Moderate gain	544	11	(2.0)	0.95	(0.50-1.79)	877	12	(1.4)	0.86	(0.46-1.57)
Large gain	194	2	(1.0)	0.49	(0.12-2.02)	428	4	(0.9)	0.61	(0.22-1.66)
CHD										
Large loss	242	12	(5.0)	1.23	(0.66-2.30)	549	11	(2.0)	0.75	(0.40-1.41)
Moderate loss	650	21	(3.2)	0.96	(0.59-1.56)	1,310	27	(2.1)	0.78	(0.51-1.20)
Stable	2,686	80	(3.0)	1.00	(Reference)	4,249	99	(2.3)	1.00	(Reference)
Moderate gain	544	15	(2.8)	1.10	(0.63-1.91)	877	16	(1.8)	0.93	(0.55-1.58)
Large gain	194	6	(3.1)	1.22	(0.53-2.81)	428	1	(0.2)	0.14	(0.02-0.98)
Thrombotic events										
Large loss	242	2	(0.8)	1.00	(0.23-4.42)	549	4	(0.7)	1.06	(0.36-3.15)
Moderate loss	650	4	(0.6)	0.67	(0.23-1.97)	1,310	6	(0.5)	0.83	(0.33-2.09)
Stable	2,686	21	(0.8)	1.00	(Reference)	4,249	19	(0.4)	1.00	(Reference)
Moderate gain	544	1	(0.2)	0.25	(0.03-1.88)	877	1	(0.1)	0.37	(0.05-2.76)
Large gain	194	2	(1.0)	1.70	(0.39-7.38)	428	0	0.0	0.00	(0.00-0.00)

¹Adjusted for age at diagnosis(continuous), income level, region of residence, histological type, surgery, radiotherapy, endocrine therapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, diabetes, and BMI at baseline

Appendix 38. Associations of percent weight change after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases: subgroup by radiotherapy

	No radiotherapy (N=4,526, 38.6%)					Radiotherapy (N=7,203, 61.4%)				
	Total	Event	(%)	HR	95% CI	Total	Event	(%)	HR	95% CI
Composite of CVDs										
Large loss	301	28	(9.3)	1.30	(0.86-1.97)	490	29	(5.9)	0.98	(0.66-1.46)
Moderate loss	784	46	(5.9)	0.94	(0.67-1.31)	1,176	59	(5.0)	0.91	(0.68-1.22)
Stable	2,693	151	(5.6)	1.00	(Reference)	4,242	210	(5.0)	1.00	(Reference)
Moderate gain	505	22	(4.4)	0.95	(0.60-1.49)	916	34	(3.7)	0.91	(0.63-1.30)
Large gain	243	3	(1.2)	0.29	(0.09-0.91)	379	11	(2.9)	0.78	(0.42-1.43)
Stroke										
Large loss	301	19	(6.3)	1.87	(1.10-3.17)	490	15	(3.1)	1.24	(0.71-2.17)
Moderate loss	784	24	(3.1)	1.09	(0.68-1.75)	1,176	26	(2.2)	0.99	(0.64-1.54)
Stable	2,693	66	(2.5)	1.00	(Reference)	4,242	87	(2.1)	1.00	(Reference)
Moderate gain	505	8	(1.6)	0.81	(0.39-1.68)	916	15	(1.6)	0.95	(0.55-1.65)
Large gain	243	0	0.0	0.00	(0.00-0.00)	379	6	(1.6)	1.01	(0.44-2.33)
CHD										
Large loss	301	11	(3.7)	1.15	(0.60-2.19)	490	12	(2.4)	0.78	(0.42-1.43)
Moderate loss	784	17	(2.2)	0.74	(0.43-1.26)	1,176	31	(2.6)	0.94	(0.62-1.40)
Stable	2,693	74	(2.7)	1.00	(Reference)	4,242	105	(2.5)	1.00	(Reference)
Moderate gain	505	13	(2.6)	1.10	(0.61-2.00)	916	18	(2.0)	0.97	(0.58-1.60)
Large gain	243	2	(0.8)	0.37	(0.09-1.51)	379	5	(1.3)	0.71	(0.29-1.74)
Thrombotic events										
Large loss	301	2	(0.7)	0.81	(0.18-3.57)	490	4	(0.8)	1.28	(0.43-3.77)
Moderate loss	784	6	(0.8)	1.01	(0.39-2.60)	1,176	4	(0.3)	0.54	(0.19-1.57)
Stable	2,693	17	(0.6)	1.00	(Reference)	4,242	23	(0.5)	1.00	(Reference)
Moderate gain	505	1	(0.2)	0.36	(0.05-2.72)	916	1	(0.1)	0.25	(0.00-1.82)
Large gain	243	1	(0.4)	0.95	(0.12-7.25)	379	1	(0.3)	0.69	(0.09-5.15)

¹Adjusted for age at diagnosis(continuous), income level, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, endocrine therapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, diabetes, and BMI at baseline

Appendix 39. Association of annual weight change(kg/year) after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases

Annual weight change(kg/year)	No. of total	No. of events	(%)	HR	(95% CI) ¹
Composite of CVDs					
Large loss (≥1kg/year)	1,180	85	(7.2)	1.06	(0.83-1.36)
Moderate loss (0.5-9.9kg/year)	1,896	98	(5.2)	0.85	(0.68-1.07)
Stable (<0.5kg/year)	6,448	330	(5.1)	1.00	(Reference)
Moderate gain (0.5-9.9kg/year)	1,447	59	(4.1)	0.91	(0.69-1.21)
Large gain (≥1kg/year)	758	21	(2.8)	0.62	(0.40-0.97)
Stroke					
Large loss (≥1kg/year)	1,180	47	(4.0)	1.42	(1.01-2.01)
Moderate loss (0.5-9.9kg/year)	1,896	46	(2.4)	0.96	(0.68-1.35)
Stable (<0.5kg/year)	6,448	139	(2.2)	1.00	(Reference)
Moderate gain (0.5-9.9kg/year)	1,447	28	(1.9)	1.06	(0.70-1.59)
Large gain (≥1kg/year)	758	6	(0.8)	0.44	(0.19-1.00)
CHD					
Large loss (≥1kg/year)	1,180	33	(2.8)	0.81	(0.55-1.19)
Moderate loss (0.5-9.9kg/year)	1,896	48	(2.5)	0.83	(0.60-1.15)
Stable (<0.5kg/year)	6,448	164	(2.5)	1.00	(Reference)
Moderate gain (0.5-9.9kg/year)	1,447	29	(2.0)	0.89	(0.60-1.32)
Large gain (≥1kg/year)	758	14	(1.8)	0.80	(0.46-1.38)
Thrombotic events					
Large loss (≥1kg/year)	1,180	10	(0.8)	1.12	(0.54-2.31)
Moderate loss (0.5-9.9kg/year)	1,896	10	(0.5)	0.77	(0.38-1.57)
Stable (<0.5kg/year)	6,448	36	(0.6)	1.00	(Reference)
Moderate gain (0.5-9.9kg/year)	1,447	2	(0.1)	0.27	(0.07-1.13)
Large gain (≥1kg/year)	758	2	(0.3)	0.58	(0.14-2.44)

¹Adjusted for age of diagnosis(continuous), income level, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, diabetes, BMI at baseline(categories).

Appendix 40. Association of change in BMI after 5-year diagnosis and cardiovascular diseases

Change in BMI	No. of total	No. of events (%)	HR	(95% CI) ¹
Baseline: normal(18.5-22.9), N=5,264				
Follow-up				
Composite of CVDs				
Underweight(<18.5)	160	5 (3.1)	0.79	(0.32-1.92)
Normal(18.5-22.9)	4,241	164 (3.9)	1.00	(Reference)
Overweight/obese(≥23.0)	863	32 (3.7)	0.88	(0.60-1.29)
Stroke				
Underweight(<18.5)	160	4 (2.5)	1.26	(0.46-3.47)
Normal(18.5-22.9)	4,241	4 (0.1)	1.00	(Reference)
Overweight/obese(≥23.0)	863	18 (2.1)	0.99	(0.59-1.65)
CHD				
Underweight(<18.5)	160	0 0.0	-	
Normal(18.5-22.9)	4,241	77 (1.8)	1.00	(Reference)
Overweight/obese(≥23.0)	863	14 (1.6)	0.85	(0.48-1.50)
Thrombotic events				
<i>Underweight(<18.5)</i>	160	1 (0.6)	2.04	(0.26-15.77)
Normal(18.5-22.9)	4,241	13 (0.3)	1.00	(Reference)
Overweight/obese(≥23.0)	863	2 (0.2)	0.73	(0.16-3.27)
Baseline: overweight/obese(≥23.0), N=6,130				
Follow-up				
Composite of CVDs				
Normal(18.5-22.9)	1,012	59 (5.8)	1.01	(0.77-1.34)
Overweight/obese(≥23.0)	5,118	320 (6.3)	1.00	(Reference)
Stroke				
Normal(18.5-22.9)	1,012	30 (3.0)	1.26	(0.84-1.87)
Overweight/obese(≥23.0)	5,118	131 (2.6)	1.00	(Reference)
CHD				
Normal(18.5-22.9)	1,012	28 (2.8)	0.97	(0.65-1.46)
Overweight/obese(≥23.0)	5,118	161 (3.1)	1.00	(Reference)
Thrombotic events				
Normal(18.5-22.9)	1,012	6 (0.6)	0.84	(0.35-1.99)
Overweight/obese(≥23.0)	5,118	38 (0.7)	1.00	(Reference)

¹Adjusted for age of diagnosis(continuous), income level, region of residence, histological type, surgery, chemotherapy, radiotherapy, trastuzumab, hypertension, dyslipidemia, diabetes.

Abstract

The roles of estrogen-related drugs on the risk of cardiometabolic diseases : estrogen and anti-estrogen

Ji-Eun Kim

Department of Biomedical Science

The Graduate School

Seoul National University

Background:

Estrogen has cardio-protective effects on the risk of cardio-metabolic diseases by involving the cardiovascular system, glucose homeostasis, and energy metabolism. As estrogen-related drugs, menopausal hormone therapy(MHT) and endocrine therapy(ET) are related to the regulation of endogenous estrogen levels. MHT is recommended to use for the appropriate subjects following the current guideline. Although breast cancer patients have higher risks of cardio-metabolic diseases than the general population, the current recommendation of the USA for breast cancer survivors requires modifying the lifestyle factors based on the general population recommendations. According to the hypothesis of the cardio-protective effect by estrogen, first, we assessed the risk of cardio-metabolic diseases by the MHT in the postmenopausal women who followed the current guideline for decision making. Second, we assessed the risk of cardio-metabolic diseases by endocrine therapy in breast cancer survivors. Finally, we assessed the roles of weight control to reduce cardiovascular diseases in breast cancer survivors.

Methods:

All studies were conducted using the customized database from the National Health Insurance Service(NHIS).

In the first study, we used the NHIS database from 2002 to 2016, and included a total of 58,060 postmenopausal women between 2006 and 2009 in consideration of years since menopause and underlying diseases from the current guideline for MHT. The subjects were categorized as users(n=8,013, 13.8%) and non-users(n=50,047, 86.2%). In consideration of the time-related bias from the pharmaco-epidemiological studies, the time-dependent Cox regression model was used to estimate the association of MHT and cardiovascular diseases and type 2 diabetes. The subgroup analyses by cumulative duration and regimen type were also conducted.

In the second study, we used the NHIS database between 2002 and 2017, and included a total of 133,171 breast cancer patients over 20 years old between 2006 and 2016 in consideration of various age groups. The subjects were divided into non-users(n=36,699, 27.6%), selective estrogen receptors modulators(SERMs, n=61,195, 46.0%), aromatase inhibitors(AIs, n=24,633, 18.5%), and both users (n=10,644, 8.0%). The association of ET and cardiovascular diseases and type 2 diabetes was assessed by using the time-dependent Cox regression model. The subgroup analyses by age at diagnosis, and menopausal status and various sensitivity analyses such as propensity score matching were conducted to assess the robustness of our findings.

In the final study, we used the NHIS database between 2002 and 2020, and included a total of 11,729 breast cancer patients over 20 years between 2006 and 2009 who had information on baseline weight at diagnosis and follow-up

weight at 5 years after diagnosis. The weight change was defined as percent weight change(%), annual weight change(kg/year), and change in body mass index(BMI) to compare the results by the definition. The Cox regression model was used to assess weight change and cardiovascular diseases. The subgroup analyses by age at diagnosis, BMI at baseline, and cancer treatment including ET were performed.

Results:

In the first study, the mean of years since menopause of postmenopausal women was 2.2 years. In consideration of the 1-year latency period, the MHT was not associated with increased risks of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. The results by cumulative duration and regimen types were not different. In addition, the sensitivity analyses in consideration of different latency times showed similar results.

In the second study, compared to non-users, SERMs, AIs, and both users were significantly associated with increased risks of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. The risks were higher in younger(<55 or <60 years old) or premenopausal patients, especially in AIs users compared to non-users. In addition, the SERMs were associated with increased risks of stroke and thrombotic events, while the AIs were associated with an increased risk of coronary heart disease. The results of propensity score matching identified consistent associations of SERMs with thrombotic events and type 2 diabetes.

In the final study, large weight loss($\geq 10\%$) was associated with an increased risk of stroke among breast cancer patients. In the subgroup analyses, consistent results were observed in older(≥ 60 years old) or overweight/obese

breast cancer patients. However, ET and other cancer treatment were not associated with risk of the cardiovascular diseases.

Conclusion:

This study evaluated the risk of cardio-metabolic diseases by MHT and ET in two different study populations to understand the role of estrogen on cardio-protective effects in the Korean population. Although MHT did not show the preventive effect of cardio-metabolic diseases, our results emphasized the importance of the current guideline and could imply the necessity of individualized decision-making for MHT based on the characteristics of patients. However, we identified the cardio-toxicity effect by anti-estrogen among breast cancer patients who were treated with ET. It could partially support the hypothesis of estrogen's roles in cardio-metabolic diseases. In addition, our findings could suggest monitoring cancer comorbidities in both younger and older patients. Moreover, it is recommended to maintain muscle mass and energy balance in breast cancer survivors who are older and obese at diagnosis.

The current study could be helpful to understand estrogen roles in cardio-metabolic diseases comprehensively. However, further studies are required to suggest the modification effect of weight control in breast cancer patients.

Keywords : estrogen, menopausal hormone therapy, endocrine therapy, cardiovascular diseases, breast cancer survivors, weight change

Student Number : 2016-21978