

KoROSE 레지스트리 및 주요 연구 결과 소개

현재 KoROSE에는 상당수의 환자가 등록되어 있으며, 활발히 연구가 진행 중이고, 향후 예후에 대한 연구가 시행될 예정으로, 우리나라 흉통을 호소하는 환자들, 즉 안정형 협심증이 의심되는 환자에서 남녀 간 차이에 대한 이해를 높이고, 환자에 대한 접근과 진단에 대한 시야를 확장하는 계기가 되었으며, 여성 심장병의 치료와 예후 개선에 이바지하는 계기가 되기를 기대해

김 미 나
고려대학교 의과대학 내과학교실

국내 심장질환의 발생과 이로 인한 사망은 지속적으로 증가하고 있으며, 이러한 경향은 여성에서 두드러진다. 심혈관질환은 여성에서 폐경 후 급격히 증가하는 특징을 가지며, 지난 수년간 그 증가 속도가 남성보다 빠르고 예후가 좋지 않다. 또한 심혈관질환의 위험인자와 그 임상 양상이 남성과 달라 진단이 어렵고, 치료도 적극적으로 받지 않는다는 특징이 있다. 이와 같이 심혈관질환의 발생과 양상이 남성과 다름에도, 많은 연구나 실태 파악들은 남녀의 구별이 없고, 주로 남성에 맞춰져 있었으며, 실제 여성 건강에 대한 연구도 주로 임신과 출산에 그 초점이 맞춰져 있었다. 따라서 대한심장학회 여성심장질환연구회는 우리나라 여성 관상동맥질환의 임상 양상과 위험인자, 예후를 규명하고자 2010년 10월 '흉통을 호소하는 여성 환자에서 부하심초음파의 진단적 가치-다기관 연구'를 국내 10개의 과대학이 참여하여 시작하였고, 이를 확장하여 2011년 6월부터 국내 32개 대학 병원이 참여하는 레지스트리 '흉통으로 내원한 여성 환자에 대한 등록사업과 임상 역학적 연구(KoRean wOmen'S chest pain rEgistry[KoROSE])'를 구축하였다. 현재 약 3,000여 명의 남녀 환자가 등록되어 있으며, 이 데이터를 기반으로 21편의 논문이 출간되었다.

본 연재에서는 대한심장학회 여성심장질환연구회에서 발표된 여성 심장질환에 대한 주요 연구 결과를 소개하고자 한다.

임상 양상

흉통은 순환기내과 외래를 내원하는 주요 증상 중 하나이며, 관상동맥질환을 포함한 여러 질환이 흉통을 야기할 수 있다. 관상동맥질환의 특징적인 흉통은 관상

동맥질환의 진단에 중요하다. 전형적인 협심증에 의한 흉통은 흉골 후방이나 왼쪽 가슴에 쥐어짜는 듯한, 누르는 듯한 양상으로 노작 시, 그리고 정신적 스트레스를 받을 때 발생하는 것을 특징으로 한다. 하지만 이러한 전형적인 협심증 흉통은 서구에서 시행된 연구에 의한 것이고, 언어와 문화에 따라 그 표현이 다를 수 있다. 또한 여성의 경우 전형적인 협심증 흉통을 호소하는 경우가 적다고 알려져 있다. 따라서 우리나라 남녀 협심증 환자의 흉통 양상을 규명하는 연구¹⁾가 수행되었다. 관상동맥질환이 있는 남성의 경우 왼쪽 가슴에 쥐어짜는 양상의 전형적인 흉통을 주로 호소하였으며, 여성의 경우 흉골 후방이나 명치의 둔통(dull pain)을 주로 호소하였다. 남성의 흉통은 지속 시간이 짧았고 호흡곤란을 동반한 경우가 많았고, 여성의 경우는 정신적 스트레스에 의해 악화되고 어지러움을 동반한 경우가 많았다. 흉통으로 내원하였지만, 유의한 관상동맥 협착이 없는 환자들의 특징을 분석하였을 때²⁾, 남성에서는 혈관연축성 협심증(vasospastic angina)의 비율이 높았고, 폐경 후 여성에서는 미세혈관성 협심증(microvascular angina)이 더 빈번하였다.

여성 관상동맥질환의 위험인자

1. 전통적 심혈관 위험인자

(traditional cardiovascular risk factor)

잘 알려진 전통적 심혈관 위험인자는 나이, 흡연, 체질량지수, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등이 있다. 각각의 심혈관 위험인자가 관상동맥질환과의 연관성이 남녀에서 다르다는 것은 이전 연구에서 보고되었지만, 하나의 데이터에서 그 연관성이 발표된 것은 없었다. 이를 규명하고자 한 연구³⁾가 KoROSE 데이터를 이용하여 수행되었다. 남녀 모두에서 전통적 심혈관 위험인자 개수가 증가할수록 관상동맥질환을 가지는 비율이 높았다. 남성

에서는 65세 이상의 고령이 독립적으로 관상동맥질환(50% 이상의 협착)과 연관이 있었으며(위험도[odds ratio, OR]:1.92, 95% 신뢰구간[confidence interval, CI]:1.37-2.69, $P<0.001$) 흡연이 통계학적인 경향을 보였다(OR:1.38, 95% CI:0.99-1.93, $P=0.061$). 여성에서는 65세 이상의 고령(OR:2.02; 95% CI-1.39-2.94, $P=0.002$)과 당뇨병(OR:2.06; 95% CI-1.30-3.26, $P=0.002$), 고혈압(OR:1.76; 95% CI-1.19-2.61, $P=0.005$)이 관상동맥과 독립적인 연관을 보였다.

동맥경직도(arterial stiffness)의 증가와 관상동맥질환과의 연관성은 잘 알려진 사실이다. 하지만 대부분의 동맥경직도는 침습적으로 맥압(pulse pressure)을 측정한다거나 맥파전달 속도(pulse wave velocity)를 이용하여 연구가 수행되었다. 이러한 검사는 일상적인 진료 환경에서 모든 환자에서 시행하는 것은 제한이 있고, 상완맥압(brachial pulse pressure)도 의미 있는 동맥경직도의 지표이며, 임상에서 쉽게 측정할 수 있다.

상완맥압과 관상동맥질환과의 연관성은 보고된 바 없고, 이에 대한 연구⁴⁾가 수행되었다. 남녀 모두에서 관상동맥질환을 가진 환자에서 상완맥압이 증가되어 있었다. 하지만 여성에서 협착된($\geq 50\%$) 관상동맥의 수가 증가함에 따라 상완맥압이 증가하는 것이 관찰되었고, 높은 상완맥압(≥ 50.5 mmHg)이 독립적으로 관상동맥질환과 연관이 있었다. 남성에서 이러한 연관성은 관찰되지 않았으며, 이러한 결과는 나이와 관상동맥 중증도를 보정하여 분석하였을 때에도 유지되었다. 추가 연구⁵⁾서 맥압은 수축기혈압과 함께 관상동맥질환과 강력한 연관이 있었고, 이완기 기능 장애와도 연관성을 보였다.

비만은 잘 알려진 전통적 심혈관 위험인자이지만, KoROSE 데이터에서는 관상동맥질환과의 연관성을 보이지 않았다. 하지만 중심성 비만(central obesity)

은 여성에서 다른 위험인자를 보정하였을 때에도 관상동맥질환과 연관이 있었다(OR:1.61; 95% CI:1.10-2.34, P=0.013)⁶⁾.

대사증후군(metabolic syndrome) 심혈관 위험인자의 집합으로 관상동맥질환과의 연관이 있을 뿐 아니라, 전반적인 불량한 예후와 연관되어 있다. 대사증후군과 관상동맥질환의 연관성 성별에 따른 차이는 명확히 규명되지 않았다. 따라서 해당 연구⁷⁾가 수행되었고, 남녀 모두에서 대사증후군을 구성하는 인자가 증가할수록 관상동맥질환의 빈도가 높았지만, 그 연관성은 여성에서 더 강했다. 또한 대사증후군의 존재는 여성에서만 독립적으로 관상동맥질환과 연관성이 있었다. 또한 대사증후군의 존재와 구성하는 인자의 증가는 여성에서만 좌심실 이완 장애와 연관성이 있었고, 폐경 후 여성에서 더 강력하였다⁸⁾. 이는 여성에서 관상동맥 위험인자간 밀접한 상호 연관성을 볼 수 있으며, 이러한 관계에서 여성호르몬의 역할을 기능할 수 있게 한다.

2. 사회경제적 위험인자

결혼은 개인의 건강 행위에 영향을 미칠 수 있는 중요한 사회 관습요인이다. 급성 관상동맥증후군에서 배우자가 있는 경우가 배우자가 없는 상태보다 더 나은 예후를 가지는 것으로 보고되었지만, 심혈관질환의 위험과 결혼 상태와의 연관성은 아직 논란이 있다. 특히 남성에서는 결혼 상태가 허혈성 심질환을 포함하여, 심혈관질환에 대한 보호와 연관이 있음이 보고되었지만, 여성의 경우는 연관성이 없다는 보고도 존재한다. 따라서 KoROSE 데이터를 이용한 연구가 수행되었으며⁹⁾, 배우자가 있는 여성에서 관상동맥질환의 빈도가 가장 낮았고, 남성과 달리 여성에서 배우자가 없는 것이 통계적으로 유의하게 관상동맥질환과 연관이 있었다.

3. 좌심실 이완 장애

(left ventricular diastolic dysfunction)

좌심실 이완 장애는 주요한 심근의 장애이며, 수축력 보존 심부전의 주요 병태생리이다. 좌심실 이완 장애는 남성보다 여성에서 고혈압, 비만 등의 심혈관 위험인자와 연관이 있다고 알려져 있다. 한편 좌심실 이완 장애는 심근허혈의 과정에서 초기에 나타나는 현상으로 알려져 있지만, 반대로 좌심실 이완 장애가 관상동맥질환의 발생에 기여하는 것은 명확히 밝혀지지 않았다. 이를 규명하기 위한 연구¹⁰⁾가 시행되었으며, 다른 위험인자들의 교란을 막기 위해 성향점수매칭(propensity score matching)으로 연구가 수행되었다. 나이, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 체질량지수를 보정하였다. 여성에서 E/e', e' 이나 좌심방 크기와 같은 좌심실 이완 장애인자들은 관상동맥질환(50% 이상의 협착)이 있는 경우 악화되어 있었고, 좌심실 이완 기능 장애가 관상동맥질환의 유무와 그 중증도에 대해 독립적으로 연관이 있었다. 또한 남녀에서 관상동맥질환에 대한 위험인자를 분석¹¹⁾하였을 때, 남성에서는 높은 CRP 수치가 독립적으로 관상동맥질환과 연관이 있었던 반면, 여성에서는 낮은 e' 속도가 독립적으로 연관이 있었다. 낮은 e' (<7 cm/s)도 좌심실 이완 장애 지표이기 때문에 앞서 기술한 연구와 일관된 결과를 보인다고 볼 수 있다. 또한 낮은 e' 속도를 운동부하 검사 결과에 추가하였을 때, 관상동맥질환에 대한 예측력이 증가하였다¹²⁾.

4. 여성 특수 위험인자-생식요인

(reproductive factor)

난소 기능의 저하와 에스트로겐의 감소는 여성에서 관상동맥질환과 연관이 있다. 그렇기 때문에 임신과 출산 횟수, 초경 나이, 임신의 합병증은 심혈관질환의 위험인자로 간주된다. 하지만 이런 연구들은 주로 백

인에서 연구되었고, 심혈관 위험인자가 다른 동양인에서 그 결과를 바로 받아들이는 것은 문제가 있을 수 있다. 그렇기 때문에 KoROSE 데이터를 이용하여 여러 생식요인들과 관상동맥질환의 관계를 규명하고자 하였다. 낮은 초경 나이(OR:1.265; 95% CI-1.064-1.504, P=0.008)와 출산 횟수가 증가할수록(OR:1.223, 95% CI-1.026-1.457, P=0.025) 관상동맥질환과 연관이 있었다¹³⁾. 이는 낮은 초경 나이와 출산 횟수의 증가는 심혈관 보호효과를 가지는 에스트로겐의 노출 기간이 감소되기 때문인 것으로 추정된다. 또한 3회 이상의 출산 횟수의 증가는 좌심실 이완 기능 장애와도 연관이 있었다¹⁴⁾.

5. 심외막지방(epicardial adipose tissue)

심외막지방은 심장을 감싸고 있는 내장지방(visceral adipose)의 하나로, 여러 염증 촉진 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)과 동맥경화 촉진 사이토카인(pro-atherogenic cytokine)을 분비하는 활발한 내분비 기관의 하나로 알려져 있다. 따라서 심외막지방은 새로운 심혈관 위험인자로 생각되고 있다. 지방조직 분포의 남녀 차이가 있으며, 여성의 경우 폐경 이후 내장지방이 증가한다고 알려져 있어, 관상동맥질환과 심외막지방의 관계가 남녀에서 다를 수 있고, 폐경 이후 다를 수 있다. 이에 대한 연구¹⁵⁾가 수행되었다. 관상동맥질환(50% 이상의 협착)이 있는 환자의 경우 심외막지방의 두께가 증가되어 있었다. 또한 증가된 심외막지방은 남녀 모두에서 유의하게 관상동맥질환과 연관이 있었고, 그 정도는 남성에서 더 강력하였다(남성-OR 1.43, 95% CI:1.21-1.69, 여성-OR: 1.24, 95% CI:1.10-1.40). 여성에서 폐경에 따른 연관성을 분석하였을 때, 심외막지방의 증가와 관상동맥질환의 연관성은 폐경 후 여성에서만 관찰되었다. 이로 볼 때, 여성에서 심외

막지방이 심혈관 위험인자로 그 성격이 바뀌는 것은 폐경, 즉 여성호르몬의 소실과 연관이 있음을 의심할 수 있다. 또한 심외막지방은 관상동맥과 심근으로 직접 사이토카인을 분비하여 영향을 준다. 그렇기 때문에 관상동맥 수축(coronary vasospasm)에도 영향이 있을 수 있다. 이를 규명하고자 하는 연구¹⁶⁾가 수행되었고, 관상동맥 수축이 있는 환자가 더 두꺼운 심외막지방을 가지고 있었으며, 여러 심혈관 위험인자를 보정하였을 때에도 심외막지방은 관상동맥 수축과 연관성을 보여주었다. 따라서 심외막지방은 관상동맥 협착뿐 아니라, 관상동맥 수축과도 연관이 있다.

6. 우울증

부정적 감정은 관상동맥질환의 발생에 영향이 있고, 우울감과 불안감은 심근경색과 사망의 위험을 증가시킨다고 알려져 있다. 좋지 않은 복약 순응과 염증 촉진 사이토카인의 활성화, 부적절한 심장 교감신경의 활성화, 혈관내피세포 기능 장애가 이유로 생각된다. 내피세포의 기능 장애와 자율신경계 이상은 혈관연축성 협심증의 발생과 연관이 있어, 우울감과 혈관연축성 협심증과 연관이 있을 수 있다. 또한 우울감은 급성 심장사(sudden cardiac death)와 치명적인 심실 부정맥과 연관이 있다고 알려져 있다. 따라서 우리나라 여성 환자에서 우울감과 관상동맥질환, 혈관연축성 협심증, 그리고 급성 심장사의 강력한 예측인자라고 알려진 증가된 QT 간격과의 연관성을 KoROSE 데이터를 이용한 연구¹⁷⁾가 발표되었다. 관상동맥질환, 혈관연축성 협심증과 우울감이 연관이 있었고, 우울증 점수와 QT 간격간 정비례 관계가 관찰되었다.

여성 관상동맥질환의 진단

여성의 허혈성 심장질환의 증상은 남성에 비해 모호

하고 정서적 스트레스에 의한 경우가 많아 진단이 어렵다. 그렇기 때문에 유럽심장학회에서는 흉통을 호소하는 여성 환자에서 예비 가능성(pretest probability)을 체크하라고 권고하고 있다. 하지만 이 예비 가능성은 서양인을 대상으로 만들어진 것이기 때문에 동양인에게 적용하는 것은 맞지 않을 수 있다. 한편 운동부하 검사는 허혈성 심질환을 진단하는 시작 과정에서 시행하는 검사로, 여성에서는 중등도의 위험도를 가진 환자에서 권고된다. 하지만 그 정확도는 여성에서 높지 않다고 알려져 있다. 그렇기 때문에 우리나라 여성 환자에서 예비 가능성과 운동부하 검사의 유용성을 규명하고자 하였다⁸⁾. 우리나라 여성에서 예비 가능성은 관상동맥질환을 진단하는데 통계학적인 유의성을 보이지 못하였고, 운동부하 검사 양성은 독립적으로 관상동맥질환과 연관성이 있었다. 그러나 민감도나 양성 예측도는 이전 연구들에서 발표된 수치보다는 작았고, 다만 음성 예측도가 높았다. 따라서 흉통이 있는 여성 환자에서 운동부하 검사가 음성이면 추가적인 검사를 하지 않을 수 있음을 시사하였다. 이렇듯 운동부하 검사의 정확도가 좋지 않았기 때문에, 다른 관상동맥질환을 진단하는 검사인 도부타민 부하심초음파 검사(dobutamine stress echocardiography)와 운동부하 검사의 관상동맥질환의 진단에 대한 정확도를 비교하는 연구⁹⁾가 수행되었고, 도부타민 부하심초음파의 진단 정확도가 운동부하 검사보다 높아 진단에 활용될 수 있다. 한편 도부타민 부하심초음파 검사 시 발생하는 동적 좌심실 유출로 폐쇄(dynamic left ventricular outflow tract

obstruction)가 좌심실의 동심성 재형성(left ventricular concentric remodeling)과 이완기 장애와 연관이 있었으며²⁰⁾, 이는 여성에서 제한된 운동 능력과 흉통을 설명하는 하나의 단서가 될 수 있다. 앞서 언급한 연장된 QTc 간격은 심혈관 사망과 급성 심장 사망의 중요한 위험인자로, 심근허혈 시 심실의 재분극이 균일하게 일어나지 않으면서 그 간격이 길어질 수 있다. 하지만 QT 간격과 관상동맥질환과의 연관성을 정확히 규명한 연구는 없었으며 최근 이에 대한 논문이 KoROSE 데이터를 통하여 발표되었다²¹⁾. QTc 간격은 관상동맥질환이 있는 환자에서 더 연장되어 있었고, 관상동맥질환의 중증도가 올라감에 따라 더 길어졌다. 또한 QT 간격의 연장을 기존의 관상동맥질환 예측 모델에 더하였을 때, 그 예측력이 증가하는 것을 보여주었다. 따라서 연장된 QTc 간격이 관상동맥질환을 진단하는데 도움이 될 수 있다.

현재도 KoROSE에는 상당수의 환자가 등록되고 있으며, 현재 활발히 연구가 진행 중이고, 향후 예후에 대한 연구가 시행될 예정이다. 위와 같은 연구 결과를 통해, 우리나라 흉통을 호소하는 환자들, 즉 안정형 협심증이 의심되는 환자에서 남녀 간 차이에 대한 이해를 높이고, 환자에 대한 접근과 진단에 대한 시야를 확장하는 계기가 되었다. 또한 우리나라 여성 심장질환의 특성과 현실을 바로 알 수 있는 계기가 되었으며, 국내외 연구자들과 여러 교류를 할 수 있는 발판이 되었다. 이를 통하여 여성 심장병의 치료와 예후 개선에 이바지하는 계기가 되기를 기대한다.

References

1. Cho DH, Choi J, Kim MN, Kim HL, Kim YH, Na JO, Jeong JO, Yoon HJ, Shin MS, Kim MA, Hong KS, Shin GJ, Park SM and Shim WJ. Gender differences in the presentation of chest pain in obstructive coronary artery disease: results from the Korean Women's Chest Pain Registry. *The Korean journal of internal medicine* 2020;35:582–92.
2. Kim H-J, Kim M-A, Kim H-L, Park SM, Kim M, Yoon HJ, Shin MS, Park SM, Hong K-S and Shim W-J. Differences in Clinical Characteristics between Men and Post-menopausal Women with Chest Pain who Have Normal Coronary Arteries. *Cardiometab Syndr J* 2021;1:76–84.
3. Park J, Kim H-L, Kim M-A, Kim M, Park SM, Yoon HJ, Shin MS, Hong K-S and Shim W-J. Traditional Cardiovascular Risk Factors and Obstructive Coronary Disease in Patients with Stable Chest Pain: Gender-specific Analysis. *Cardiometab Syndr J* 2021;1:101–10.
4. Kim HL, Kim MA, Shim WJ, Oh S, Kim M, Park SM, Kim YH, Na JO, Shin MS, Yoon HJ, Shin GJ, Cho Y, Kim SE, Hong KS and Cho KI. Sex Difference in the Association Between Brachial Pulse Pressure and Coronary Artery Disease: The Korean Women's Chest Pain Registry (KoROSE). *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* 2017;19:38–44.
5. Kong MG, Kim HL, Kim MA, Kim M, Park SM, Yoon HJ, Shin MS, Hong KS, Shin GJ and Shim WJ. Relationships between blood pressure measurements and target organ damage: Data from the Korea women's chest pain registry. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* 2018;20:1724–30.
6. Cho JH, Kim HL, Kim MA, Oh S, Kim M, Park SM, Yoon HJ, Shin MS, Hong KS, Shin GJ and Shim WJ. Association between obesity type and obstructive coronary artery disease in stable symptomatic postmenopausal women: data from the KoRean wOMen'S chest pain rEgistry (KoROSE). *Menopause (New York, NY)* 2019;26:1272–6.
7. Lee HS, Kim HL, Kim MA, Oh S, Kim M, Park SM, Yoon HJ, Byun YS, Park SM, Shin MS, Hong KS and Shim WJ. Sex Difference in the Association Between Metabolic Syndrome and Obstructive Coronary Artery Disease: Analysis of Data from the KoRean wOMen'S chest pain rEgistry (KoROSE). *Journal of women's health (2002)* 2020;29:1500–6.
8. Kim HL, Kim MA, Oh S, Kim M, Park SM, Yoon HJ, Shin MS, Hong KS, Shin GJ and Shim WJ. Sex Difference in the Association Between Metabolic Syndrome and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Metabolic syndrome and related disorders* 2016;14:507–12.
9. Kim HJ, Kim MA, Kim HL, Park SM, Kim M, Yoon HJ, Shin MS, Park SM, Hong KS and Shim WJ. Sex differences of the association between marital status and coronary artery disease in patients experiencing chest pain: The Korean Women's Chest Pain Registry. *Menopause (New York, NY)* 2020;27:788–93.
10. Cho DH, Kim MA, Choi J, Kim MN, Park SM, Kim HL, Yoon HJ, Shin MS, Hong KS and Shim WJ. Sex Differences in the Relationship Between Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Coronary Artery Disease: From the Korean Women's Chest Pain Registry. *Journal of women's health (2002)* 2018;27:912–9.
11. Kim HL, Kim MA, Oh S, Kim M, Yoon HJ, Park SM, Shin MS, Hong KS, Shin GJ and Shim WJ. Sex Differences in Traditional and Nontraditional Risk Factors for Obstructive Coronary Artery Disease in Stable Symptomatic Patients. *Journal of women's health (2002)* 2019;28:212–9.
12. Kim HM, Kim HL, Kim MA, Oh S, Kim M, Park SM, Yoon HJ, Byun YS, Park SM, Shin MS, Hong KS and Shim WJ. Additional roles of diastolic parameters in the diagnosis of obstructive coronary artery disease. *Coronary artery disease* 2021;32:145–51.
13. Kim HL, Kim MA, Shim WJ, Park SM, Kim YH, Na JO, Shin MS, Kim YJ, Yoon HJ, Shin GJ, Cho Y, Kim SE, Hong KS and Cho KI. Reproductive Factors Predicting Angiographic Obstructive Coronary Artery Disease: The KoRean wOMen'S Chest Pain rEgistry (KoROSE). *Journal of women's health (2002)* 2016;25:443–8.
14. Kim HJ, Kim MA, Kim HL, Shim WJ, Park SM, Kim M, Yoon HJ, Shin MS, Hong KS, Shin GJ, Kim YH, Na JO and Jeong JO. Effects of multiparity on left ventricular diastolic dysfunction in women: cross-sectional study of the KoRean wOMen'S chest pain rEgistry (KoROSE). *BMJ open* 2018;8:e026968.
15. Kim MN, Park SM, Cho DH, Kim HL, Shin MS, Kim MA, Hong KS and Shim WJ. The relationship between epicardial adipose tissue and coronary artery stenosis by sex and menopausal status in patients with suspected angina. *Biology of sex differences* 2018;9:52.
16. Kim MN, Kim HL, Park SM, Shin MS, Yu CW, Kim MA, Hong KS and Shim WJ. Association of epicardial adipose tissue with coronary spasm and coronary atherosclerosis in patients with chest pain: analysis of data collated by the KoRean wOMen'S chest pain rEgistry (KoROSE). *Heart and vessels* 2018;33:17–24.
17. Cho KI, Shim WJ, Park SM, Kim MA, Kim HL, Son JW and Hong KS. Association of depression with coronary artery disease and QTc interval prolongation in women with chest pain: data from the KoRean wOMen'S chest pain rEgistry (KoROSE) study. *Physiology & behavior* 2015;143:45–50.
18. Kim YH, Shim WJ, Kim MA, Hong KS, Shin MS, Park SM, Cho KI, Kim M, Kim S, Kim HL, Yoon HJ, Na JO and Kim SE. Utility of Pretest Probability and Exercise Treadmill Test in Korean Women with Suspected Coronary Artery Disease. *Journal of women's health (2002)* 2016;25:617–22.
19. Kim MN, Kim SA, Kim YH, Hong SJ, Park SM, Shin MS, Kim MA, Hong KS, Shin GJ and Shim WJ. Head to Head Comparison of Stress Echocardiography with Exercise Electrocardiography for the Detection of Coronary Artery Stenosis in Women. *Journal of cardiovascular ultrasound* 2016;24:135–43.
20. Park SM, Kim MN, Kim SA, Kim YH, Kim MG, Shin MS and Shim WJ. Clinical Significance of Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction During Dobutamine Stress Echocardiography in Women With Suspected Coronary Artery Disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2015;79:2255–62.
21. Cho DH, Choi J, Kim MN, Kim HD, Hong SJ, Yu CW, Kim HL, Kim YH, Na JO, Yoon HJ, Shin MS, Kim MA, Hong KS, Shim WJ and Park SM. Incremental value of QT interval for the prediction of obstructive coronary artery disease in patients with chest pain. *Scientific reports* 2021;11:10513.