

## 호르몬 치료에 대한 최신지견

관동대학교 의과대학 제일병원 내분비 내과

한 기 옥

## Postmenopausal Hormone Therapy Up-to-date

Ki Ok Han

Division of Endocrinology and Metabolism College of Medicine Kwandong University

1970년대 에스트로겐이 임상에 사용되면서 폐경 증상의 완화, 삶의 질의 향상, 노화의 지연 등 긍정적인 효과가 부각되어 1970년대 중반에 “Femine forever”라는 수식어와 함께 사용이 절정에 이르렀다. 그러나 에스트로겐 단독요법이 자궁내막암을 증가시킨다는 사실이 알려지면서 사용이 급격히 감소되다가 프로게스테인 제제의 복합요법으로 자궁내막암이 효과적으로 예방되고 심혈관 질환과 골다공증에 대한 효과가 여러 관찰연구들에서 긍정적으로 발표되면서 1990년대 후반에 다시 한번 그 사용이 절정을 이루게 된다. 미국 식약청에서 여성호르몬이 폐경 후 증상의 치료 및 골다공증의 예방의 적응증으로 허가되었고, 1995년 보고를 보면, 전 미국 폐경 여성의 38%가 여성호르몬을 복용하고 있고 미국 내에서 두 번째로 많이 처방이 되었다. 여성호르몬 대체요법은 폐경 후 증상의 완화, 골다공증의 예방은 물론, 치매, 대장암, 그리고 심장질환의 예방에도 효과가 있다고 믿어져 왔고 따라서 모든 폐경 여성은 특별한 사유가 없는 한 필수적으로 처방 받아야 할 약제로 권유되어 왔다.

그러나 Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), Women's Health Initiative (WHI) 등의 여성 호르몬에 관한 대규모 연구 결과가 발표됨에 따라 기존의 개념을 크게 수정할 수밖에 없게 되었고 따라서 여성호르몬의 사용은 2000년대에 들면서 다시 급격히 감소하였다. 최근에는 여성호르몬 대체요법(Hormone replacement therapy; HRT)이란 용어도 약제 치료임을 강조한 여성호르몬 치료(Hormone therapy; HT)로 바뀌어 사용된다.

그러나 심한 폐경 후 증상에 대한 여성호르몬을 대체할 치료 방법이 없고, 최근에는 WHI연구를 재분석한 논문들이 보고되고 있어 호르몬 치료에 대한 재조명이 시도되고 있다.

저자는 기존의 개념을 뒤엎는 대규모 연구 결과들을 정리 요약하였고, 최근 발표된 논문들을 추가하여 치료 지침을 판단하는데 도움이 되고자 한다.

## 1. 심장질환 여성에서 호르몬 치료 Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)

HERS 결과는 1998년 JAMA지에 발표되었다. 1993년 1월부터 1994년 9월까지 미국 20개 병원에서 총 2,763명의 대상 여성을 모집하여 Wyeth-Ayerst 연구소 주체로 시행되었다. 이 당시에는 여성호르몬 대체요법이 심혈관 질환을 예방한다는 것이 정설이었던 시기였으므로 연구의 목적은 이미 심혈관 질환을 가진 환자에서 여성호르몬 대체요법이 심혈관 질환의 재발을 예방할 수 있겠는가를 밝히고자 계획되었다. 평균 66.7세(44~79세)의 관상동맥 질환을 가진 폐경 여성 환자를 대상으로 0.625 mg Conjugated Equine Estrogen (CEE, Premarin®)과 2.5 mg의 Medroxyprogesterone acetate (MPA, Provera®)를 지속적으로 휴약기 없이 쓴 1,380명을 1,383명의 위약군과 비교하여 평균 4.1년간 비교 관찰하였다. 89%가 백인 여성이었다.

연구의 첫째 목표는 생존한 심근경색의 발생과 관상동맥 질환으로 인한 사망의 발생을 두 군에서 비교하는 것, 둘째 목표는 기타 심혈관 질환의 발생을 비교 관찰하는 것이었다. 결과를 보면, 위약군에서 생존한 심근경색의 발생이 129명, 투약군에서 116명이 관찰되었고 관상동맥질환으로 인한 사망은 위약군 58명, 대체요법군 71명으로 두 군 간 통계적 의미가 없었다. 흥미로운 사실은 복용 첫 일년에 오히려 위약군보다 투약군에서 심혈관 질환의 발생이 증가되었다는 것이다. 따라서 HERS의 연구는 에스트로겐-프로게스테론 복합제제의 복용이 관상동맥 질환을 가진 폐경 여성에서 심혈관 질환의 재발을 예방하지 못하며, 오히려 복용 초기에는 발병의 위험을 증가시킨다는 예측하지 못하였던 결론을 발표하였다.

여성호르몬 대체요법을 하였을 때 심혈관 질환의 재발이 초기에는 증가하다가 복용 3년쯤부터 그래프가 반전이 되는

### Women's Health Initiative Enrollment

Hormone Therapy (HT)	27,347
Dietary Modification (DM)	48,835
Calcium/Vitamin D (CaD)	36,282
<b>Clinical Trial (CT) Total*</b>	<b>68,132</b>
<b>Observational Study (OS)</b>	<b>93,676</b>
<b>WHI TOTAL</b>	<b>161,808</b>

\*Reflects total HT/DM overlap of 8050; HT and DM participants are invited to join the CaD at their first annual visit.

### Age Distribution by WHI Study Component

Age (years)	Hormone Therapy	Dietary Modification	Calcium and Vitamin D	Clinical Trial	Observational Study
50-54	3,425	6,961	5,153	9,188	12,381
55-59	5,413	11,037	8,269	14,661	17,329
60-69	12,360	22,715	16,519	31,389	41,200
70-79	6,154	8,122	6,341	12,894	22,766

Fig. 1. WHI 연구의 구성(상단)과 대상자의 연령 분포.

듯한 경향을 보였기 때문에, 따라서 장기간 사용하였을 때 여성호르몬의 심혈관 질환 재발의 예방효과를 증명하고자 HERS 대상 여성을 4년을 더 연장하여 관찰 연구하고자 한 HERS II 연구가 시행 발표되었다. 이 연구의 단점은 종료되어 연구자나 대상 환자들에게 처방약이 공개된 상태에서 진행되었다는 점과 대상환자의 탈락률이 비교적 높았다는 점이다. 결과는 장기간 사용하여도 재발이 감소되는 경향을 관찰할 수 없었기 때문에 계획된 4년보다 앞당겨 평균 2.7년 만에 종료되었다. 이들 연구의 결과를 바탕으로 미국 심장학회 심혈관 질환이 있는 환자에서 재발을 예방하기 위한 목적으로 여성호르몬 대체요법을 시작하여서는 안 되지만, 이미 쓰는 환자에서는 중단할 필요는 없다는 권고지침을 발표하였다.

## 2. 정상 여성에서 여성호르몬 치료의 위험성을 밝힌 Women's Health Initiative (WHI) 연구

국내의 메스컴을 통하여서도 크게 보도되었던, WHI 연구 중 호르몬 대체요법 프로젝트는 미국 국립보건원 소속의 National Heart, Lung, and Blood Institute에서 1991년에 계획되어 시행된 대형 프로젝트 중 하나이다. 호르몬 대체요법 프로젝트는 두 군으로 나누어 진행되었다. 즉, 자궁이 없는 여성에서 conjugated equine estrogen (CEE) 0.625 mg을 복용한 군과 위약군을 비교하는 연구 (에스트로겐 단독 투약군: HRT-ET 연구)와 자궁이 있는 여성에서 CEE 0.625 mg/ MPA 2.5 mg (PremPro®)을 지속요법으로 복용한 연구 (에스트로겐 프로게스테론 복합투약군: HRT-EPT 연구)로 구성되어 진행되었다.

이중 HRT-EPT 연구가 2002년 여성 호르몬의 장기적 치료에 대한 부작용이 문제가 되어 중단되었고 JAMA 7월호에 결과를 발표하였다. EPT 연구는 총 16,608명이 8,506명은 투약군, 8,102명은 위약군으로 참여하여 2005년까지 8.5년간 시행될 예정이었던 대규모 연구이다. 이 연구가 평균 5.2년 만에 중단된 이유는 연구팀과 독립적으로 데이터를 검토하는 “안전성 모니터링 위원회 (Data Safety Monitoring Board: DSMB)”의 2002년 5월 31일 모임에서 유방암이 투약군에서 중단을 결정하게 되어있는 위험 상한선을 넘게 증가하였고 심장질환, 뇌졸중, 혈전의 위험이 명백히 증가하여 전체적으로 득보다 실이 크다고 결론을 내렸기 때문이다. 즉, 관상동맥 질환은 투약군이 위약군에 비하여 24% 발병의 증가를 보였고 유방암은 위약군이 연간 만명당 30명, 투약군이 만명당 38명으로 발생하여 투약군이 통계적으로 유의하게 26% 발생의 증가를 보였다. 정맥 혈전증이 2배, 뇌졸중은 41% 증가하였다. 그러나 자궁내막암이나 사망은 두 군간의 차이가 없었다

WHI 연구는 아이러니컬하게도 여성 호르몬이 골절을 예방한다는 사실을 처음으로 확증한 연구이면서 반면 골절 예방에 여성 호르몬의 사용을 장기적 부작용으로 인하여 심하게 위축시킨 연구이기도 하다. 대퇴 골절은 위약군이 연간 만명당 15명, 투약군이 10명으로 34% 의미있게 감소되었다. 대장/직장암은 37% 감소하였다. 그러나 전체적인 득과 실을 고려하면 골다공증 골절의 예방 목적으로는 여성 호르몬보다는 가능한 다른 약제를 선택하여야 한다는 것이 권고되고 있다.

반면, 자궁 적출술을 받은 여성을 대상으로 한 HRT-ET

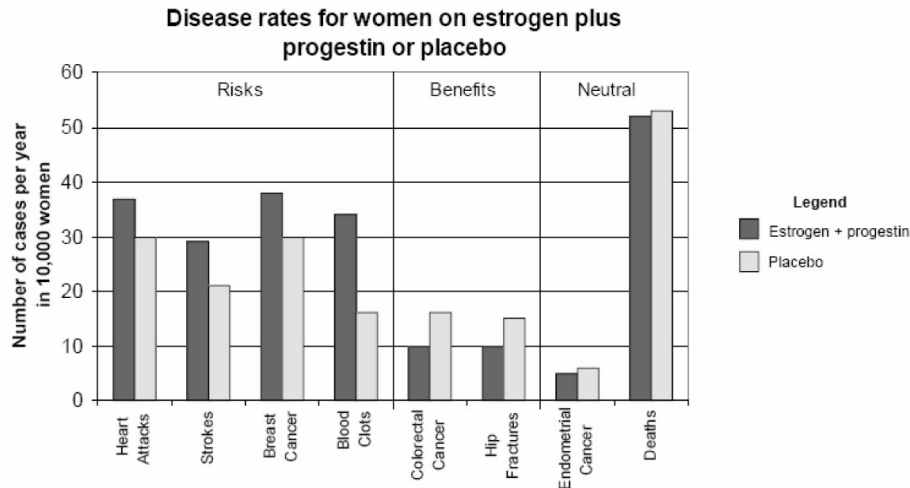


Fig. 2. WHI 연구 중 에스트로겐/프로게스테론 복합 치료군(HRT-EPT)에서 여성호르몬 치료의 득과 실

연구는 계속 진행되어오다가, 2005년 3월 종료 예정이었던 연구가 2004년 3월 일년 먼저 중단되어 JAMA 2004년 4월 호에 발표되었다. 중단 이유는 거의 7년간의 연구 관찰 기간을 채웠고 에스트로겐 단독 치료가 연구의 주된 목적이었던 심장질환의 위험도를 증가시키지 않는다는 결론이 가능하였고 유방암의 증가가 관찰되지 않았으며 뇌졸중의 증가도 EPT 연구를 능가하지 않았기 때문에 일찍 결과를 발표하기로 결정하였다.

이러한 결과를 근거로 볼 때 젊은 여성에서 자궁적출술 후 에스트로겐 단독 치료를 하는 경우 좀더 장기적으로 사용하여도 적어도 유방암에 대하여는 복합 호르몬 치료보다는 안전할 것으로 추정된다. 그러나 여성호르몬 단독 치료의 지침은 에스트로겐 단독 요법이 에스트로겐/프로게스테론 복합요법과는 달리 심혈관 질환이나 유방암의 발생을 증가시키지 않았음에도 불구하고, 뇌졸중, 치매, pulmonary embolism 등을 증가시킨다는 이유로 장기적인 사용에 득이 되지 않으며 복합요법에 준하는 보수적인 임상 사용이 권장되고 있다.

### 3. 젊은 폐경 여성에서 호르몬 치료의 효과

WHI 연구에 대한 메스컴의 과다한 보도와 아무도 예측하지 못하였던 호르몬 치료의 결과가 일반인들 뿐 아니라 임상 의사들에게 미친 충격이 지나치리만큼 부정적인 반향을 일으켰다는 의견들이 있고, 이전의 많은 관찰연구와 상반되는 결과를 어떻게 해석하여야 할지에 대한 논란이 있어왔다. 에스트로겐은 동맥경화의 초기단계에서 진행을 막으므로 투약을 시작한 연령에 따라 다른 효과를 보일 것이고 이미 진행된 단계에서는 효과가 없거나 오히려 악화시킬 수도 있기 때문에 WHI 연구와 같이 고령의 여성을 대상으로 한 연구에서는 효과를 검증할 수 없다고 주장되어왔다.

2007년 8월 JAMA에 WHI 연구를 연령 및 폐경 기간에

따라 subgroup analysis한 논문이 발표되었다. HRT-ET와 EPT군을 통합하여 관찰하였을 때, 연령과 및 폐경 이후 기간이 높을수록 관상동맥 질환의 발생이 높아지는 경향을 관찰하였다. 절대위험을 계산하면 폐경 후 10년 이내에서 만 명당 년간 6명이 투여군에서 발생이 감소하지만 폐경 후 10년에서 19년 사이에서는 만명당 4명, 20년 이상에서 만명당 17명이 증가하여 투약 당시 폐경 기간에 따라 관상동맥 발생 위험이 증가되는 경향을 관찰하였다. 즉, 폐경 직후 호르몬 치료를 한 여성일수록 관상동맥 질환의 위험이 감소하는 경향을 보였다. 뇌졸중 발생이나 총 사망의 경우, 투약 당시 연령이나 폐경 후 기간에 따른 영향은 관찰되지 않았다.

2007년 6월 NEJM에는 WHI-ET군의 50~59세 여성을 대상으로, 임상적인 의미는 논란의 여지가 있으나 투여군에서 관상동맥 석회화가 위약군에 비하여 적었다는 보고를 하였다.

### 4. 저용량 또는 초저용량 호르몬 치료

WHI 연구로, 여성호르몬이 골다공증성 골절을 예방하는 데는 탁월한 효과가 있지만, 부작용으로 인하여 득보다 실이 많다는 것이 밝혀지면서, 가능한 효과는 유지하면서 부작용을 줄이려는 노력이 계속되고 있다. 그 중 하나가 가능한 적은 용량 사용에 대한 연구들이다.

저용량 에스트로겐 치료의 효과에 대한 연구들은 1990년대 후반부터 발표되고 있고, WHI 연구 결과 발표로 여성호르몬의 위험이 대두되면서 관심이 증가되고 있다. Lindsay 등이 대규모 연구인 Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) 연구 대상자를 분석하여 골밀도에 대한 여성 호르몬의 유효 용량을 재분석한 결과를 발표하였다. HOPE 연구는 총 2673명의 40~65세 건강한 폐경 여성을 대상으로 2년간 지속된 전향적 대규모 연구이다. 이 중 폐경 후 4년 이내인 822명을 대상으로 CEE 0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg을 비교하였을 때 모든 용량에서 척추 및 대퇴부

### Effects of Estrogen-Alone and Placebo on Disease Rates

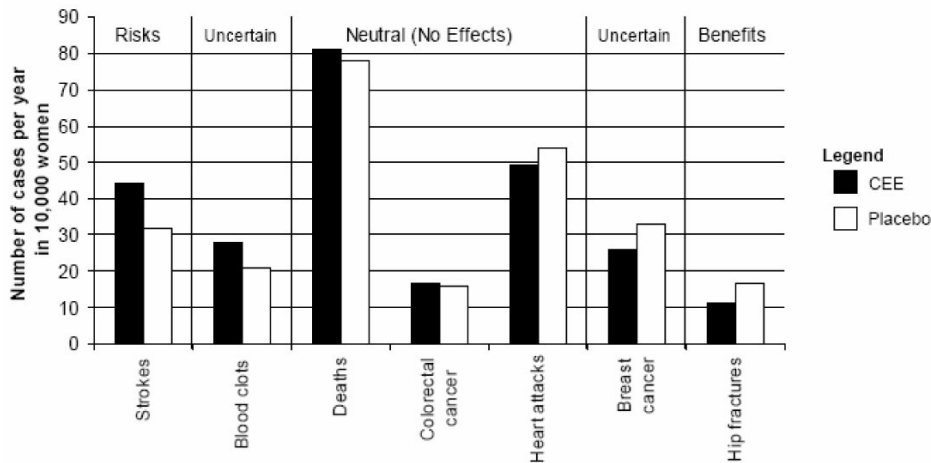


Fig. 3. WHI 연구 중 에스트로겐 단독 치료군(HRT-ET)에서 여성호르몬 치료의 득과 실.

골밀도가 의미 있게 증가하였고 골대사 지표가 의미 있게 감소하였다고 보고하였다. 척추 골밀도의 증가는 0.3 mg에서보다 0.45 mg 처방군에서 높았고 증가의 정도는 0.625 mg 처방군과 유사하였다. HOPE 연구 대상자 2,673명에서 저용량 에스트로겐이 혈관운동 증상, 질위축 등에도 효과가 있다고 보고하였다.

사분의 일 용량의 초저용량 호르몬 치료의 효과에 대한 연구가 소규모 단기간 연구로 보고된 이래, 골밀도 유지에 대한 효과가 발표되고 있다. 2003년 Prestwood 등이 JAMA 지에 65세 이상 167명을 대상으로 micronized E2 0.25 mg을 3년 치료하여 대조군과 비교한 연구를 발표하였다. 대퇴부 골밀도 2.6%, 척추골밀도 2.8% 상승하였고 골대사 지표는 감소 혈청 에스트로겐 호르몬과 결합 단백질은 의미 있는 증가를 보였다. 유방암은 관찰되지 않았고 대조군과 비교하여 부작용의 증가는 관찰되지 않았다. 6개월 마다 2주간 micronized progesterone 100 mg을 투여하였는데 의미있는 자궁내막의 증가는 없었다.

그러나 아직 저용량 또는 초저용량 호르몬 치료가 골다공증성 골절을 예방 가능한가에 대한 결론을 지을 연구는 없다. 또한 심혈관 질환, 유방암, 뇌졸중 등의 질환에 대한 안전성을 결론지을 대규모 연구도 없다. 현재로서는 비교적 규모가 적지만 잘 고안된 연구들에서 관찰된 골밀도에 대한 의미 있는 효과를 근거로, 저용량 호르몬 치료가 골다공증에 대한 기존 호르몬 치료와 동등한 효과를 가지면서 부작용이 적을 가능성을 추정할 수 있겠다.

#### 5. 호르몬 치료의 가이드라인

국제 폐경학회 또는 각국의 폐경학회에서 발표되는 호르몬 치료의 가이드라인에 따르면, 호르몬 치료는 금기가 없는

한에서 특별히 사용하여야만 할 적응증이 있는 경우에만 권고된다. 초기 폐경 여성에서 혈관 증상, 수면 장애 등 폐경 후 증상이 심한 경우, 질위축의 예방이나 치료 등을 목적으로 사용할 수 있겠으며, 골다공증의 예방 및 치료만이 목적일 경우에는 가능한 다른 약제를 먼저 고려하라고 권고된다. 초기 난소 기능 부전에 의한 초기 폐경인 경우 호르몬 치료가 적절한 것이다. 심혈관 질환인 경우는, 호르몬 치료가 관상동맥질환이나 뇌혈관 질환에 미치는 효과에 대한 연구가 특정 결론에 이르기에는 불충분하다는 것이 현재 미국 심장학회의 입장이다. 그러나 이미 심혈관 질환이 확진된 환자에서는 새로 처방하지 않을 것을 권고하고 있다. 또한 알츠하이머 질환의 예방이나 치료로 호르몬 치료는 권장되지 않는다.

사용 기간에 대한 견해는 학회마다 차이를 보이지만 현재로서는 호르몬 치료는 폐경 직후 비교적 젊은 여성에서 폐경 후 증상이 심한 경우 가능한 단기간에 적은 용량으로 사용한다는 것이 보편적인 지침이며, 유방암의 가족력이나 심혈관 질환의 위험인자가 큰 경우는 사용에 신중하여야 한다. 대개 에스트로겐 프로게스테론을 사용하는 복합치료의 경우 5년 이상, 에스트로겐 단독 치료인 경우 10년 이상 사용하는 것에 신중하여야 하며, 60세 이상인 경우는 제한적으로 사용하여야 한다고 권고된다.

앞에서 언급하였지만 가능한 최소 용량을 사용하기 위한 연구들이 진행되고 있다. 초기 폐경이나 조기 폐경 여성에서는 비교적 높은 용량을 사용하지만, 점차 감량할 것이 권장된다.

비경구 투여인 경우 간을 경과하여 대사되는 효과가 없으므로 좀 더 생리적이라고 생각된다. 특히 간질환이 있거나, 중성지방이 높은 경우, 혈전증의 위험이 높은 경우 등에는

권장된다. 그러나 비경구 투여가 경구 여성호르몬의 부작용을 감소시킬 수 있는지에 대하여는 아직 확실하지 않다. 에스트로겐이나 프로제스테론 등 제제 간의 차이에 대한 연구도 앞으로 확립되어야 할 과제이다.

## 참 고 문 헌

- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E: Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. JAMA 280:605-613, 1998
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA 288:49-57, 2002
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 288:321-333, 2002
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S: Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 291(14):1701-1712, 2004
- Lindsay R, Hart DM, Clark DM: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 63:759-763, 1984
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al: Effects of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA 287:2668-2676, 2002
- Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al: Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 75:1065-1079, 2001
- Prestwood KM, Kenny AM, Unson C, Kulldorff M: Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women. J Clin Endocrinol Metab 84(1):179-183, 1999
- Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M: Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. JAMA 290(8):1042-1048, 2003
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M: Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med. 349(6):523-534, 2003
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ: WHI Investigators: Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA. 289(20):2673-2684, 2003
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A: WHI Investigators: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 289(24):3243-3253, 2003
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D: WHIMS Investigators: Effect of

- estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 289(20):2663-2672, 2003
14. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J: WHIMS Investigators Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 289(20):2651-2662, 2003
15. Garnet L. Anderson, Howard L. Judd, Andrew M. Kaunitz, David H. Barad, Shirley A. A. Beresford, Mary Pettinger, James Liu, S. Gene McNeely, Ana Maria Lopez: Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 290:1739-1748, 2003
16. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB: Women's Health Initiative Investigators: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 290(13):1729-1738, 2003
17. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG: Women's Health Initiative Investigators Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med. 348(19):1839-1854, 2003
18. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 297(13):1465-1477, 2007
19. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML: WHI and WHI-CACS Investigators: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med. 356(25):2591-2602, 2007