



폐경 이후 여성에서 Reproductive Factors와 심뇌혈관 질환과의 연관성: 국민건강영양조사 2016–2017년도 자료를 이용한 단면연구

강지연, 김지은, 유난이, 강희철*

연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학교실

Association between Reproductive Factors and Cardiovascular Disease Risk in Post-Menopausal Women: Cross-Sectional Study from the 2016–2017 Korea National Health and Nutrition Examination Survey

Jiyoun Kang, Jieun Kim, Nanie Yu, Heecheol Kang*

Department of Family Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Reproductive factors such as childbirth, gravidity, age of menarche, breastfeeding, and use of oral contraceptives could affect the risk of cardiovascular disease in women. This study aimed to investigate the relationship between reproductive factors and cardiovascular disease in postmenopausal women in Korea.

Methods: This study included 2,310 women aged ≥ 45 years who experienced natural menopause and participated in the 7th Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2016–2017). Cardiovascular disease was defined as myocardial infarction, angina, and stroke. Coronary heart disease was defined as myocardial infarction and angina. Logistic regression was performed to calculate the odds ratio of cardiovascular disease with respect to each reproductive factor.

Results: Women who breastfed for longer duration (≥ 24 months) group had a 3-fold higher risk of cardiovascular disease and 4–5-fold higher risk of coronary heart disease than those in the non-breastfeeding group. One-time pregnancy was associated with a higher risk of coronary heart disease than gravidity of 6. Early menarche (≤ 11 years of age) was associated with a high risk of stroke. Women who had a history of using oral contraceptives were at low risk of stroke.

Conclusion: Breastfeeding, low gravidity, and early menarche were associated with an increased risk of cardiovascular disease, whereas use of oral contraceptives was associated with reduced risk of stroke. However, some of these results were different from previous reports. Therefore, further studies are needed to identify the relationship between reproductive factors and cardiovascular disease in women.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Reproduction; Postmenopause; Cross-Sectional Studies

서론

세계보건기구(World Health Organization)에 따르면 심뇌혈관 질환

은 전 세계 사망 원인 중 1위로, 2016년에는 전체 사망자의 31%가 심 뇌혈관 질환으로 사망하였다.¹⁾ 우리나라 통계청에 따르면 2017년 심 뇌혈관 질환은 악성신생물에 이어 2번째로 흔한 사망 원인이며, 심

Received August 22, 2019 **Revised** February 26, 2020

Accepted March 12, 2020

Corresponding author Heecheol Kang

Tel: +82-2-2228-2332, Fax: +82-2-362-2473

E-mail: kanghc@yuhs.ac

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0309-7448>

Copyright © 2020 The Korean Academy of Family Medicine

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

혈관 질환의 비율은 증가하는 추세이다.²⁾

심뇌혈관 질환의 원인은 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 흡연, 비만 등이 있으며 여성에서는 reproductive factors도 원인으로 알려져 있다.³⁻⁵⁾ 이른 초경 나이와 늦은 초경 나이가 심뇌혈관 질환의 위험을 높인다는 연구 결과가 있고,^{3,4,6)} 출산, 모유 수유, 경구피임약 복용 경험이 있는 경우 심뇌혈관 질환의 위험이 낮다는 결과가 있으나,⁴⁾ 다른 연구에서는 출산 경험이 많을수록 심뇌혈관 질환의 위험이 높으며 이것은 양육 관련 생활 습관, 사회 경제적 요인 등과 관련이 있다고 하였다.^{7,8)}

폐경 전 여성에서는 에스트로겐의 작용으로 심혈관 질환에 대한 보호 효과가 있으나 폐경 이후 에스트로겐 감소, 여포자극호르몬과 황체호르몬의 증가로 이상지질혈증이 발생하여 심혈관 질환의 위험 인자가 된다고 알려져 있다.^{9,10)} 이처럼 폐경 여성에서 reproductive factors는 심뇌혈관 질환의 중요한 인자이나 우리나라에서 아직까지 이에 대한 단면조사 연구는 진행된 바 없고, 이전 연구 결과가 일관되지 않아 폐경 이후 여성에서 심뇌혈관 질환의 위험성과 reproductive factors의 연관성에 대해 알아보고자 한다.

방 법

1. 연구 대상

본 연구는 국민건강영양조사 제7기 1, 2차년도(2016, 2017) 자료를 이용하였으며 분석 대상은 45세 이상의 자연 폐경 여성으로 하였고, 연구변수에 미조사 혹은 무응답인 경우는 배제하였다. 만 45세 이상 여성 4,548명 중 2,238명을 제외하고 최종 2,310명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

대상자의 평균 연령을 조사하였고, 대상자의 교육 수준은 중학교 졸업 이하, 고등학교 졸업, 대학교 졸업 이상으로 나누었으며 가구 소득수준은 사분위로 나누어 하, 중하, 중상, 상으로 분류하였다.

심뇌혈관 질환은 심근 경색, 협심증, 뇌졸중으로 정의하였고 심혈관 질환은 심근 경색과 협심증을 포함한 질환으로 정의하였다. 고혈압의 진단은 수축기 혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 90 mmHg 이상 또는 고혈압약을 복용 중인 경우, 당뇨병의 진단은 공복혈당 126 mg/dL 이상 또는 당뇨약 복용 또는 인슐린 투여 또는 의사진단인 경우, 이상지질혈증의 진단은 공복 시 총콜레스테롤 240 mg/dL 이상 또는 콜레스테롤약을 복용 중인 경우로 정의하였고 체질량지수(body mass index, BMI) 25 kg/m²를 기준으로 이상인지 이 하인지를 조사하였다.

현재 흡연 여부는 지난 12개월 동안 하루 1개비 이상 피운 경우로 정의하였고, 음주는 전혀 마시지 않음, 월 1잔 이하, 월 2-4잔, 주 2회 이상인 경우로 나누었다. 신체 활동은 1주일 걷기 실천 일수로 전혀 하지 않음, 주 1-2일, 주 3-4일, 주 5일 이상인 경우로 나누었다.

Reproductive factors는 초경 나이(11세 이하, 12-14세, 15-17세, 18세 이상), 첫 출산 연령(19세 이하, 20-24세, 25-29세, 30-34세, 35세 이상), 임신 횟수(1회, 2-3회, 4-5회, 6회 이상), 모유 수유 여부, 모유 수유 기간(전혀 한 적 없음, 1-6개월, 7-12개월, 12-23개월, 24개월 이상), 경구피임약 복용 유무로 설정하였고, 경구피임약 복용은 최소 한 달 이상 복용한 경우 경험이 있다고 정의하였다.

심뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 뇌졸중에 따른 reproductive factors 빈도와 유병률을 제시하고 Rao-Scott 보정을 적용한 카이 제곱 검정(chi-square test)을 실시하였으며, 연속형 변수의 평균과 표준오차를 제시하고 분산분석(ANOVA)을 실시하였다.

심뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 뇌졸중과 reproductive factors의 연관성을 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 실시하고, 상대 위험도로써 오즈비(odds ratio) 및 95% 신뢰구간을 산출하였다. Model 1은 age를 보정하였으며, model 2는 model 1의 보정변수와 더불어 biologic factors (BMI, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 음주, 흡연)를 추가로 보정하였고, model 3은 model 2의 보정변수와 더불어 socioeconomic factors (교육수준, 직업, 소득수준)를 추가로 보정하였다.

통계 분석 프로그램은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 복합표본설계에 맞는 방법으로 분석을 실시하였으며, P<0.05인 항목에 대해 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

평균 연령은 63.48±0.25세였으며 초경 나이의 평균은 14.90±0.05세, 임신 횟수의 평균은 4.48회였다. 초경 나이의 경우 15-17세가 1,126명(45.4%), 임신 횟수는 4-5회가 951명(40.9%)으로 가장 많았고 모유 수유 경험이 있는 군은 2,075명(88.0%), 전체 모유 수유 기간은 24개월 이상이 1,475명(59.1%)으로 가장 많았고 경구 피임약 투여력이 있는 군이 516명(21.1%)이었다(Table 1).

2. 연구 대상자들의 질환 별 reproductive characteristics

심뇌혈관 질환이 있는 군은 없는 군에 비해 첫 출산 연령이 더 낮았고(23.28±0.31세 vs. 24.20±0.09세), 임신 횟수가 많았으며(5.17±0.24회 vs. 4.44±0.05회, P=0.003), 모유 수유를 한 경우가 더 많았고

Table 1. Baseline characteristics of study participants

Variable	Value
Age (y)	63.48±0.25
Educational level	
≤Middle school	1,507 (59.6)
High school	530 (26.3)
≥College	273 (14.2)
Job	
Yes	1,006 (43.8)
No	1,304 (56.2)
Household income level	
Low	748 (28.5)
Mid-low	595 (24.3)
Mid-high	493 (23.4)
High	474 (23.8)
Body mass index (kg/m ²)	24.12±0.08
Waist circumference (cm)	81.80±0.26
Total cholesterol (mg/dL)	200.67±0.95
Triglycerides (mg/dL)	131.32±2.39
HDL cholesterol (mg/dL)	52.69±0.37
LDL cholesterol (mg/dL)	121.98±0.88
Systolic blood pressure (mmHg)	123.32±0.47
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.60±0.26
HbA1c (%)	5.90±0.02
Current smoking	
Yes	61 (3.4)
No	2,249 (96.6)
Alcohol consumption (n)	
No	1,136 (46.0)
≤1/mo	765 (35.0)
2-4/mo	262 (12.4)
≥2/wk	147 (6.7)
Physical activity (days/wk)	
No	548 (20.8)
1-2	340 (14.1)
3-4	483 (21.4)
≥5	939 (43.6)
Body mass index (≥25 kg/m ²)	
Yes	873 (35.9)
No	1,437 (64.1)
Dyslipidemia	
Yes	793 (33.9)
No	1,517 (66.1)
Hypertension	
Yes	917 (35.2)
No	1,393 (64.8)
Diabetic mellitus	
Yes	347 (14.1)
No	1,963 (85.9)
Age at menarche (y)	14.90±0.05
≤11	33 (1.7)
12-14	910 (43.4)
15-17	1,126 (45.4)
≥18	241 (9.5)
Age at menopause (y)	49.95±0.10
Age at first delivery (y)	24.14±0.09

Table 1. Continued

Variable	Value
First delivery age groups (y)	
≤19	216 (8.4)
20-24	1,208 (49.3)
25-29	756 (35.7)
30-34	99 (5.1)
≥35	31 (1.5)
Gravidity (n)	4.48±0.05
1	49 (2.2)
2-3	702 (33.2)
4-5	951 (40.9)
≥6	608 (23.6)
Time from menarche to first delivery (y)	9.24±0.12
Time since menopause (y)	13.53±0.27
History of breast feeding	
Yes	2,075 (88.0)
No	235 (12.0)
Total duration of breast-feeding groups (mo)	
Never	235 (12.0)
1-6	187 (8.6)
7-11	71 (3.5)
12-23	342 (16.8)
≥24	1,475 (59.1)
History of oral contraceptive use	
Yes	516 (21.1)
No	1,794 (78.9)
Cardiovascular disease	
Yes	155 (6.1)
No	2,155 (93.9)
Coronary heart disease	
Yes	95 (4.0)
No	2,215 (96.0)
Stroke	
Yes	62 (2.1)
No	2,248 (97.9)
Total	2,310 (100.0)

Values are presented as mean±standard error or unweighted number (weighted %).

HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; HbA1c, hemoglobin A1c.

(148명[96.6%] vs. 1,927명[87.4%], $P<0.001$), 24개월 이상 모유 수유를 한 경우가 더 많았다(132명[84.8%] vs. 1,343명[57.4%], $P<0.001$).

심혈관 질환이 있는 군은 없는 군에 비해 초산 연령이 더 낮았으며(23.10 ± 0.37 세 vs. 24.18 ± 0.09 세, $P=0.005$), 모유 수유를 한 경우가 더 많았고(92명[97.7%] vs. 1,983명[87.5%], $P=0.003$), 24개월 이상 모유 수유를 한 경우가 더 많았다(81명[84.1%] vs. 1,394명[58.0%], $P<0.001$).

뇌졸중 질환이 있는 군은 없는 군에 비해 임신 횟수가 더 많았으며(5.65 ± 0.37 회 vs. 4.46 ± 0.05 회, $P=0.001$), 24개월 이상 모유 수유를 한 경우가 더 많았다(53명[86.6%] vs. 1,422명[58.5%], $P=0.002$) (Table 2).

Table 2. Reproductive characteristics of the study population

Variable	Cardiovascular disease			Coronary heart disease			Stroke		
	Yes	No	P-value	Yes	No	P-value	Yes	No	P-value
Age at menarche (y)	15.14±0.14	14.88±0.06	0.090	14.99±0.16	14.90±0.05	0.589	15.39±0.31	14.89±0.05	0.104
≤11	4 (2.8)	29 (1.6)		1 (1.3)	32 (1.7)		3 (5.7)	30 (1.6)	
12-14	45 (30.7)	865 (44.2)		33 (35.8)	877 (43.7)		14 (23.0)	896 (43.8)	
15-17	85 (52.8)	1,041 (44.9)		50 (51.3)	1,076 (45.1)		35 (54.0)	1,091 (45.2)	
≥18	21 (13.7)	220 (9.3)		11 (11.6)	230 (9.5)		10 (17.3)	231 (9.4)	
Age at menopause (y)	49.14±0.40	50.00±0.10	0.038	49.08±0.46	49.98±0.10	0.057	48.99±0.79	49.97±0.10	0.218
Age at first delivery (y)	23.28±0.31	24.20±0.09	0.005	23.10±0.37	24.18±0.09	0.005	23.65±0.59	24.15±0.09	0.398
First delivery age groups (y)			0.197			0.125			0.468
≤19	23 (13.0)	193 (8.2)		11 (11.7)	205 (8.3)		12 (15.0)	204 (8.3)	
20-24	85 (52.2)	1,123 (49.1)		57 (57.1)	1,151 (49.0)		29 (43.0)	1,179 (49.4)	
25-29	43 (31.6)	713 (36.0)		27 (31.2)	729 (35.9)		17 (32.8)	739 (35.8)	
30-34	3 (2.5)	96 (5.2)		0 (0.0)	99 (5.3)		3 (7.1)	96 (5.0)	
≥35	1 (0.7)	30 (1.5)		0 (0.0)	31 (1.5)		1 (2.1)	30 (1.4)	
Gravidity (n)	5.17±0.24	4.44±0.05	0.003	4.96±0.30	4.46±0.05	0.103	5.65±0.37	4.46±0.05	0.001
1	2 (2.5)	47 (2.2)		2 (3.7)	47 (2.1)		0 (0.0)	49 (2.3)	
2-3	34 (22.4)	668 (33.9)		19 (20.7)	683 (33.7)		15 (24.9)	687 (33.4)	
4-5	62 (42.9)	889 (40.8)		43 (46.4)	908 (40.7)		20 (36.2)	931 (41.0)	
≥6	57 (32.3)	551 (23.1)		31 (29.2)	577 (23.4)		27 (38.9)	581 (23.3)	
History of breast feeding			< 0.001			0.003			0.098
Yes	148 (96.6)	1,927 (87.4)		92 (97.7)	1,983 (87.5)		58 (94.8)	2,017 (87.8)	
No	7 (3.4)	228 (12.6)		3 (2.3)	232 (12.5)		4 (5.2)	231 (12.2)	
Total duration of breast-feeding groups (mo)			< 0.001			< 0.001			0.002
Never	7 (3.4)	228 (12.6)		3 (2.3)	232 (12.5)		4 (5.2)	231 (12.2)	
1-6	4 (2.0)	183 (9.0)		2 (1.4)	185 (8.9)		2 (2.9)	185 (8.7)	
7-11	1 (0.8)	70 (3.7)		1 (1.1)	70 (3.6)		0 (0.0)	71 (3.6)	
12-23	11 (9.1)	331 (17.3)		8 (11.0)	334 (17.0)		3 (5.3)	339 (17.0)	
≥24	132 (84.8)	1,343 (57.4)		81 (84.1)	1,394 (58.0)		53 (86.6)	1,422 (58.5)	
History of oral contraceptive use			0.610			0.674			0.103
Yes	33 (19.5)	483 (21.2)		24 (22.8)	492 (21.0)		9 (12.5)	507 (21.3)	
No	122 (80.5)	1,672 (78.8)		71 (77.2)	1,723 (79.0)		53 (87.5)	1,741 (78.7)	

Values are presented as mean±standard error or unweighted number (weighted %).

P-values are from Rao-Scott χ^2 test or ANOVA.

3. Reproductive factors와 심뇌혈관 질환의 위험도 비교

모유 수유를 전혀 하지 않았을 때에 비해 24개월 이상 모유 수유를 하였을 때 심뇌혈관 질환 및 심혈관 질환의 오즈비는 유의하게 높았으며, 임신 횟수가 1회일 때와 비교하여 6회 이상인 경우 심혈관 질환의 오즈비가 유의하게 낮았다. 경구피임약을 사용한 경우와 11세 이하의 초경 나이와 비교하여 11세 이상인 경우 뇌졸중의 오즈비가 유의하게 낮았다(Table 3).

4. 모유 수유 유무에 따른 대상자 특성 비교

모유 수유의 기간이 증가할수록 심뇌혈관 질환의 위험도가 높아진다는 결과는 이전 연구들과는 반대의 결과로, 이에 대해 더 알아보고자 모유 수유 유무에 따라 대상자 특성을 비교하였다(Table 4). 모유 수유를 한 군은 하지 않은 군보다 나이가 더 많았으며(64.18±

0.26세 vs. 58.31±0.58세), BMI가 더 높았고(24.27±0.09 vs. 23.05±0.25), 첫 출산 연령이 더 낮았는데(23.75±0.09세 vs. 26.99±0.30세), 19세 이전에 첫 출산한 경우가 더 많았으며(212명[9.5%] vs. 4명[0.9%]), 임신 횟수가 더 많았다(4.61±0.06회 vs. 3.57±0.12회).

고 찰

본 연구에서 초경 나이가 이룰수록 뇌졸중의 위험이 높아지며 심혈관 질환과는 연관이 없었는데, 이전 연구에서는 초경 나이와 심뇌혈관 질환의 위험성에 대해 일관된 결과가 도출되지는 않았다. Au Yeung 등¹¹⁾에 따르면 초경 나이와 심뇌혈관 질환은 연관성이 없다고 하였으나 Lakshman 등¹²⁾의 연구에서는 12세 이하의 초경 나이가 심혈관 질환의 위험을 높인다고 하였다. Murakami 등¹³⁾은 13세 이하에

Table 3. The association between reproductive factors and cardiovascular diseases

Outcome	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Cardiovascular disease						
Total duration of breast-feeding groups (mo)						
Never	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
1-6	0.999 (0.268-3.725)	0.999	1.075 (0.284-4.062)	0.915	1.128 (0.298-4.269)	0.859
7-11	1.054 (0.121-9.197)	0.962	1.021 (0.114-9.103)	0.985	1.169 (0.129-10.631)	0.890
12-23	2.371 (0.792-7.096)	0.123	2.514 (0.835-7.568)	0.101	2.346 (0.758-7.261)	0.139
≥24	3.518 (1.396-8.866)	0.008	3.467 (1.344-8.941)	0.010	3.050 (1.140-8.163)	0.026
History of oral contraceptive use						
Yes	0.773 (0.503-1.188)	0.240	0.734 (0.476-1.132)	0.162	0.718 (0.471-1.095)	0.124
No	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
Age at menarche (y)						
≤11	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
12-14	0.302 (0.072-1.268)	0.102	0.344 (0.079-1.501)	0.155	0.330 (0.068-1.609)	0.170
15-17	0.318 (0.075-1.344)	0.119	0.363 (0.083-1.587)	0.178	0.321 (0.066-1.552)	0.157
≥18	0.317 (0.068-1.485)	0.145	0.384 (0.080-1.838)	0.230	0.338 (0.068-1.674)	0.183
First delivery age groups (y)						
≤19	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
20-24	0.795 (0.398-1.587)	0.515	0.789 (0.387-1.610)	0.515	0.769 (0.383-1.546)	0.461
25-29	0.896 (0.349-2.300)	0.818	0.908 (0.337-2.442)	0.848	0.889 (0.333-2.377)	0.815
30-34	0.953 (0.134-6.789)	0.961	1.217 (0.150-9.856)	0.854	1.127 (0.145-8.766)	0.909
≥35	3.981 (0.111-143.111)	0.449	3.941 (0.154-100.621)	0.406	4.227 (0.135-132.127)	0.411
Gravidity (n)						
1	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
2-3	0.458 (0.070-2.982)	0.414	0.447 (0.082-2.434)	0.352	0.504 (0.095-2.683)	0.421
4-5	0.487 (0.079-3.015)	0.438	0.463 (0.088-2.446)	0.364	0.517 (0.100-2.661)	0.429
≥6	0.365 (0.056-2.365)	0.290	0.371 (0.068-2.033)	0.253	0.399 (0.074-2.160)	0.286
Coronary heart disease						
Total duration of breast-feeding groups (mo)						
Never	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
1-6	1.021 (0.151-6.900)	0.983	1.032 (0.152-6.984)	0.975	1.100 (0.165-7.344)	0.921
7-11	2.121 (0.199-22.624)	0.533	2.028 (0.188-21.872)	0.559	2.260 (0.206-24.815)	0.504
12-23	3.916 (0.831-18.440)	0.084	4.045 (0.860-19.026)	0.077	3.812 (0.805-18.057)	0.092
≥24	5.062 (1.194-21.466)	0.028	4.821 (1.130-20.565)	0.034	4.401 (1.008-19.219)	0.049
History of oral contraceptive use						
Yes	1.004 (0.605-1.666)	0.987	0.956 (0.574-1.594)	0.863	0.952 (0.581-1.558)	0.843
No	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
Age at menarche (y)						
≤11	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
12-14	1.157 (0.127-10.530)	0.897	1.371 (0.143-13.159)	0.784	1.418 (0.132-15.276)	0.773
15-17	1.218 (0.143-10.382)	0.857	1.443 (0.161-12.920)	0.743	1.348 (0.136-13.334)	0.798
≥18	1.212 (0.207-7.088)	0.831	1.537 (0.256-9.239)	0.638	1.425 (0.224-9.088)	0.707
First delivery age groups (y)						
≤19	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
20-24	0.800 (0.301-2.127)	0.654	0.757 (0.285-2.010)	0.576	0.761 (0.293-1.980)	0.575
25-29	0.524 (0.149-1.840)	0.313	0.485 (0.136-1.732)	0.264	0.499 (0.143-1.745)	0.276
30-34, ≥35 ^d	Null		Null		Null	
Gravidity (n)						
1	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
2-3	0.198 (0.035-1.109)	0.065	0.188 (0.040-0.894)	0.036	0.192 (0.042-0.869)	0.032
4-5	0.245 (0.048-1.250)	0.090	0.230 (0.052-1.026)	0.054	0.229 (0.054-0.973)	0.046
≥6	0.157 (0.028-0.870)	0.034	0.157 (0.033-0.750)	0.020	0.151 (0.032-0.712)	0.017

Table 3. Continued

Outcome	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Stroke						
Total duration of breast-feeding groups (mo)						
Never	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
1-6	1.011 (0.165-6.205)	0.991	1.329 (0.201-8.798)	0.768	1.355 (0.214-8.574)	0.747
7-11 ^d	Null		Null		Null	
12-23	0.983 (0.203-4.763)	0.983	1.156 (0.225-5.937)	0.862	1.112 (0.217-5.689)	0.899
≥24	2.179 (0.700-6.788)	0.179	2.422 (0.717-8.188)	0.154	2.069 (0.596-7.177)	0.251
History of oral contraceptive use						
Yes	0.432 (0.198-0.939)	0.034	0.405 (0.183-0.897)	0.026	0.385 (0.173-0.859)	0.020
No	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
Age at menarche (y)						
≤11	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
12-14	0.094 (0.016-0.532)	0.008	0.106 (0.018-0.632)	0.014	0.085 (0.014-0.502)	0.007
15-17	0.090 (0.016-0.512)	0.007	0.104 (0.017-0.620)	0.013	0.081 (0.014-0.459)	0.005
≥18	0.079 (0.011-0.571)	0.012	0.095 (0.012-0.721)	0.023	0.078 (0.011-0.531)	0.009
First delivery age groups (y)						
≤19	1 (reference)		1 (reference)		1 (reference)	
20-24	0.874 (0.328-2.327)	0.787	0.949 (0.344-2.617)	0.919	0.847 (0.310-2.313)	0.745
25-29	2.535 (0.761-8.443)	0.129	3.056 (0.885-10.555)	0.077	2.616 (0.779-8.780)	0.119
30-34, ≥35 ^d	Null		Null		Null	
Gravidity (n) ^d	Null		Null		Null	

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus.

^aModel 1: adjusted for age.

^bModel 2: adjusted for age, BMI, hypertension, DM, dyslipidemia, drinking, smoking.

^cModel 3: adjusted for age, BMI, hypertension, DM, dyslipidemia, drinking, smoking, education, occupation, household income.

^dNot enough numbers counted; these cannot be analyzed or the results were skewed.

P-value and OR were obtained from multiple regression analysis.

서 초경을 시작한 경우 뇌졸중의 위험이 2.34배 높아진다고 한 반면, Hsieh 등¹⁴⁾은 14세 미만의 초경 나이가 뇌졸중의 위험을 감소시킨다고 하였는데 이것은 에스트로겐이 허혈성 뇌졸중에 대해 보호 효과가 있기 때문이라고 하였다. 이른 초경이 심뇌혈관 질환의 위험을 증가시키는 데에는 유년기 비만이 연관이 있으며 이에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않으나¹⁵⁾ 에스트로겐이 항 염증 및 신경보호 작용을 하여 오히려 뇌졸중의 위험성 감소와 연관이 있다는 연구 결과도 있다.¹⁶⁾

초산 연령과 심뇌혈관 질환 사이에는 일관된 연관성을 보이지는 않았는데, 대체로 초산 연령이 낮을수록 심뇌혈관 질환의 위험도가 높음이 알려져 있다. Chang 등¹⁷⁾에 따르면 20세 이전에 첫 출산을 경험한 여성에서 심뇌혈관 및 심혈관 질환의 위험도가 증가하였고, Sim 등¹⁸⁾에 의하면 20세 이하에서 첫 출산을 한 경우 대사증후군의 위험도가 증가하였는데, 어린 연령에서의 임신은 비만의 위험을 증가시키며, 대사 과정이 완전히 성숙되지 않아 중성지방 증가, 고밀도 콜레스테롤 감소 등의 대사이상인 원인이 될 수 있음을 시사하였다.

모유 수유를 한 군에서, 모유 수유 기간이 길수록(≥24개월) 심뇌

혈관 질환, 특히 심혈관 질환의 위험도가 증가하였는데, 이는 이전 연구와 상반되는 결과이다. Nguyen 등¹⁹⁾에 따르면 모유 수유가 모성 심뇌혈관 질환에 이득이 있다고 하였고, Kirkegaard 등²⁰⁾의 연구에서는 임신 전 BMI, 복부 비만과 상관 없이 모유 수유 기간이 길수록 고혈압과 심뇌혈관 질환의 위험성이 감소한다고 하였다. 본 연구에서는 폐경 이후 여성을 대상으로 하여 대상자의 선정에 차이가 있으며 상대적으로 연구 대상자 및 각 범주에 해당하는 대상자 수가 매우 적어 결과값의 왜곡 가능성이 있다. 또한 모유 수유한 군은 모유 수유 하지 않은 군과 비교하여 초산 연령이 낮았는데 19세 이전 초산인 경우가 많았고, 임신 횟수가 많았다. 이러한 reproductive factors의 차이와 조사되지 않은 변수의 작용으로 인해 이전 결과와의 차이가 있었다고 생각한다.

임신 횟수, 출산 횟수와 심뇌혈관 질환과의 연관성에 대한 결과도 일관적이지 않다. Zhang 등²¹⁾에 따르면, 임신 횟수와 출산 횟수가 많을수록 뇌졸중의 위험성이 증가한다고 하였는데 이는 출산과 관련된 스트레스와 생활습관 인자가 원인일 수 있으며, Zhang 등²²⁾에 따르면 출산 횟수가 증가할수록 뇌졸중의 위험 증가, Chang 등¹⁷⁾의 연

Table 4. The characteristics according to the history of breastfeeding

Variable	History of breast feeding		Total	P-value
	Yes	No		
Total	2,075 (88.0)	235 (12.0)	2,310 (100.0)	
Age (y)	64.18±0.26	58.31±0.58	63.48±0.25	<0.001
Educational level				<0.001
≤Middle school	1,422 (63.6)	85 (30.0)	1,507 (59.6)	
High school	453 (24.8)	77 (37.0)	530 (26.3)	
≥College	200 (11.6)	73 (33.0)	273 (14.2)	
Job				0.079
Yes	883 (43.0)	123 (49.7)	1,006 (43.8)	
No	1,192 (57.0)	112 (50.3)	1,304 (56.2)	
Household income level				<0.001
Low	702 (30.1)	46 (16.9)	748 (28.5)	
Mid-low	542 (24.4)	53 (23.4)	595 (24.3)	
Mid-high	427 (22.6)	66 (29.0)	493 (23.4)	
High	404 (22.9)	70 (30.6)	474 (23.8)	
Body mass index (kg/m ²)	24.27±0.09	23.05±0.25	24.12±0.08	<0.001
Waist circumference (cm)	82.32±0.27	77.99±0.70	81.80±0.26	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	199.84±0.99	206.68±2.88	200.67±0.95	0.024
Triglycerides (mg/dL)	131.63±2.33	129.10±8.86	131.32±2.39	0.778
HDL cholesterol (mg/dL)	52.36±0.38	55.06±0.98	52.69±0.37	0.008
LDL cholesterol (mg/dL)	121.40±0.91	126.22±2.66	121.98±0.88	0.082
Systolic blood pressure (mmHg)	123.75±0.49	120.13±1.46	123.32±0.47	0.017
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.46±0.27	75.60±0.73	74.60±0.26	0.136
HbA1c (%)	5.92±0.02	5.76±0.04	5.90±0.02	<0.001
Current smoking				<0.001
Yes	46 (2.6)	15 (8.9)	61 (3.4)	
No	2,029 (97.4)	220 (91.1)	2,249 (96.6)	
Alcohol consumption (n)				0.049
No	1,035 (46.9)	101 (39.0)	1,136 (46.0)	
≤1/mo	683 (34.9)	82 (35.5)	765 (35.0)	
2–4/mo	222 (11.5)	40 (19.3)	262 (12.4)	
≥2/wk	135 (6.7)	12 (6.2)	147 (6.7)	
Physical activity (days/wk)				0.095
No	504 (21.6)	44 (15.0)	548 (20.8)	
1–2	297 (13.5)	43 (18.8)	340 (14.1)	
3–4	441 (21.6)	42 (20.7)	483 (21.4)	
≥5	833 (43.4)	106 (45.5)	939 (43.6)	
Body mass index (≥25 kg/m ²)				<0.001
Yes	812 (37.6)	61 (23.5)	873 (35.9)	
No	1,263 (62.4)	174 (76.5)	1,437 (64.1)	
Dyslipidemia				0.189
Yes	724 (34.5)	69 (29.5)	793 (33.9)	
No	1,351 (65.5)	166 (70.5)	1,517 (66.1)	
Hypertension				0.001
Yes	851 (36.7)	66 (24.5)	917 (35.2)	
No	1,224 (63.3)	169 (75.5)	1,393 (64.8)	
Diabetic mellitus				0.032
Yes	324 (14.7)	23 (9.3)	347 (14.1)	
No	1,751 (85.3)	212 (90.7)	1,963 (85.9)	
Age at menarche (y)				<0.001
≤11	15.00±0.06	14.18±0.14	14.90±0.05	
12–14	26 (1.5)	7 (2.9)	33 (1.7)	
15–17	775 (40.6)	135 (63.9)	910 (43.4)	
18–19	1,055 (47.9)	71 (26.8)	1,126 (45.4)	
≥20	219 (10.0)	22 (6.3)	241 (9.5)	
Age at menopause (y)	50.02±0.11	49.44±0.29	49.95±0.10	0.067

Table 4. Continued

Variable	History of breast feeding		Total	P-value
	Yes	No		
Age at first delivery (y)	23.75±0.09	26.99±0.30	24.14±0.09	<0.001
First delivery age groups (y)				<0.001
≤19	212 (9.5)	4 (0.9)	216 (8.4)	
20–24	1,145 (52.8)	63 (23.9)	1,208 (49.3)	
25–29	635 (33.2)	121 (54.2)	756 (35.7)	
30–34	69 (3.8)	30 (13.9)	99 (5.1)	
≥35	14 (0.7)	17 (7.1)	31 (1.5)	
Gravidity (n)	4.61±0.06	3.57±0.12	4.48±0.05	<0.001
1	31 (1.5)	18 (7.1)	49 (2.2)	
2–3	589 (31.3)	113 (47.4)	702 (33.2)	
4–5	875 (41.6)	76 (36.2)	951 (40.9)	
≥6	580 (25.6)	28 (9.3)	608 (23.6)	
Time from menarche to first delivery (y)	8.75±0.12	12.82±0.35	9.24±0.12	<0.001
Time since menopause (y)	14.17±0.28	8.87±0.61	13.53±0.27	<0.001
Total duration of breastfeeding groups (mo)				<0.001
Never	0 (0.0)	235 (100.0)	235 (12.0)	
1–6	187 (9.7)	0 (0.0)	187 (8.6)	
7–11	71 (4.0)	0 (0.0)	71 (3.5)	
12–23	342 (19.1)	0 (0.0)	342 (16.8)	
≥24	1,475 (67.2)	0 (0.0)	1,475 (59.1)	
History of oral contraceptive use				0.392
Yes	474 (21.4)	42 (18.6)	516 (21.1)	
No	1,601 (78.6)	193 (81.4)	1,794 (78.9)	
Cardiovascular disease				<0.001
Yes	148 (6.7)	7 (1.7)	155 (6.1)	
No	1,927 (93.3)	228 (98.3)	2,155 (93.9)	
Coronary heart disease				0.003
Yes	92 (4.5)	3 (0.8)	95 (4.0)	
No	1,983 (95.5)	232 (99.2)	2,215 (96.0)	
Stroke				0.098
Yes	58 (2.3)	4 (0.9)	62 (2.1)	
No	2,017 (97.7)	231 (99.1)	2,248 (97.9)	

Values are presented as mean±standard error or unweighted number (weighted %).
HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; HbA1c, hemoglobin A1c.
P values are from Rao–Scott χ^2 test or ANOVA.

구에서도 역시 임신 횟수와 뇌졸중 간의 양의 상관관계가 있음을 밝혔다. 그러나 Jacobsen 등²³⁾에 따르면 출산 횟수와 심혈관 질환, 뇌졸중으로 인한 사망률과는 관련이 없어 둘 사이의 연관관계를 밝히려면 연구가 더 필요할 것이다.

일반적으로 경구 피임약의 에스트로겐 함량이 높을수록 뇌졸중 및 정맥 혈전증의 위험을 증가시킨다고 알려져 있으나,^{24,25)} 본 연구에서는 경구 피임약 복용군에서 뇌졸중의 위험도가 낮게 나왔다. 에스트로겐 함량이 50 µg 이상인 경우는 뇌졸중의 위험이 증가하고, 그 이하 용량에서는 뇌졸중 발생 위험과 관련이 없으며 흡연이 이에 기여하는 바가 크다는 연구 결과가 있고,²⁶⁾ 저용량(20 µg)의 경구 피임약은 고혈압, 당뇨, 심근 경색 등의 심뇌혈관 질환의 위험인자를 가진 여성에서 뇌졸중의 위험을 증가시키지 않았다는 결과도

있으며,²⁷⁾ 중간용량(30–40 µg)과 비교 하였을 때 저용량의 에스트로겐을 투여하였을 때 폐색전증, 뇌졸중, 심근 경색의 위험을 낮춘다는 결과도 있다.²⁸⁾ 본 연구는 경구피임약의 에스트로겐과 프로게스테론 함량에 대한 정보가 없고 대상자의 기억에 의존한 조사이므로 왜곡이 있을 수 있고 복용 지속 여부와 복용 시점을 알 수 없어 결과에 미치는 영향을 알기 어렵다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 단면 조사 연구로 진행되어 reproductive factors와 심뇌혈관 질환의 인과관계를 명확하게 알 수 없다. 둘째, 본 연구에서 조사되지 않은 생활 습관이나 가족력 또는 여성 호르몬 치료, 출산 횟수, 유산 횟수 등의 다른 reproductive factors 등의 변수에 의해서도 영향을 받았을 수 있다. 셋째, 변수 설정에 따른 대상자 수가 너무 적은 경우 결과가 도출되지 않거나 왜

곡이 있었다. 이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 국민건강영양 조사를 바탕으로 이루어져 비교적 대표성 있는 표본으로 진행되었고 이전에는 연구되지 않았던 폐경 이후 여성에서의 reproductive factors와 심뇌혈관 질환의 연관성을 조사한 데에 의미가 있다.

결론적으로 폐경 이후 여성에서 심뇌혈관 질환의 위험도를 증가시키는 요인은 모두 수유와 장기간의 모두 수유 기간(≥ 24 개월)이었고 심질환의 위험을 증가시키는 요인은 모두 수유와 장기간의 모두 수유 기간(≥ 24 개월), 적은 임신 횟수였으며 뇌졸중의 위험도는 초경 나이가 이룰수록 증가하였고 경구피임약을 복용한 군에서는 낮았다. 그러나 이러한 결과는 이전 연구 결과와의 차이가 있어 본 연구에서의 제한점을 보완하여 향후 각각의 reproductive factors가 심뇌혈관 질환에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

요약

연구배경: 출산, 임신 횟수, 초경, 모두 수유, 경구 피임약 복용 등의 reproductive factors는 여성에서 심뇌혈관 질환의 유병률에 영향을 줄 수 있다. 이 연구는 폐경 여성에서 reproductive factors와 심뇌혈관 질환의 연관성에 대해 알아보기 위해 진행되었다.

방법: 국민건강영양조사(2016–2017년)에 참여한 45세 이상의 자연 폐경 여성을 대상으로 하였다. 심뇌혈관 질환은 심근 경색, 협심증, 뇌졸중으로 정의하였고 심혈관 질환은 심근 경색과 협심증을 포함한 질환으로 정의하였다. Reproductive factors와 심뇌혈관 질환과의 연관성을 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 실시하고, 오즈비(odds ratio) 및 95% 신뢰구간을 산출하였다.

결과: 모두 수유를 하지 않은 군과 비교하여 모두 수유를 한 군에서, 기간이 길수록(≥ 24 개월) 심뇌혈관 질환의 위험성이 3배, 심혈관 질환의 위험성이 약 4–5배 증가하였다. 6회의 임신 횟수를 가진 여성과 비교하였을 때, 1회의 임신 횟수를 가진 여성에서 심혈관 질환의 위험성이 증가하였다. 이른 초경(≤ 11 세)은 뇌졸중의 위험도와 관련이 있었으며 경구 피임약을 사용한 군에서는 뇌졸중의 위험이 낮았다.

결론: 모두 수유, 적은 임신 횟수, 이른 초경은 심뇌혈관 질환의 위험성 증가와 관련이 있었고 경구피임약의 사용은 낮은 뇌졸중 위험과 관련이 있었다. 그러나 이 결과는 이전 연구 결과와의 차이점이 존재하며, 본 연구에서의 제한점을 보완하여 reproductive factors가 심뇌혈관 질환에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

중심단어: 심뇌혈관질환; 생식; 폐경; 단면조사연구

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Jiyoun Kang, <https://orcid.org/0000-0003-1130-1776>

Jieun Kim, <https://orcid.org/0000-0002-2512-0645>

Nanie Yu, <https://orcid.org/0000-0002-7178-9382>

Heecheol Kang, <https://orcid.org/0000-0002-0309-7448>

REFERENCES

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2019 July 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. Statistics Korea. Causes of death statistics 2017 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2018 [cited 2019 July 14]. Available from: <https://meta.narastat.kr/metascv/index.do?confmNo=101054&inputYear=2017>.
3. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, Psaty BM, Gao DL, Checkoway H, et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 1510-8.
4. Merritt MA, Riboli E, Murphy N, Kadi M, Tjønneland A, Olsen A, et al. Reproductive factors and risk of mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; a cohort study. *BMC Med* 2015; 13: 252.
5. Parikh NI, Jeppson RP, Berger JS, Eaton CB, Kroenke CH, LeBlanc ES, et al. Reproductive risk factors and coronary heart disease in the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation* 2016; 133: 2149-58.
6. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation* 2015; 131: 237-44.
7. Dekker JM, Schouten EG. Number of pregnancies and risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1893-4; author reply 1894-5. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PH, Wannamethee SG, Walker M, et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1260-4.
8. Wang N, Qin MZ, Cui J. [Lipid profile comparison between pre- and post-menopausal women]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2016; 44: 799-804. Chinese.
9. Mesalić L, Tupković E, Kendić S, Balić D. Correlation between hormonal and lipid status in women in menopause. *Bosn J Basic Med Sci* 2008; 8: 188-92.

10. Au Yeung SL, Jiang C, Cheng KK, Xu L, Zhang W, Lam TH, et al. Age at menarche and cardiovascular risk factors using Mendelian randomization in the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Prev Med* 2017; 101: 142-8.
11. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4953-60.
12. Murakami K, Metoki H, Satoh M, Asayama K, Hosaka M, Matsuda A, et al. Menstrual factors and stroke incidence in Japanese postmenopausal women: the Ohasama Study. *Neuroepidemiology* 2016; 47: 109-16.
13. Hsieh YC, Hwang LC, Hsieh FI, Lien LM, Lin HJ, Hu CJ, et al. Early menarche and ischemic stroke risk among postmenopausal women. *Int J Gerontol* 2010; 4: 16-22.
14. Bralić I, Tahirović H, Matanić D, Vrdoljak O, Stojanović-Spehar S, Kovacic V, et al. Association of early menarche age and overweight/obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 57-62.
15. Koellhoffer EC, McCullough LD. The effects of estrogen in ischemic stroke. *Transl Stroke Res* 2013; 4: 390-401.
16. Chang HS, Odongua N, Ohrr H, Sull JW, Nam CM. Reproductive risk factors for cardiovascular disease mortality among postmenopausal women in Korea: the Kangwha Cohort Study, 1985-2005. *Menopause* 2011; 18: 1205-12.
17. Sim JH, Chung D, Lim JS, Lee MY, Chung CH, Shin JY, et al. Maternal age at first delivery is associated with the risk of metabolic syndrome in postmenopausal women: from 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2015; 10: e0127860.
18. Nguyen B, Jin K, Ding D. Breastfeeding and maternal cardiovascular risk factors and outcomes: a systematic review. *PLoS One* 2017; 12: e0187923.
19. Kirkegaard H, Bliddal M, Støvring H, Rasmussen KM, Gunderson EP, Kober L, et al. Breastfeeding and later maternal risk of hypertension and cardiovascular disease - the role of overall and abdominal obesity. *Prev Med* 2018; 114: 140-8.
20. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W. Pregnancy, childrearing, and risk of stroke in Chinese women. *Stroke* 2009; 40: 2680-4.
21. Zhang Y, Shen L, Wu J, Xu G, Song L, Yang S, et al. Parity and risk of stroke among Chinese women: cross-sectional evidence from the Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Sci Rep* 2015; 5: 16992.
22. Jacobsen BK, Knutsen SF, Oda K, Fraser GE. Parity and total, ischemic heart disease and stroke mortality: The Adventist Health Study, 1976-1988. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 711-8.
23. Hannaford PC, Croft PR, Kay CR. Oral contraception and stroke: Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke* 1994; 25: 935-42.
24. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 32-7.
25. Zeitoun K, Carr BR. Is there an increased risk of stroke associated with oral contraceptives? *Drug Saf* 1999; 20: 467-73.
26. Ciccone A, Melis M. Ischemic stroke risk in oral contraceptive users. *Stroke* 2003; 34: e231; author reply e231.
27. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016; 353: i2002.