

폐경 여성에서 Estrogen/Progestin의 지속적 병합투여시 지질 및 지단백과 골밀도의 변화에 대한 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

유 한 기

= Abstract =

The Effects of Daily Continuous Estrogen/Progestin Therapy on Lipoproteins and Bone Mineral Density in Menopause

Han-Ki Yu

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University

Estrogen replacement is an important part of the preventive health care of postmenopausal women. The utilization of estrogens for the relief of menopausal complaints, such as atrophic vaginitis and vasomotor symptoms, and the prevention of osteoporosis is well established and may reduce the risk of coronary artery disease.

Despite these benefits, many women are reluctant to use cyclic estrogen/progestin replacement therapy because of the problems of vaginal bleeding and the risk of endometrial cancer.

Furthermore, progestin related side effects such as breast tenderness, headache, nausea, abdominal bloating and depression are additional reasons for patient dissatisfaction, with cyclic therapy.

Continuous regimens of estrogen-progesterone have recently been favored over sequential regimens because of a lower incidence of withdrawal bleeding.

Therefore to determine the effect of different doses of progestin on lipid profiles and bone mineral density, we studied the daily continuous estrogen/progestin therapy in post menopausal women during a 1-year prospective trial.

The results were as follows :

1) The changes of serum cholesterol after hormone therapy in group I, II and III decreased by 1.9%, 6.4% and 0.2% after one year, but the difference of changes between three groups was not statistically significant.

2) The changes of serum LDL-cholesterol after hormone therapy in group I, II and III decreased by 22.1%, 19.7% and 15.5% after one year ($p < 0.05$) but the difference of changes between three groups was not statistically significant.

3) The changes of serum HDL-cholesterol after hormone replacement therapy in group I, II and III increased significantly by 16%, 15% and 10% after one year but the difference of changes between three groups was not statistically significant.

4) The changes of serum triglyceride after hormone replacement therapy in three groups increased 22%, 6% and decreased about 22% but the difference of changes between three groups was not statistically significant.

5) The changes of bone mineral density of femur after hormone replacement therapy in three groups were not statistically significant.

6) The changes of bone mineral density of vertebrae after hormone replacement therapy increased by 2.8%, 1.2% and 0.2% after one year, but the differences were not statistically significant.

서 론

최근 우리나라의 급속한 경제발전과 의료지식의 선진화와 함께 여성평균수명이 급속히 증가함에 따라 폐경후의 건강에 대한 관심이 많아졌다. 우리나라에서 이러한 수명연장과 인구성장이 이루어지는 동안 폐경기 여성들의 체내 에스트로겐 생성감퇴로 유발되는 갱년기의 급성증상(안면홍조, 위축성질염, 우울증)과 만성 후유증으로 오는 골다공증과 심혈관계 질환들이 유발되어 여성의 건강문제들에 대한 생명위험에 직면하게 된다.

폐경후 에스트로겐 투여는 폐경기 여성들의 예방적 건강관리에 가장 중요한 부분을 차지한다.

즉, 에스트로겐 투여는 폐경기 급성증상을 완화하고, 골다공증을 예방할 수 있으며, 또한 관상 동맥 심장 질환의 발생빈도를 50%나 감소시킬 수 있다¹⁾²⁾.

이러한 잇점이 있음에도 불구하고 많은 폐경기 여성들은 호르몬치료를, 질출혈 및 유방암이나 자궁내막암 등 암에 대한 두려움 때문에 주기적인 에스트로겐/프로제스틴 대체요법을 사용하지를 주저한다.

일부 폐경기 여성들은 자궁내막암 발생을 예방하기 위해서, 접합 에스트로겐과 프로제스틴 병합요법을 시행함에도 불구하고, 그러한 호르몬 대체요법 시행을 꺼려한다.

더욱이, 프로제스틴 병합 투여로 인한 부작용 즉, 유방암통, 두통, 오심, 복부팽만감, 우울증 등의 유발로 이러한 주기적 요법에 대한 많은 불만을 유발하게 된다.

따라서, 우리는 주기적인 호르몬 대체요법보다도, 지속적인 에스트로겐/프로제스틴 병합요법으로, 80% 이상에서 질출혈이 없고, 자궁내막암을 예방하고 아울러 심혈관계 질환과 골다공증도 예방할 수 있다고 한다⁵⁾⁸⁾.

일부연구에서, 에스트로겐은 골손실을 예방할 수 있다는 연구보고가 있으며⁹⁾¹⁰⁾, 또한 프로제스틴 자체도 골량의 손실을 예방할 수 있다고 한다. 이에 저자는 1년간 접합 에스트로겐 0.625mg과 지속적인 병합요법으로 투여된 프로제스테론 2.5mg과 5.0mg, 10mg의 용량에 따른 지질 및 지단백에 미치는 영향의 차이와 골밀도대사에 미치는 영향에 대해 연구하고자 한다.

연구방법

1. 대상 환자의 선택

본 연구는 1996년 1월 1일부터 1997년 5월 31일까지 이대 동대문 병원 산부인과 외래를 방문한 폐경여성 중 지속 병합적으로 호르몬 보충요법을 시행받은 111명의 여성을 대상으로 하였다.

모든 환자들은 흡연이나 알코올 섭취 등의 기왕력이 없으며 심혈관계 질환이나 신장, 간, 담도계, 갑상선 등의 내과적 질환에 이환된 적이 없는 경우로 하였다.

전체 환자들은 혈중 에스트로겐과 난포자극 호르몬치가 폐경기 범위에 있으며 지난 1년간 무월경 상태가 지속되고 3개월 이내에 경구용 호르몬 제제나 근주에 의한 호르몬 투여를 받지 않은 경우로 하였다. 처음 내원시에 자세한 병력 청취 및 이학적 검사, 부인과적 골반내 진찰이 시행되었으며 대부분의 경우 자궁경부암 세포진 검사를 시행하였다.

약물 투여에 대한 선정은 무작위로 하였으며 모든 기본 검사가 끝나고 약물 투여가 시작된 후 6개월 후에 내원하여 질출혈, 혈관운동 장애로 인한 증상 유무 및 기타 부작용에 대하여 기록하게 하였다. 대상 환자 모두에 대하여는 치료 전 다른 호르몬 대체요법을 받거나 지질 및 지단백의 대사에 영향을 주는 약물 치료를 받지 않았고 혈중 총 콜레스테롤, LDL-cholesterol, HDL-cho-

lesterol, 중성 지방(triglyceride)에 대한 기본 검사 및 난포 자극 호르몬과 에스트로겐에 대한 검사가 이루어졌으며 기본 골밀도를 측정하였다.

2. 연구 방법

총 111명의 환자 중 group I(40명)은 결합 에스트로겐 0.625mg(conjugate equine estrogen, CEE, premarin)과 프로게스테론(medroxyprogesterone acetate, MPA, Provera) 2.5mg을 1년간 지속 병합 투여 받았다.

Group II(43명)은 결합에스트로겐 0.625mg과 프로게스테론 5.0mg을 지속 병합 투여방법으로 1년간 투여 받았다.

Group III(28명)은 결합에스트로겐 0.625mg과 프로게스테론 10mg을 지속 병합 투여방법으로 1년간 투여 받았다.

처음 생화학적 혈액검사는 금식 후 정맥혈로 하였고 혈액 검사 결과가 확인된 후 투여하였다. 혈중 지단백에 대한 변화 정도와 에스트로겐과 난포자극 호르몬의 변화를 확인하고 골 밀도를 반복 시행하였다.

6개월과 12개월 후에 다시 내원하여 같은 항목에 대한 증상 및 감소 정도를 확인하였으며 호르몬 치료에 반응하지 않거나 부작용이 심한 경우, 내과적 합병증이 동반되는 경우의 환자는 제외하였다.

3. 지질 및 지단백의 측정과 골 밀도의 측정

채혈된 혈액은 즉시 혈청을 분리하였고 총 지질은 enzyme colorimetry 방법을 이용하였고 HDL-cholesterol은 selective inhibition method를, 중성 지질은 glycerol 소거법에 의하여 측정후 LDL-cholesterol을 계산하였다. 이 모든 과정은 HITACHI 736-20 automatic analyser 기종을 이용하였다.

골 밀도 측정은 Lunar 이중 에너지 X선 흡수측정기(Lunar Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA)를 이용하였고 요추와 대퇴부 경부의 골 밀도를 측정하였으며 단위는 g/cm^2 로 표시하였다.

통계적 유의성은 t-test, chi-square test를 이용하여 분석하였다.

결 과

총 111명의 환자를 대상으로 40명은 0.625mg의 CEE와 2.5mg의 MPA를 복용하였고(group I), 43명은 0.625mg의 CEE와 5.0mg의 MPA를 복용하였고(group II), 28명은 0.625mg의 CEE와 10mg의 MPA를 복용하였다(group III).

투여 전과 투여 6개월 후와 12개월 후에 혈중 지단백과 콜레스테롤치를 측정하여 호르몬 대체요법 후 변화양상과 프로게스테론 용량을 달리한 것에 따른 지질대사에 미치는 영향의 차이점에 대하여 알아보하고자 하였고 같은 시기에 골 밀도를 측정하여 골밀도의 변화 정도를 알아보았다.

1군의 평균 연령은 $51세 \pm 3.1$ 였고 2군의 경우 51 ± 2.7 세, 3군의 경우는 52 ± 5.5 세로 별차이가 없었으며 1군의 평균 체중과 신장은 157.6cm, 53.4kg였고 2군의 경우 156.4cm, 56.1kg, 3군의 경우는 150cm, 60.6kg으로 유의한 차이가 없었고 혈중 에스트라디올과 난포자극 호르몬의 평균값은 폐경 여성의 진단 범위에 있었고 차이가 없었다(Table 1).

치료 전 지질단백의 혈청 수치는 세 군간에 비슷하였으며 치료 6개월 후, 12개월 후 각각 지질의 변화는 혈청 총 콜레스테롤치는 치료후 감소가 있었으나 통계적 유의성은 없었고 중성 지방치는 치료후 증가 또는 감소 되었으나 통계적 유의성은 없었다. 혈청 LDL-cholesterol치는 1군과 2군과 3군에서 12개월후 각각 22.1%와 19.7%와 15.5%로 유의하게 감소하였고 혈청 HDL-cholesterol치는 1군과 2군과 3군에서 각각 12개월후 16%와 15%와 10%로 유의하게 증가하였다. 1군과 2군과 3군의 치료후 변화간에는 유의한 차이가 없었다(Table 2, Fig. 1).

대퇴골 골밀도는 1군에서 6개월 후 9.4% 증가후 2.

Table 1. Patients characteristics

	Age(yr)	Menopause duration(yr)	Initial FSH/E ₂	Height(cm)	Weight(kg)
Group I*(n=40)	51 ± 3.2	4.3 ± 1.3	48.6 ± 25.6/51.4 ± 25.4	157.6 ± 3.9	53.4 ± 6.5
Group II**(n=43)	51 ± 2.7	4.1 ± 2.2	47.7 ± 25.3/53.3 ± 20.7	156.4 ± 7.8	56.1 ± 4.4
Group III***(n=28)	52 ± 5.5	5.2 ± 6.0	42.2 ± 18.1/30.0 ± 14.6	150 ± 2	60.6 ± 5.1

Mean ± S.D. *CEE 0.625 ± MPA 2.5mg **CEE 0.625 ± MPA 5mg ***CEE 0.625 ± MPA 10mg

Table 2. The changes of serum lipid and lipoproteins before and after continuous combined hormone replacement therapy

Lipid	Duration		Initial	6 months	12 months
	Grpup I	Gorup II			
Total cholesterol	Grpup I	Gorup II	200.1±28.9	194.1±30.7	196.2±24.4
	Gorup II	Group III	189.8±29.7	190.8±25.3	177.6±28.3
	Group III		194.5±12.3	194.9± 8.9	94.1±11.1
LDL-cholesterol	Grpup I	Gorup II	119.3±22.3	101.7±36.5	92.9±33.0
	Gorup II	Group III	106.9±33.3	98.8±29.6	85.8±19.7
	Group III		112.3±36.3	106.1±23.5	94.8±35.5
HDL-cholesterol	Grpup I	Gorup II	52.2±12.5	56.5±12.1	60.5±15.5
	Gorup II	Group III	51.9±16.6	58.8±15.4	59.8±11.6
	Group III		50.8±12.3	53.3±34.4	55.8±10.5
Triglyceride	Grpup I	Gorup II	148.3±125	187.2±179	182.4±122
	Gorup II	Group III	139.5±96.4	105.1±63.6	110.1±49.3
	Group III		151.7±69.3	144.1±21.5	160.8±18.2

Mean±S.D. *p<0.05

(단위 : mg/ml)

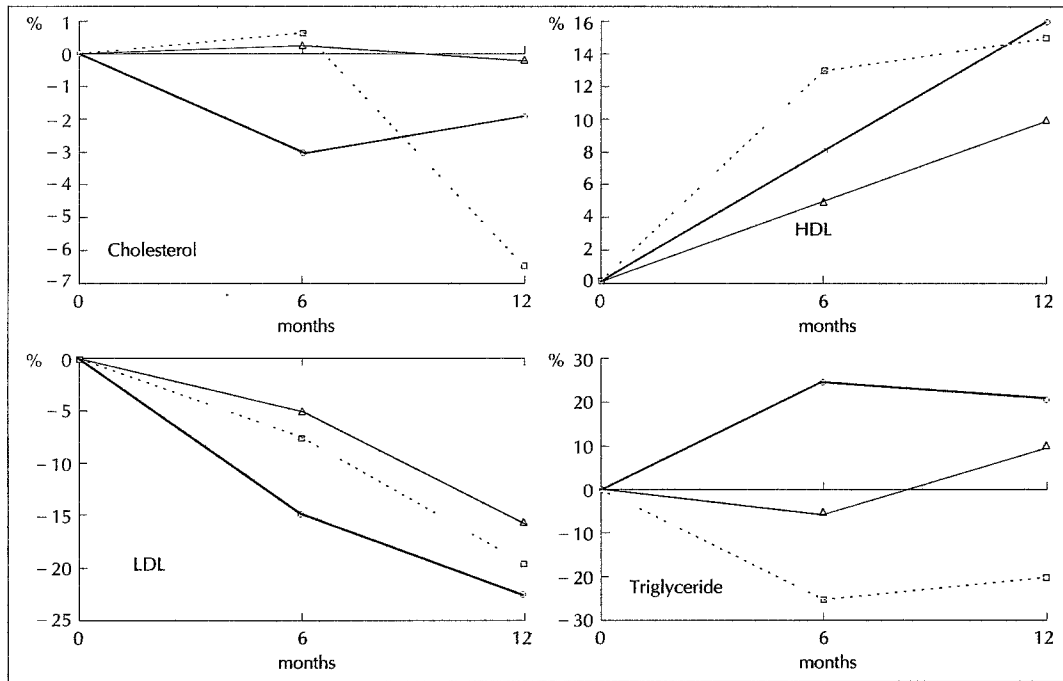


Fig. 1. Percentage of changes in serum lipid and lipoprotein during treatment with conjugate equine estrogen 0.625mg plus medroxyprogesterone acetate 2.5mg(thick line), 5.0mg(dot) or 10mg(fine line) for 6 months and 12 months.

2% 감소하였고 2군에서 1.8%가 감소한 후 1년후 0.9% 증가하였다. 3군에서는 6개월후 1% 감소하였고, 1년후 0.2% 감소하였다. 척추골 골 밀도의 경우 1군에서는 첫 6개월에 1.7%가 증가 후 2.8%가 증가하였고 2군의 경우 1.2%가 증가 후 12개월 뒤 1.2%가 감소하였고 3군에서는 6개월후 0.5%증가하였고, 1년후 0.2% 증가하였으나 통계적 의의는 없었다(Table 3,

Fig. 2).

고 찰

급세기 폐경기 여성의 문제가 강조된 주요한 이유는 여성의 평균수명이 급격히 상승했기 때문이다. 폐경기 여성에서 호르몬 대체요법은, 폐경후 증후군의 치료에

매우 효과적이며, 폐경후 증가하는 심혈관계 질환과 골다공증으로 인한 이환율 및 사망율을 감소시킴으로써¹⁰⁾, 폐경후 여성의 건강증진과 높은 수준의 삶의 질을 영유하는데 대단히 중요한 의의가 있다.

폐경여성에서 에스트로젠 단독장기투여시 자궁내막암의 위험률이 증가하지만¹¹⁾¹²⁾ 에스트로젠/프로게스테론 병합 투여시 자궁내막암의 위험률이 감소한다¹³⁾.

호르몬대치요법에 사용하는 프로게스테론은 주로 2군으로 볼 수 있는데 하나는 19-nortestosterone 프로게스테론은 androgenic 활성도를 가지고 있으며 alkylated or halogenated acetoxy progesterone 유도체는 순수프로게스테론으로 에스트로젠이나 안드로겐의 성격은 없다. MPA가 이러한 제제 중에서 가장 널리 사용하고 있는 것 중의 하나이다.

에스트로젠의 혈장 지질-지단백에 미치는 기전은 간의 hepatic lipase의 작용을 억제시켜 총 콜레스테롤과

LDL-cholesterol을 낮추고 HDL-cholesterol을 증가시키며 동맥에 직접적으로 죽상 동맥경화 억제 효과가 있으며 혈관 확장 작용 및 심장의 inotropic action, 항산화작용 등으로 요약된다²³⁾.

Framingham(1987)에 의하면 HDL-cholesterol이 10mg/dl 감소되면 심혈관계 질환의 위험도가 2배 더 증가하며, HDL-cholesterol이 1% 증가하면 심혈관계 질환의 위험도가 2% 감소한다고 하였으며 HDL-cholesterol의 증가는 에스트로젠 치료에 있어 reverse cholesterol transport의 marker로 LDL-cholesterol catabolism과 함께 atherogenic lipoprotein을 혈관 벽에서 멀리 이동시키는데 중요한 역할을 한다 하겠다(Kannel, 1987)²⁰⁾.

프로게스틴은 세포분열활성도를 감소시킬 수 있는 용량이면 충분하다¹⁸⁾. 최근에는 지속적 에스트로젠/프로게스틴 병합요법이 골다공증 여성에서 골량을 증가시킬 수 있으며, 일부 여성에서 프로게스테론은 심혈관계 질환에 대한 에스트로젠의 잇점에 대한 영향을 반감하기도 한다¹⁵⁾.

프로게스틴의 심혈관계 질환에 대한 영향은 혈중 HDL과 cholesterol치를 감소시키고, 프로스타사이클린의 생성을 감소시킴으로써 arterial tone에 직접 작용한다¹⁶⁾. 그러므로, 프로게스틴의 가장 최소한도의, 효과적인 용량을 사용함으로써, 에스트로젠에 의해 나타나는 심혈관계 예방효과인 지질단백치에는 크게 변화를 주지 않을 수 있다.

프로게스틴의 지단백에 대한 효과의 기전은 hepatic lipase의 활성도를 유도하고 HDL-cholesterol을 분해

Table 3. The changes of bone mineral density before and after continuous combined hormone replacement therapy

Duration	Initial	6 months	12 months
BMD			
Femur			
Group I	0.635±0.126	0.641±0.087	0.621±0.01
Group II	0.681±0.144	0.669±0.085	0.675±0.10
Group III	0.758±0.045	0.750±0.042	0.756±0.10
Vertebra			
Group I	0.898±0.088	0.913±0.056	0.923±0.07
Group II	0.939±0.093	0.950±0.102	0.928±0.01
Group III	0.994±0.076	0.999±0.189	0.995±0.08
Mean±S.D.			BMD : g/m ²

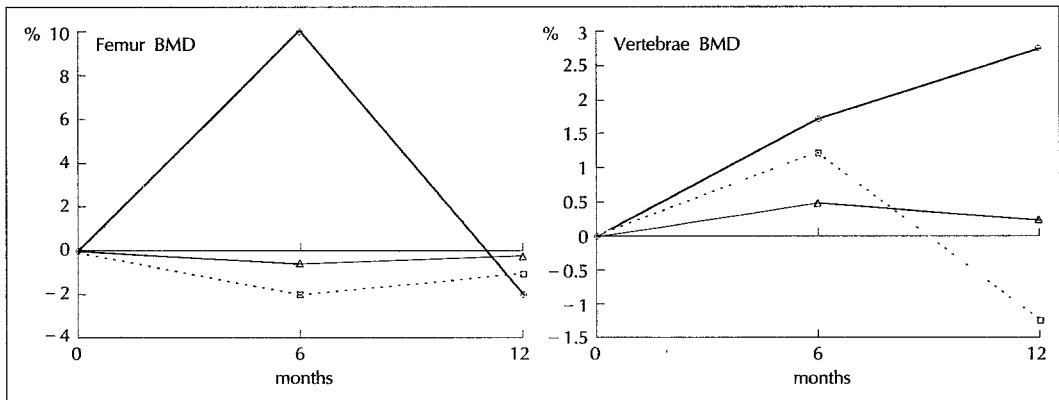


Fig. 2. Percentage of changes in bone mineral density before and after hormone replacement therapy. CEE 0.625mg+MPA 2.5mg(thick line) CEE 0.625mg+MPA 5.0mg(dot) CEE 0.625mg+MPA 10mg(fine line)

한다. 이는 프로게스테틴의 강한 안드로겐의 작용 때문이며 자연 프로게스테롤은 대사상 불활성이며 C21 progesterin인 MPA나 megestrol acetate가 낮은 용량일 경우 적절한 자궁내막 보호효과를 얻을 수 있고 적절한 양의 에스트로겐이 공급된다면 HDL-cholesterol의 상승을 유지할 수 있다(Lobo, 1991)⁴⁾²⁴⁾.

호르몬 대체요법의 지속적 병합요법은 위축성 자궁내막을 유도하며 자궁내막암로부터 보호하고 질출혈을 최소화하고 안면홍조 등의 증상을 완화시키며 지단백에 유효한 효과를 주는 것으로 보고하였다. 특히 CEE 0.625mg과 MPA 2.5mg의 저용량의 연속 요법에 의한 치료는 질 출혈을 최소화하고 지단백의 대사에 유효한 효과가 있는 것으로 입증되었다(Weinstein, 19 87, Prough et al 1987, Lobo 1991).

본 연구에서 지속적인 에스트로겐/프로게스테틴 병합 투여결과 HDL-cholesterol은 10~16%의 증가소견을 보였고 LDL-cholesterol은 15.5~22%의 유의한 감소를 보였다. Sherwin and Gelfand(1989)등¹⁷⁾은 지속적인 에스트로겐/프로게스테틴 병합투여결과, HDL-C은 4.3%의 증가와 LDL-C은 3.4%의 감소를 보였다고 보고하였다¹⁷⁾.

Stanley(1987)등은 HDL 12.7~23.6%의 증가 소견을 보였고, LDL은 2.1~2.7%의 감소 소견을 보였다¹⁰⁾.

이번 연구에서도 HDL-cholesterol의 유의한 증가와 LDL-cholesterol의 유의한 감소가 관찰되어 심혈관계에 양호한 영향을 미쳐 폐경여성의 전반적 건강에 기여할 수 있을 것으로 사료되었고, 프로게스테틴의 용량에 따른 통계적 의미는 없었다.

골다공증 및 골절에 대한 위험도에 대한 장기적인 호르몬 대체요법에 대한 연구는 별로 없지만, 에스트로겐 단독투여로, 폐경기후 골다공증 및 골절을 예방할 수 있다¹⁸⁾.

또한 프로게스테틴 단독투여로도 골다공증을 예방할 수 있고¹⁹⁾²⁰⁾, 한편 에스트로겐/프로게스테틴 병합투여로도 에스트로겐 단독투여로 나타나는 골다공증 예방효과와 비슷한 효과를 얻을 수 있다¹⁹⁾.

본 연구에서도 대퇴골과 척추골에서 골밀도의 증가가 있었으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 이는 12개월이라는 짧은 연구기간 때문에 골밀도에 영향을 미치지 못한 것으로 사료되며 앞으로 계속 연구하여야 하겠다.

Nielsen(1994)등은 5년간의 에스트로겐/프로게스테틴 지속 병합요법후 골밀도의 절대적이고 지속적인 증가가 있고 이는 4년후부터 감소하기 시작한다고 밝힌바에 의거한다²⁰⁾.

결 론

본 연구는 12개월간 이대 부속 동대문 병원 산부인과 외래를 방문하였던 폐경기 여성을 대상으로 호르몬 대체요법을 시행한 경우 중 지속 병합요법으로 에스트로겐과 프로게스테롤을 투입한 111명을 대상으로 하였다. 이중 40명은 0.625mg의 CEE과 2.5mg의 MPA를 복용하였고(group I) 43명은 0.625mg의 CEE과 5.0mg의 MPA를 복용하였고(group II), 28명은 접합에스트로겐 0.625mg과 프로게스테롤 10mg을 복용하였다(group III).

1) 1군과 2군, 3군 사이에 환자의 평균 나이, 체중, 신장 및 혈중 에스트로겐, 난포자극 호르몬과 호르몬제제의 투여전 혈중 지단백 수치는 유의한 차이가 없었다.

2) 총 콜레스테롤의 경우 1군에서 첫 6개월간 3%의 감소가 있었고 12개월 후에는 1.9%가 감소하였으며 2군에서는 첫 6개월간 0.56% 증가후 12개월 후 6.4%가 감소하였고, 3군에서는 첫 6개월간 0.2% 증가후, 12개월후 0.2%가 감소하였다.

3) LDL-cholesterol의 경우 1군에서는 처음 6개월간 14.7%의 감소를 보였고 12개월후 22.1%의 감소를 보이고, 2군에서는 첫 6개월간 7.6%의 감소, 12개월간 19.7%의 감소를 보여 현저한 감소를 보였고, 3군에서는 첫 6개월간 5.5%의 감소, 12개월후 15.5%의 감소를 보였다($p < 0.05$).

4) HDL-cholesterol은 1군에서 치료 6개월후 8.2%의 증가, 12개월 후 15.9% 증가하였고 2군에서도 6개월 후 13.2%가 증가하였고 1년후 15% 증가하였고, 3군에서는 6개월간 5% 증가, 12개월후 10%의 증가하였다($p < 0.05$).

5) 중성 지방은 1군에서 처음 6개월간 26%가 증가 후 1년 뒤에는 22.2% 증가로 조금 감소하였으며 2군에서는 6개월간 24.6%가 감소후 12개월후 21% 감소를 보였고, 3군에서는 6개월간 5% 감소후, 12개월후 6% 증가를 보였다.

6) 대퇴골 골밀도는 1군에서 6개월 후 9.4% 증가 후 2.2% 감소하였고 2군에서 1.8%가 감소한 후 1년후 0.9% 증가하였고, 3군에서 6개월후 1%감소후 1년후에는 0.2% 감소하였다. 척추골 골 밀도의 경우 1군에서는 첫 6개월에 1.7%가 증가 후 2.8%가 증가하였고 2군의 경우 1.2%가 증가 후 12개월 뒤 1.2%가 감소하였고, 3군에서는 6개월후 0.5%, 12개월 뒤 0.2% 감소하였으나 통계적 의의는 없었다.

본 연구에서 HDL-cholesterol의 유의한 증가와 LDL-cholesterol의 유의한 감소가 관찰되어 심혈관계에 양호한 영향을 미쳐 폐경 여성의 전반적 건강에 기여할 수 있을 것으로 사료되었고, 프로게스틴의 용량에 따른 차이는 통계적 의의가 없었다.

또한 대퇴골과 척추골에서 골 밀도의 증가가 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 이는 12개월이라는 짧은 연구 기간 때문에 골 밀도에 영향을 미치지 못한 것으로 사료되며 앞으로 계속 추적 관찰하여야 하겠다.

References

- 1) Henderson BE, Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM : *Estrogen use and cardiovascular disease. Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 154 : 1181
- 2) Stampfer MJ, Willett WC, Colditz, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH : *A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1044
- 3) Kannel WB : *Metabolic risk factors for coronary artery disease in women : Perspective for the Framingham study : Am Heart J* 1987 ; 114 : 413-9
- 4) Lobo RA : *Effects of hormonal replacement on Lipids and lipoprotein in postmenopausal women. JCE & M* 1991 ; 73 : 5 : 925
- 5) Aitken JM, Hart DMCK, Lindsay R : *Destrogen replacement for prevention of osteoporosis after oophorectomy. Br Med J* 1973 ; 3 : 515
- 6) Meema S, Bunker ML, Meema HE : *Preventive effect of estrogen on postmenopausal bone loss. Arch Intern Med* 1976 ; 135 : 1436
- 7) Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, et al : *Longterm prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. Lancet* 1976 ; 1 : 1038
- 8) Christiansen C, Christiansen MS, McNair P, et al : *Prevention of early postmenopausal bone loss : Controlled 2 years study in 315 normal females. Eur J Clin Invest* 1980 ; 10 : 273
- 9) Dequeker J, DeMuylder E : *Long-term progestogen treatment and bone remodelling in peri-menopausal women : A longitudinal study, Maturitas*, 1982 ; 4 : 309
- 10) Stanley G Prough, Sezer Aksel, Herbert Wiebe, and Janet Shepherd : *Continuous estrogen/progestin therapy in menopause. Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 157 : 1449-53
- 11) Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL : *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N Engl J Med* 1975 ; 293 : 1164-7
- 12) Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB, et al : *Endometrial cancer and estrogen use : Report of a large case-control study. N engl J Med* 1979 ; 300 : 9-13
- 13) Gambrell RD, Castaneda TA, Ricci CA : *Management of postmenopausal bleeding to prevent endometrial cancer. Maturitas* 1978 ; 1 : 99-106
- 14) Neumann F : *The physiological action of progestone and the pharmacological effect of progestogens - a short review. Postgrad Med J* 1978 ; 54 : Suppl 2 : 11-24
- 15) Rogerio A Lobo : *The role of progestins in HRT. Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 1997-2004
- 16) Ylikokkala O, Pulolukka J, Viinikka L : *Vasoconstrictory thromboxane A and vasodilatory prostacyclin in climacteric women : Effect of estrogen-prostacilin therapy Maturitas* 1984 ; 5 : 201-5
- 17) Sherwin BB, Gelfand MM : *A prospective one-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women : Effect on clinical symptoms and lipoprotein lipids. Obstet Gynecol* 1989 ; 73 : 759-66
- 18) Effinger B, Genant HK, Cann CF : *Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med* 1985 ; 102 : 319-24
- 19) Lindsay R, Hart DM, Durdie D, Ferguson NM, Clark AS, Krawezski-A : *Comparative effects of estrogen and a progestogen on bone loss in postmenopausal women. Clin Sci* 1978 ; 54 : 193-5
- 20) Selby PL, Peacock M, Barkworth SA, Brown WB, Taylor GA : *Early effects of ethinylestradiol and norethisterone treatment in postmenopausal women on bone resorption and calcium regulating hormones. Clin Sci* 1985 ; 69 : 265-71
- 21) Riis BJ, Jensen J, Christiansen C : *Cyproterone ace-*

- tate, an alternative gestagen in postmenopausal estrogen/gestagen therapy. Clin Endocrinol 1987 ; 26 : 327-34*
- 22) Nielsen SR : *Magnitude and pattern of skeletal response to long term continuous and cyclic sequential E/P treatment. Br J Obstet Gynecol 1994 ; 101 : 319-324*
- 23) Richard L Byyny, Leon Speroff : *A clinical gride for the care of older women. 2nd Ed, primary & preventive care. Williams & Wilkins, 1996 ; 167-191*
- 24) Rogerio A Lobo : *Treatment of the postmenopausal women. Basic and Clinical aspects Raven press, NY, 1994 ; 235*