

# 여성의 심혈관질환과 폐경 후 호르몬 요법

성균관대의대 삼성서울병원 산부인과

윤 병 구

## Cardiovascular Disease and Postmenopausal Hormone Treatment in Women

Byung Koo Yoon, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Sung Kyun Kwan University,  
Samsung Medical Center, Seoul, Korea.

### I. 서 론

뇌졸중을 포함한 심혈관질환은 한국여성의 사망 제 1 원인이다<sup>1)</sup>. 남성과 비교하여 여성의 평균수명은 더 길고 사망률은 낮으며, 사망원인 통계 역시 다르다. 사망 3대 원인은 남성의 경우 암(24%), 순환기질환(23%), 사고사(18%)의 순이나 여성은 암(17%)보다 뇌졸중, 심장병 그리고 고혈압성질환 등 순환기질환(31%)이 거의 2배로 중요하고 사고사(9%)가 3위이다. 또한 순환기질환에 의한 절대 사망수도 여성이 더 많다. 그리고 심혈관질환의 위험은 연령에 따라 증가하므로, 노령화 사회에서 노인여성 건강 중 심혈관질환의 중요성은 아무리 강조하여도 지나치지 않다.

여성은 남성과 달리 성선의 기능이 대부분 40세 이후부터 악화되어 평균 51세(범위: 48~55세)에 폐경에 이른다<sup>2)</sup>. 폐경후 혈압<sup>28)</sup>과 혈중 cholesterol치, 체중과 복부지방 및 혈중 insulin치<sup>29)</sup>가 증가하여 심혈관질환의 위험이 높아진다. 관상동맥질환의 발병양상은 남녀간 차이를

보인다. 여성은 남성보다 약 10년 늦게 갱년기부터 그 빈도가 상승하기 시작한다. 여성과 남성의 심근경색증의 발생빈도는 45세 미만의 경우 1:10.5로 현저히 낮으나, 폐경이후 그 위험이 급격히 증가하기 시작하여 70~80대에는 1:1.8로 거의 남성과 동등해진다<sup>4)</sup>. 그리고 조기폐경의 경우 동일 연령의 월경이 유지되는 여성에 비하여 심혈관질환의 위험이 높으며<sup>5)</sup>, 폐경 후 호르몬대치요법은 심혈관질환의 위험을 반감시킨다<sup>6)</sup>. 이상의 임상관찰은 여성의 심혈관질환에서 난소호르몬의 중요성을 강력히 암시한다.

### II. 본 론

#### 1. 여성의 심혈관질환

심혈관질환의 중요 위험인자로서 흡연, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 비만, 운동부족 그리고 영양불량 등이 알려져 있다. 남녀간 큰 차이가 없으나 여성에서 당뇨병의 영향이 남성보다 더

크다<sup>7)</sup>. 또한 여성에서 고지혈증 치료에 의한 심혈관질환의 일차예방 효과는 아직 명확치 않으며<sup>8)</sup>, aspirin의 일차예방효과는 임상연구가 진행 중이다.

흉통은 관상동맥질환의 가장 중요한 임상 증상이다. 여성의 경우 남성보다 흔하나 심근경색으로 진행되는 경우는 드물다<sup>4)</sup>. 그리고 관상동맥질환이 의심되어 혈관조영술을 시행한 결과 반수에서 정상으로 보고된 바 있다<sup>9)</sup>. 따라서 여성의 흉통은 상대적으로 경시되어 왔다. 최근 흉통을 세분하여 진단적 가치를 향상시키려는 시도가 있다<sup>10)</sup>. 심근경색의 경우 남녀간 흉통의 차이는 없으나 상복통, 호흡곤란, 오심 그리고 피곤감이 여성에서 더 많이 동반된다<sup>11)</sup>. 운동성 흉통이 있고 운동부하검사상 양성이나 관상동맥조영술상 정상인 경우를 syndrome X라 정의하며 대부분 폐경후 여성에서 나타난다.

진단검사의 정확도 역시 성에 따라 차이를 보인다. 여성의 경우 운동부하검사의 민감도와 특이도가 감소하며<sup>12)</sup>, thallium 201을 이용한 심근관류영상은 민감도가 향상되나 유방조직으로 위양성 결과를 초래할 수 있다<sup>13)</sup>. 운동 심에코검사는 여성에서 유용한 검사로서 주목받고 있다<sup>14)</sup>.

여성의 심혈관질환은 남성보다 예후가 나쁘다. 이는 발병시 연령이 높고 발병된 질환이 많으며, 심장병의 병세가 심함을 반영한다. Framingham study에 의하면 초기 사망률 및 1년 사망률 모두 여성이 더 높다<sup>15)</sup>. 여성의 급사 중 관상동맥질환의 비율은 65~69세에서 9.7%이고 85세 이상의 경우 17.9%이다<sup>16)</sup>. 관상동맥질환에 의한 급사에서 남성은 약 반에서 선행증상이 없으나, 여성의 경우 거의 2/3에서 심장병의 징후가 선행되지 않는다<sup>17)</sup>. 따라서 여성에서 심혈관질환에 대한 일차예방의 중요성이 더욱 강조된다.

남녀간 사망률의 차이는 cardiac revascularization의 이용율과 반응도 그리고 심장 재활의 적절성 등의 관점에서 검토할 수 있다. 여성환자에서 심혈관중재술이 기피되지는 않으나<sup>18)</sup> 그 적용이 낮다<sup>11)</sup>. thrombolytic therapy의 성적은

차이가 없으나 뇌졸중의 합병증이 여성에서 높고<sup>19)</sup>, 재발이 여성에서 좀 더 높은 경향을 보인다<sup>20)</sup>. PTCA 경우 성공적인 시술 후 장기 예후는 차이가 없으나 수술의 합병증과 사망률은 여성이 3배나 더 높다<sup>21)</sup>. 운동요법, 위험인자 교정 그리고 심리상담 및 직업상담은 남녀 모두에서 효과적이다. 그러나 여성은 심장재활의 사용이 저조하고<sup>22)</sup> 중도탈락율이 높다<sup>23)</sup>.

## 2. 여성 심혈관질환에서 호르몬요법의 효과

### 1) 일차예방

현재까지 발표된 30여종의 연구결과에 의하면, 한 개 연구를 제외하면 모두 일관되게 난포호르몬(estrogen) 대체요법이 심혈관질환을 예방한다<sup>24)</sup>. 과거사용자에서도 일부 효과가 남아있지만, 현재 사용자에서 가장 큰 예방효과를 보인다<sup>25)</sup>. meta-analysis에 의하면 현재 사용자에서 심혈관질환의 위험을 50% 감소시킨다<sup>26)</sup>. 난포호르몬 단독요법에 의한 자궁내막증식증과 자궁내막암을 예방하기 위하여 자궁이 있는 경우 황체호르몬(progestin)이 추가로 사용된다. 사용초기에는 추가된 황체호르몬이 난포호르몬의 예방효과를 약화시킬 것으로 우려했으나 최근 임상보고에 의하면 난포호르몬-황체호르몬 병합요법도 비슷한 예방효과를 나타낸다<sup>6),27)</sup>.

### 2) 작용기전

호르몬요법은 혈중 lipid profile을 개선시키며 이는 심혈관 예방효과의 반정도를 설명해주는 주된 기전이다. 건강한 폐경후 여성을 대상으로 3년간 시행된 무작위할당 이중맹검 전향적 연구인 Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial에 의하면 경구투여된 여성호르몬은 혈중 HDL cholesterol치를 상승시키고, LDL cholesterol치를 감소시킨다<sup>30)</sup>. 그리고 고지혈증 환자(특히 triglyceride가 정상인 경우)에서 호르몬요법은 기존에 사용되는 HMG CoA reductase inhibitor인 simvastin과 유사한 효과를 보인다<sup>31)</sup>.

동맥혈전증과 관련하여 혈중 fibrinogen, Lp(a) 그리고 PAI-1치의 상승은 독립된 위험인자이다. 난포호르몬 단독요법이나 난포호르몬/황체호르몬 병합요법은 fibrinogen<sup>30)</sup>, Lp(a)<sup>32)</sup> 및 PAI-1<sup>33)</sup> 농도를 낮춘다. 또한 혈소판의 응집을 억제하며<sup>61)</sup> 관상동맥을 확장시킨다<sup>47)</sup>.

여성호르몬 투여로 건강여성에서 혈압은 변화가 없으나<sup>30)</sup> 고혈압환자에서 혈압을 낮출 수 있다<sup>34)</sup>. 그리고 심혈관질환이 없는 폐경 후 여성에서 호르몬 사용은 혈당과 insulin 농도를 낮추며<sup>36)</sup>, 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 난포호르몬 투여는 혈중 glucose, HbA<sub>1c</sub> 그리고 C-peptide 농도를 유의하게 감소시켜 당대사를 호전시킨다<sup>36)</sup>. 또한 호르몬치료는 체중증가를 감소시키며<sup>37)</sup> 복부지방 축적을 억제한다<sup>38)</sup>.

최근 혈관내피세포<sup>39)</sup>와 혈관평활근세포<sup>40)</sup>에 난포호르몬의 수용체가 밝혀진 바, 동맥에 대한 여성호르몬의 직접 효과가 주목받고 있다. 난포호르몬은 관상동맥을 확장시킨다. 혈관내피세포의 의존성 확장<sup>41)</sup>의 경우 난포호르몬에 의한 내피세포의 NO<sup>42)</sup>와 prostacycline<sup>43)</sup>의 생성 증가가 주 기전으로 알려져 있다. 또한 난포호르몬은 혈관평활근세포의 calcium channel<sup>44)</sup>과 평활근세포에 대한 endothelin-1<sup>45)</sup>의 작용을 억제하여, 난포호르몬에 의한 혈관내피세포 비의존성 확장<sup>46)</sup>을 유도한다. 관상동맥질환의 경우 혈관내피세포의 손상 및 기능장애로 acetylcholine에 의하여 동맥의 paradoxical vasoconstriction이 유발되나, 난포호르몬투여는 이를 역전시킨다<sup>47)</sup>.

난포호르몬은 동맥경화증의 가장 중요한 병변의 하나인 혈관평활근세포의 이동<sup>48)</sup>과 증식<sup>49)</sup>을 억제하며, collagen생성을 감소시킨다<sup>50)</sup>. 그리고 혈관내피세포에 직접 작용하여 난포호르몬은 혈관형성<sup>51)</sup>과 혈관손상후 내피회복을 촉진시킨다<sup>52)</sup>. 또한 난포호르몬은 내피세포의 apoptosis<sup>51)</sup>와 cell adhesion molecule의 발현<sup>54)</sup>을 억제한다.

난포호르몬은 강력한 항산화제(antioxidant)로서 LDL의 산화를 억제하며<sup>55),56)</sup>, oxidized LDL의 혈관내피세포에 대한 cytotoxic effect를 경

감시킨다<sup>57)</sup>.

원숭이를 이용한 동물실험 결과에 의하면, 난포호르몬과 황체호르몬 등 여성호르몬투여는 관상동맥의 LDL 축적을 감소시키고<sup>58)</sup> plaque size를 줄이며<sup>59)</sup>, 천연 황체호르몬은 난포호르몬에 의한 관상동맥 수축 예방효과를 약화시키지 않는다<sup>60)</sup>.

### 3) 이차예방

여성호르몬 대체요법은 건강한 여성보다 심혈관질환 환자에서 더 큰 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 동맥조영술상 진단된 관상동맥질환 환자에서 난포호르몬 치료는 생존율을 높인다<sup>62)</sup>. 그리고 설하 투여된 난포호르몬은 40분 후 시행한 운동부하검사상 1mm ST depression 시간과 전체 운동시간을 연장시켜 즉각적인 심근 허혈현상의 호전을 보인다<sup>63)</sup>. PTCA후 난포호르몬치료는 restenosis의 위험을 감소시키며<sup>64)</sup>, 사망 비치명적 심근경색이나 뇌졸중 등 cardiovascular event의 발생율을 유의하게 낮춘다<sup>65)</sup>. 또한 개를 이용한 동물실험 결과 난포호르몬은 ischemia/reperfusion 후 발생하는 심장의 기능 이상, 심실 부정맥 그리고 심근경색의 크기를 감소시킨다<sup>66),67)</sup>. 최근 심장병 환자에서 호르몬 대체요법에 대한 최초의 대규모 무작위할당 이중맹검 전향적 임상시험 (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study: HERS<sup>68)</sup>) 결과가 발표되었다. 전체적으로 예상과 달리 큰 효과는 없으나, 시간이 지날수록 유의한 심장병 재발억제 효과를 보였다. 그러나 첫 1년 동안에는 오히려 위험이 증가되었다. 따라서 호르몬치료의 이차예방 효과에 대해서는 더 많은 연구가 필요한 상태이다.

## III. 결 론

심혈관질환은 여성의 사망 제 1 원인이다. 질병의 발현양상, 진단법 그리고 치료에 대한

효과가 남녀간 차이를 보이며, 이는 여성 호르몬의 중요성을 시사한다. 미국 심장학회의 권고에 의하면 여성호르몬 치료를 폐경후 여성 (특히 심혈관질환의 위험인자가 다수인 여성)에서 일차적으로 권장한다<sup>69)</sup>. 심장병 여성환자에서 호르몬 치료는 아직 정립되지 않은 상태이다.

### 참 고 문 헌

1. 통계청. 사망원인통계연보 (인구동태 신고에 의한 집계), 1995년, 1997.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. : *Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy*. In : *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:583-649.
3. Castelli WP. : *Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study*. *Am. J. Med.* 1984;76:4-12.
4. Lerner DJ, Kannel WB. : *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality: a 26year follow-up of the Framingham population*. *Am. Heart J.* 1986; 111:383-390.
5. Kannel WB, Hjortlane MC, McNamara PM, Gordon T. : *Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study*. *Ann. Intern. med.* 1976;85:447-452.
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. : *Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease*. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:453-461.
7. Manson JE, Spelsberg A. : *Risk modification in the diabetic patient*. in: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, des. *Prevention of myocardial infarction*. New York : Oxford University Press, 1996:241-273.
8. Walsh JM, Grady D. : *Treatment of hyperlipidemia in women*. *JAMA* 1995;274:1152-1158.
9. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. : *The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management. The Coronary Artery Surgery Study*. *Circulation* 1982;66:16-23.
10. Wenger N. : *Coronary heart disease : diagnostic decision making*. in: Douglas PS, eds. *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1993:28-36.
11. Kudenchuk P, Maynard C, Martin J, Wirkus M, Weaver MD. : *Comparison of presentation, treatment and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry)*. *Am. J. Cardiol.* 1996;78:9-14.
12. Cerqueira M. D. : *Diagnostic testing strategies for coronary artery disease : special issues related to gender*. *Am. J. Cardiol.* 1995;75:52D-60D.
13. Friedman T, Greene A, Iskandrian A, Hakki AH, Kane S, Segal B. : *Exercise thallium-201 myocardial scintigraphy in women: correlation with coronary angiography*. *Am. J. Cardiol.* 1982;49: 1632-1637.
14. Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, Haluski B, Melia JA, Pashkow F, et al. : *Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;26: 335-341.

15. Kannel WB, Wilson PW. : *Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. Arch. Intern. Med. 1995;155: 57-61.*
16. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. : *Cardiovascular disease in women : A statement for healthcare professionals from the American heart association. Circulation 1997;96:2468-2482.*
17. American Heart Association. : *1997 Heart and Stroke Facts : Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 1996.*
18. Bernstein SJ, Hilborne LH, Leape LL, Park RE, Brook RH. : *The appropriateness of use of cardiovascular procedures in women and men. Arch. Intern. Med. 1994;154:2759-2765.*
19. Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, et al. : *Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. JAMA 1996;275:777-782.*
20. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, et al. : *Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? J. Am. coll. Cardiol. 1997; 29: 35-42.*
21. National Heart, Lung, and Blood Institute. : *Morbidity and Mortality: 1996 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Disease. Public Health Service, US Department of Health and Human Services, May 1996.*
22. Thomas RJ, Miller NH, Lamendola C, Berra K, Hedback B, Durstin JL, et al. : *National survey on gender differences in cardiac rehabilitation programs: patient characteristics and enrollment patterns. J. Cardiopulm Rehabil 1996; 16: 402-412.*
23. Cannistra LB, Balady GJ, O'Malley CJ, Weiner DA, Ryan TJ. : *Comparison of the clinical profile and outcome of women and men in cardiac rehabilitation. Am. J. Cardiol. 1992; 69: 1274-1279.*
24. Lindsay R, Bush TL, Grady D, Speroff L. : *Estrogen replacement in menopause. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996;81: 3829-3838.*
25. Stampfer MJ, Colditz GA. : *Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev. Med. 1991; 20:47-63.*
26. Grodstein F, Stampfer MJ. : *The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. Prog. Cardio. Dis. 1995;3:199.*
27. Falkeborn M, Persson I, Adami H-O, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, et al. : *The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1992;99:821-828.*
28. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. : *The influence of menopause on blood pressure. J. Human Hypertension 1989;3:427-433.*
29. Razay G, Heaton KW, Bolton CH. : *Coronary heart disease risk factors in relation to the menopause. Q. J. Med. 1992;85:889-896.*
30. The Writing Group for the PEPI Trial. : *Effects of estrogen and estrogen/*

- progesterin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. JAMA 1995;273:199-208.*
31. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. : *Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 1997;337:595-601.*
32. Soma MR, Osnago-Gadda I, Paoletti R, Fumagalli R, Morrisett JD, Meschia M, et al. : *The lowering of lipoprotein[a] induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. Arch. Intern. Med. 1993; 153:1462-1468.*
33. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, et al. : *Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 1997;336:683-690.*
34. Yoon BK, Kim JY, Choi DS, Kim JS, Kim DK, Shin MH, Lee JH. : *Effects of estrogen replacement therapy on blood pressures in postmenopausal women. R-11, The Fifth Korean-Japanese Joint Conference of Obstetrics and Gynecology, 1997.*
35. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, et al. : *Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 1993; 328:1069-1075.*
36. Anderson B, Mattsson L-A, Hahn L, Marin P, Lapidus L, et al. : *Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997;82:638-643.*
37. Espeland MA, Stefanick ML, Kritzer Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, et al. : *Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997;82:1549-1556.*
38. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, De Simone L, et al. : *Bogli weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997;82:414-471.*
39. Kim-Schulze S, McGowan KA, Hubchak SC, Cid MC, Martin MB, et al. : *Expression of an estrogen receptor by human coronary artery and umbilical vein endothelial cells. Circulation 1996;94:1402-1407.*
40. Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME. : *Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. Circulation 1994;89:1943-1950.*
41. Collins P, Shay J, Jiang C, Moss J. : *Nitric oxide accounts for dosedependent estrogen-mediated coronary relaxation after acute estrogen withdrawal. Circulation 1994;90:1964-1968.*
42. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, et al. : *Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. FEBS Letters 1995;360:291-293.*
43. Makila U-M, Wahlberg L, Viinikka L, Ylikorkala O. : *Regulation of prostacyclin and thromboxane production by human*

- umbilical vessels: the effect of estradiol and progesterone in a superfusion model. *Prostaglandins Leukot Med.* 1982;8:115-124.
44. Han SZ, Karaki H, Ouchi Y, Akishita M, Orimo H.: 17 $\beta$ -Estradiol inhibits  $Ca^{2+}$  influx and  $Ca^{2+}$  release induced by thromboxane A<sub>2</sub> in porcine coronary artery. *Circulation* 1995;91:2619-2626.
45. Jiang C, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. : Acute effect of 17 $\beta$ -estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1. *Am. J. Physiol.* 1992;263:H271-H275.
46. Mugge A, Riedel M, Barton M, Kuhn M, Lichtlen PR. : Endothelium independent relaxation of human coronary arteries by 17 $\beta$ -estradiol in vitro. *Cardiovascular Research* 1993;27:1939-1942.
47. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM, Ulrich L, Adamopoulos S, et al. : 17 $\beta$ -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:24-30.
48. Rosselli M, Keller PJ, Kern F, Hahn AWA, Dubey RK. : Estradiol inhibits mitogen-induced proliferation and migration of human aortic smooth muscle cells: Implications for Cardiovascular Disease in Women. *Circulation* 1994;90:187.
49. Yoon BK, Oh WJ, Choi DS, Lee JH, Kim DK.: 17 $\beta$ -Estradiol inhibits proliferation of cultured vascular smooth muscle cells induced by lysophosphatidylcholine. S10, 8th Annual Meeting of The North American Menopause Society, 1997.
50. Beldekas JC, Smith B, Gerstenfeld LC, Sonenshein GE, Franzblau C. : Effects of 17 $\beta$ -estradiol on the biosynthesis of collagen in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Biochemistry* 1981;20:2162-2167.
51. Morales DE, McGowan KA, Grant DS, Maheshwari S, Bhartiya D, et al. : Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation* 1995;91:755-763.
52. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, et al. : Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997;95:1768-1772.
53. Spyridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M, Isner JM, Losordo DW. : Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. Estradiol as survival factor. *Circulation* 1997;95:1505-1514.
54. Caulin-Glaser T, Watson CA, Pardi R, Bender JR. : Effects of 17 $\beta$ -estradiol on cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression. *J. Clin. Invest.* 1996; 98:36-42.
55. Sack MN, Rader DJ, O'Connell III RO. : Estrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet.* 1994;343:269-270.
56. Maziere C, Auclair M, Ronveaux M, Salmon S, Santus R, et al. : Estrogens inhibit copper and cell-mediated modification of low-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1991;89:175-182.
57. Negre-Salvayre A, Pieraggi MT, Mabile L, Salavayre R. : Protective effect of 17 $\beta$  beta-estradiol against the cytotoxicity of minimally oxidized LDL to cultured bovine

- aortic endothelial cells. Atherosclerosis* 1993;99:207-217.
58. Wagner JD, Clarkson TB, St Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, et al. : *Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. J. Clin. Invest.* 1991;88:1995-2002.
59. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, et al. : *Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. Arteriosclerosis* 1990;10:1051-1057.
60. Miyagawa K, Rosch J, Atanczyk F, Hermsmeyer K. : *Medroxy-progesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. Nature Medicine* 1997;3:324-327.
61. Bar J, Tepper R, Fuchs J, Pardo Y, Goldberger S, et al. : *The effect of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in postmenopausal women. Obstet. Gynecol.* 1993;81:261-264.
62. Sullivan JM, Zwaag RV, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, et al. : *Estrogen replacement and coronary artery disease. Arch. Intern. Med.* 1990;150:2557-2562.
63. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collon P. : *Beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. Lancet.* 1993;342:133-136.
64. O'Brien JE, Peterson ED, Keeler GP, Berdan LG, Ohman EM, et al. : *Relation between estrogen replacement therapy and restenosis after percutaneous coronary interventions. J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;28:1111-1118.
65. O'Keefe Jr JH, Kim SC, Hall RR, Cochran VC, Lawhorn SL, et al. : *Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. J. Am. Coll. Cardiol.* 1977;29:1-5.
66. Kim YD, Chen B, Beauregard J, Kouretas P, Thomas G, et al. : *17b-Estradiol prevents dysfunction of canine coronary endothelium and myocardium and reperfusion arrhythmias after brief ischemia/reperfusion. Circulation* 1996;94:2901-2908.
67. Node K, Kitakaze M, Kosaka H, Minamino T, Funaya H, Hori M. : *Amelioration of ischemia- and reperfusion-induced myocardial injury by 17b-estradiol. Role of nitric oxide and calcium-activated potassium channels. Circulation* 1997;96:1953-1963.
68. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, et al. : *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA* 1998;280:605-613.
69. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, et al. : *Guide to primary prevention of cardiovascular disease. A statement for healthcare professional from the task force on risk reduction. Circulation* 1997;95:2329-2331.