

중 설

체중과 심혈관 질환에 대한 폐경기 호르몬 요법의 효과

윤영숙

인제대학교 일산백병원 가정의학과

Menopausal Hormone Therapy for Preventing Weight Gain and Cardiovascular Disease

Yeong Sook Yoon

Department of Family Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

Estrogen is crucial in regulating food intake, energy expenditure, glucose metabolism, and lipid metabolism. During menopause, the decline in estrogen levels predisposes women to weight gain, abdominal obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, hypertension, and cardiovascular disease (CVD). Menopausal hormone therapy (MHT) prevents weight gain, improves lipid metabolism by lowering low-density lipoprotein cholesterol while raising high-density lipoprotein cholesterol, and delays the onset of type 2 diabetes in menopausal women. The effect of MHT on CVD in menopausal women remains controversial. The Women's Health Initiative study was terminated prematurely after it revealed that hormone administration increased the risk of myocardial infarction, stroke, and thromboembolism. However, some studies have found that MHT had no effect or decreased the risk of CVD. The inconsistent results were likely due to multiple factors, including the timing of hormone therapy initiation, duration of therapy, type and dosage, and presence or absence of CVD risk factors at the start of treatment. Despite its benefits in terms of managing weight gain and reducing the risk of type 2 diabetes, dyslipidemia, and CVD associated with obesity, it is not recommended as the primary therapy for weight loss or diabetes prevention. MHT is primarily indicated for postmenopausal women, who are likely to benefit from its potential to prevent weight gain and improve lipid metabolism.

Keywords: Estrogens, Menopausal hormone therapy, Body weight, Adiposity, Lipid metabolism, Cardiovascular disease

Received October 6, 2023
Revised December 5, 2023
Accepted December 7, 2023

Corresponding author
Yeong Sook Yoon

Department of Family Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Tel: +82-31- 910-7115
E-mail: ysyoon@paik.ac.kr

서 론

여성호르몬은 비만 및 만성 질환과 밀접한 관련이 있어서, 호르몬의 변화가 생기는 중요한 시기 중 하나인 폐경기동안 에스트로겐 생산이 감소하면서 복부 지방 증가와 근육량 감소, 인슐린 저항성과 당뇨병 위험이 증가하게 된다. 이 글은 에너지 및 대사 조절에 있어 에스트로겐의 역할에 대해 알아보고, 폐경기 여성에서 비만과 심혈관질환의 예방 측

면에서 폐경기 호르몬 요법을 어떻게 활용할 것인지 알아보고자 한다.

에스트로겐

에스트로겐은 여성의 난소에서 주로 생성되는 스테로이드 호르몬으로, 폐경전 여성에서 주 순환 에스트로겐은 17 β -에스트라디올(E2)이다. 에스트라디올은 여성의 난소에서 생성되며 유방 발달, 월경 주기



조절, 뼈 대사 조절 등 2차 성징의 발달 및 유지를 담당한다. 폐경 후 여성의 주요 에스트로겐은 에스트론(E1)으로 난소, 부신, 지방 조직에서 생성되고 골밀도, 심혈관 건강 및 전반적인 웰빙을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 에스트라디올(E3)은 임신 중 태반에서 생산되어 태아의 성장과 발달을 담당하고, 난소와 부신에서도 소량 생산된다.

에스트로겐은 에스트로겐 수용체와 결합하여 그 작용을 나타내게 되는데, 세포핵의 DNA에 결합하여 유전자 발현을 조절하는 핵 수용체인 에스트로겐 수용체 α (Estrogen receptor: ER α)와 β (ER β)가 있고, 막수용체인 G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1)이 있다.¹ ER α 는 주로 자궁, 유방 및 시상하부, 뼈, 간, 지방 조직에서, ER β 는 방광, 난소, 결장, 지방 조직 및 면역 체계 등 다양한 조직에서 발현된다. 세포막에 위치하는 GPER1은 에스트로겐과 결합하여 세포 내 신호 전달 경로를 활성화하여 빠른 작용을 나타낸다.

에스트로겐의 식욕, 에너지 및 대사 조절 기전

에스트로겐은 음식 섭취, 에너지 소비, 포도당 및 지질 대사에 이르기까지 여러 생리적 과정을 조절함으로써 전신 에너지 항상성에 중추적 역할을 한다. 중추 수준에서 시상하부에 작용하여 식욕과 열생산을 증가시키고, 말초 수준에서 지방조직, 췌장, 간 및 골격근에 대한 작용을 통해 인슐린 감수성을 조절하고 포도당 및 지질 대사에 영향을 미친다. 에스트로겐의 식욕, 에너지 및 대사 조절 기전에 대한 연구는 주로 설치류 암컷의 난소 절제 모델에서 에스트라디올 처치 전후 변화를 보는 방법이 주로 이용되었고, 인체에서의 작용 기전은 아직 불명확하며 차이가 날 수 있다는 점에 주의하면서 살펴보아야 한다.

1. 식욕 조절

에스트로겐은 시상하부에 작용하여 식욕을 감소시키고 포만감을 증가시켜 체중조절에 관여한다. 시상하부의 프로오피오멜라노코르틴 (pro-opiomelanocortin, POMC)과 코카인 및 암페타민 조절 전사체 (cocaine and amphetamine regulated transcript, CART) 뉴런에 직접적으로 작용하여 멜라닌 생성세포자극호르몬(α -Melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)의 발현을 증가시키고, 신경펩티드 Y (neuropeptide Y, NPY)와 아구티 관련 펩티드(Agouti Related Protein, AgRP) 뉴런을 억제함으로써 음식 섭취를 감소시킨다.^{2,3} POMC 뉴런에서는 ER α 가, NPY/AgRP 뉴런에서는 ER α 와 ER β 가 주로 발현되어 이러한 작용을 매개한다.

식욕에 대한 에스트로겐의 중추적 효과는 여러 다른 말초 신호와 상호작용하여 나타나는데, 이러한 말초신호에는 Cholecystinin (CCK), Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), 렙틴 등이 포함된다.

에스트로겐과 렙틴 수용체는 arcuate nucleus에서 유사한 위치에 분포하며, 에스트로겐은 렙틴 수용체 발현을 증가시켜 렙틴 mRNA 발현과 혈청 렙틴 수치를 증가시킨다.^{4,5} 즉, 에스트라디올과 렙틴은 상호작용하여 에너지 섭취를 감소시킬 수 있음을 의미한다. 에스트로겐은 뇌간의 nucleus tractus solitarius (NTS)에 작용하여 CCK에 의한 포만감 증가 효과에 기여한다.⁶ CCK는 십이지장에서 생성되는 식사 종료 포만감의 핵심 조절제로 미주신경 섬유를 활성화하고 NTS 뉴런을 활성화하여 포만감을 유발한다. GLP-1은 췌장과 장의 L세포에서 분비되는 호르몬으로, GLP-1 수용체는 시상하부와 뇌간 등 중추 신경계의 여러 부위에 분포하며 이를 통해 식욕을 억제하고 음식 섭취를 감소시킨다. GLP-1 수용체와 유사한 부위에 에스트로겐 수용체가 함께 분포하며, 이는 에스트로겐이 GLP-1 수용체와 상호작용하여 음식 섭취 억제에 기여할 수 있음을 의미한다.⁷

2. 에너지 대사

에스트로겐은 에너지 소비를 증가시켜 체중 감소에 기여할 수 있다. 에스트라디올은 복내측 시상하부(ventromedial hypothalamus)에서 AMP-activated protein kinase (AMPK)를 억제함으로써 갈색 지방 세포에서 베타-아드레날린 수용체 발현을 증가시킨다.⁸ 이러한 교감 신경계의 활성화는 카테콜아민(예: 노르에피네프린)을 방출하여 uncoupling protein 1 (UCP1) 활동을 증가시키는데, 이 효과는 17 β -에스트라디올에 의해 활성화되는 ER α 에 의해 매개되는 것으로 생각된다. 또한, 에스트라디올은 갈색 지방 세포에 직접적으로 작용하여 UCP1의 발현을 증가시키고, 미토콘드리아의 생합성을 촉진하여 열발생을 증가시킬 수 있다.⁹

3. 지질 및 포도당 대사 조절

지질 대사에서 지방 조직의 기본 역할은 중성지방(triglyceride, TG) 형태로 지방 조직에 에너지를 저장하고 필요에 따라 유리 지방산(free fatty acid)으로 방출하여 근육에 에너지를 공급하는 것이다.

E2가 지방 조직 대사를 조절하는 경로는 완전히 밝혀지지 않았지만, 에스트로겐에 의한 지방 분해/지방 생성의 조절은 용량 의존적이며 분화 단계 및 지방 조직 유형에 따라 다르게 나타난다. 난소를 절제한 암컷 설치류 모델에서 에스트로겐 치료는 지단백 리파아제(lipoprotein lipase, LPL)의 활성을 감소시켜 지방 세포로의 지방산 유입을 감소시켜 생식선 지방 조직에 지질 축적을 감소시키고,¹⁰ 내장 지방세포에서 PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)¹¹ 및 CCAAT/enhancer-binding protein-alpha (CEBPA)¹²와 같은 전사 인자의 발현을 억제하여 지방 전구세포의 분화를 억제

는 것을 보여주었다. 설치류 모델은 에스트로겐이 여러 기전을 통해 LPL을 억제한다는 것을 뒷받침하지만 인간에 대한 연구는 논란의 여지가 있다. 일부 연구에서는 에스트로겐 치료 후 여성 피하 지방 조직의 LPL mRNA 발현이 변하지 않는다고 보고했지만,¹³ 다른 연구에서는 둔부 지방의 LPL 발현이 증가된다는 보고¹⁴도 있어 결과가 일치하지 않는다. 설치류 연구 결과를 인간의 결과와 비교할 때 지방 저장 위치가 동일하지 않으며 생식선 지방 또는 내장 지방 조절이 피하지방(둔부)과 유사하지 않다는 점에 유의해야 한다.¹⁵

폐경 전 여성은 둔부와 대퇴부의 피하 구획에 지방이 축적되는 반면, 폐경 후 여성은 총 체지방량, 체지방 비율 및 중심 지방 축적이 더 높은 경향이 있다.¹⁶ 폐경 전 여성에서 내장지방이 아닌 피하지방이 주로 에스트로겐의 영향을 받는 이유로는 에스트로겐 수용체, 특히 ER α 가 폐경 전 여성의 엉덩이와 허벅지의 피하 지방 조직에서 높게 발현되기 때문이다.¹⁷ 지방 전구세포에서 ER α 를 통한 에스트로겐 신호전달은 LPL 활성 및 TG 축적을 증가시켜 지방세포의 분화를 촉진하여 이 부위의 피하 지방 축적에 기여한다. 또한 에스트로겐은 여성의 피하지방에서 지방분해를 억제하는 α 2A-아드레날린성 수용체를 증가시켜 지방 분해 효과를 둔화한다.^{13,18} 결국, 에스트로겐은 전반적으로 내장 지방 축적을 방지하는 항비만 효과를 가지지만, 동시에 피하 지방 축적을 촉진하는 작용이 있음을 보여준다.¹⁹

에스트로겐은 지방 조직뿐만 아니라 간에서도 지질대사를 조절하는 데 중요한 역할을 한다.^{19,20} 에스트로겐은 간에 직접 작용하여 간세포 및 쿠퍼 세포의 ER α 또는 간 성상세포의 ER β 를 통해 지방산 합성 효소(fatty acid synthase), 아세틸-CoA 카르복실라제(acetyl-CoA carboxylase)와 같은 지방산 합성과 관련된 유전자의 발현을 감소시키고, PPAR- α , Carnitine palmitoyl transferase I (CPT1) 및 acyl-CoA oxidase (ACOX)와 같은 지방산 산화와 관련된 유전자의 발현을 증가시켜 간 지방 축적을 감소시킨다. 또한 에스트로겐은 쿠퍼 세포에서 전염증성 사이토카인과 면역 세포의 침윤을 감소시켜 염증 반응을 약화시켜 항염증 효과를 나타낸다.

에스트로겐은 포도당 대사에도 유익하게 작용하는데, 에스트로겐, 포도당 항상성 및 관련 메커니즘 사이의 관계가 명확히 다 밝혀지지 않았다. 설치류 연구에서 에스트로겐은 지방 조직과 근육에서 포도당 수송체인 Glucose transporter type 4 (GLUT4)의 발현을 증가시키고, 지방 조직, 근육 및 간에서 인슐린 수용체의 발현을 증가시키며, 인슐린 신호전달을 활성화시켜 인슐린 감수성과 포도당 대사에 기여함을 보여준다.²¹⁻²³ 추가적으로 에스트로겐은 췌장 β -세포를 세포사멸로부터 보호하며 인슐린 수용체의 발현과 신호전달을 활성화시켜 인슐린 분비를 향상시키고,^{24,25} 췌장 β -세포와 췌장 α - 및 장 L-세포에 직접 작용하여 GLP-1 분비를 자극함으로써 포도당 항상성을 향상시킬 수 있는 것으로 나타났다.²⁶

폐경기 여성의 체성분과 심혈관대사 변화

여성은 일반적으로 45세에서 55세 사이에 난소 난포 활동의 상실로 인해 자연적인 폐경을 경험하는데, 폐경 전 총 에스트로겐의 수준은 60–450 pg/ml이며, 폐경기 여성의 순환 에스트라디올 수치는 10 pg/ml 이하로 급격히 떨어진다.²⁷ 에스트로겐 상실은 일과성 열감, 발한, 홍조와 같은 혈관 운동 증상, 질 건조, 요로 관련 증상, 체중 증가 및 신체 구성의 변화, 골다공증, 인지장애, 심혈관질환 등에 영향을 준다. 폐경 후 여성에서 심혈관질환의 위험이 증가되는데, 폐경에 따른 내장 지방의 증가와 총콜레스테롤(total cholesterol, TC) 농도의 빠른 상승, 인슐린 저항성 및 혈당의 증가, 혈압의 변화 등이 그 이유로 꼽힌다.²⁸

폐경 이후의 체중 증가는 연령, 행동/생활 방식 및 유전적 소인에 따라 다양하게 나타나지만, 1년에 0.7 kg 정도 증가하며 최종 월경 후 약 2년이 지나면 체중 변화는 완만해진다.²⁹ 폐경 전후 체지방의 변화를 조사한 종적 연구들의 메타 분석³⁰에서 체질량지수가 평균 6.68년 추적 기간동안 0.93 kg/m² (95% 신뢰구간: 0.26–1.59), 총 체지방량은 5.82년 동안 2.18% (0.21–4.16), 허리둘레는 7.17년 동안 3.82 cm (0.87–6.77), 내장지방면적은 3.90년간 12.95 cm² (8.65–17.25) 증가하는 것으로 나타났다. 폐경기 체중 증가는 내장 지방 조직 축적을 초래하여 지방 조직 분포가 남성형 패턴으로 바뀌고, 전신 지방 조직의 증가를 유발한다.³¹ 내장 지방은 폐경 시작 3–4년 전부터 유의하게 증가하기 시작하는데 이는 이 기간 동안 순환 에스트라디올의 감소와 연관되어 있고,³² 평균 내장 지방 비율은 폐경 전 전체 체지방의 5–8%에서 폐경 후 15–20%로 증가하게 된다.³³ 이러한 중심성 비만 체형으로의 변화는 만성 질환 및 심혈관질환의 위험을 증가시킨다.²⁸ 폐경 후 여성과 폐경 전 여성의 대사증후군 구성 요소를 비교한 31개 연구들의 메타 분석³⁴에 따르면 폐경 전 여성과 비교하여 폐경 후 여성은 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)을 제외하고 허리둘레, 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), TG, 혈압, 공복혈당, 인슐린 등 비교 가능한 모든 대사증후군의 구성 요소에서 유의하게 불리한 변화를 보였다. 또한 평균연령 51.1세의 여성 362명을 대상으로 내경동맥의 무증상 죽상동맥경화증과 관련된 요인을 조사한 연구에서, 폐경 전 2년 동안 매년 8.2% (95% 신뢰구간: 4.1–12.5), 폐경 후 2년간 매년 5.8% (3.7–7.9)의 내장지방량 증가를 보였고, 폐경 전 2년간 내장지방량의 증가는 내경동맥의 무증상 죽상동맥경화증 위험을 증가시키는 것으로 나타났다.³⁵ 폐경 이행기(menopausal transition)는 여성의 비만과 심혈관 위험을 증가시키는 핵심적인 시기로 보인다.

폐경기 호르몬 요법(Menopausal Hormone Therapy: MHT)의 효과

폐경기 여성에서 MHT가 체지방 증가 및 대사 이상에 긍정적인 효과를 줄 수 있는지에 대한 많은 연구들이 시행되었다. MHT의 대표적인 무작위 대조 시험들을 살펴보면, 효과 크기는 작지만 체중과 허리 둘레를 감소시키거나,³⁶⁻³⁸ 체중증가를 억제하고,³⁹ 혈당 및 LDL-C를 뚜렷하게 감소시켰다.³⁶⁻³⁹ 혈압에는 영향이 없었지만,⁴⁰ TG가 증가하는 것은 불리하게 작용할 수 있다.³⁶⁻³⁹

1. 체중과 체구성

MHT가 체중에 미치는 영향을 조사한 연구들 중 일부에서는 체중이 감소하였지만, 다른 연구에서는 변화가 없거나 체중이 증가한 것으로 나타나 연구 결과들은 일관되지 않았다.^{41,42} 50-80세 1,053명을 대상으로 호르몬 치료와 체질량지수, 지방 분포의 연관성을 조사한 Osteo-Laus 코호트 연구⁴³에서 현재 호르몬 치료를 받고 있는 여성의 체질량지수와 체지방량이 가장 낮았고, 10년간 추적하였을 때 내장지방량, 남성형 지방량의 증가도 가장 작았다. 이러한 체지방 관련 이점은 호르몬 치료를 중단하면 사라졌다. 이 연구에서 체지방량의 유의미한 증가는 관찰되지 않았는데, 이는 폐경 후 여성의 근육량에 대한 MHT 효과를 살펴본 총 4,474명의 참가자를 포함하는 12개의 연구를 메타분석한 연구 결과와도 일치한다.⁴⁴ 평균 2년 동안 호르몬을 사용한 군은 대조군에 비해

체지방량이 0.06 kg 늘었지만, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았고, 호르몬제의 유형 및 용량(표 1), 추적 기간, 폐경 이후 기간, 체지방량 측정 방법 등으로 계층화했을 때도 그 결과는 차이가 없었다.⁴⁴ 에스트로겐 단독 또는 에스트로겐/프로게스테론 복합제와 위약군의 체중과 체질량지수의 차이를 분석한 코크란 리뷰⁴⁵에서도 호르몬 치료가 체중에 미치는 영향이 없다고 결론지었다. 티볼론(tibolone)을 사용한 20개 연구의 메타분석⁴¹에서 체질량지수를 0.23 kg/m² (95% CI, 0.017 to 0.45, P = 0.03) 증가시켰지만 체중(1.128 kg, 95% CI, -1.76 to 4.02, P = 0.44)과 허리둘레(0.64 cm, 95% CI, -3.18 to 4.48, P = 0.74)는 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 최대 2년 동안 에스트로겐 0.45 mg/바제독시펜(bazedoxifene) 20 mg 또는 에스트로겐 0.625 mg/바제독시펜 20 mg을 투여 받은 폐경기 여성에 대한 5개의 SMART (Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy) 무작위 대조 연구에서 수집한 자료를 종합한 결과, 에스트로겐/바제독시펜 투여가 위약에 비해 체중이나 체질량지수를 유의하게 증가시키지 않았다.⁴² 폐경기에는 비만 관련 동반질환의 위험이 증가하므로 적절한 체중 관리가 필요하지만, 호르몬 요법이 폐경기 여성의 체중 감량에 효과적이라는 근거가 없으므로 체중 감량 목적으로 여성호르몬을 처방하는 것은 권장되지 않는다.

2. 당뇨병

폐경기에 인슐린 분비와 인슐린 감수성의 손상 및 2형당뇨병의 위험이 증가하는데, MHT는 2형당뇨병이 있는 여성과 없는 여성 모두

표 1. 폐경기 호르몬 요법의 처방 제제 및 용량

	Dose/day			
	High	Standard	Low	Ultra-low
Estrogens				
Conjugated equine estrogens	1.25 mg	0.625 mg	0.3-0.45 mg	NA
Estradiol valerate	NA	2.0 mg	1.0 mg	NA
Estropipate (estrone sodium sulfate)	1.25 mg	0.625 mg	NA	NA
Estradiol hemihydrate gel		1.5 mg (3 pumps)	0.5 mg (1 pump)	
Estradiol hemihydrate patch	100 µg	50 µg	25-37.5 µg	
Progesterones				
Micronized progesterone	200 mg	100 mg	NA	NA
Norethisterone acetate	2 mg	1 mg	0.5 mg	NA
Drospirenone	3 mg	1-2 mg	0.5 mg	
Dydrogesterone	NA	10 mg	5 mg	NA
Medroxyprogesterone acetate	10 mg	2.5-5 mg	1.5 mg	NA
Others				
Tibolone	NA	2.5 mg	1.25 mg	NA
Bazedoxifene + conjugated estrogen	NA	20 mg + 0.45 mg	NA	NA

NA, not available.

에서 포도당 대사에 유리한 영향을 미치며 2형당뇨병의 발생을 지연시킬 수 있다. 2형당뇨병 발생률은 위약군과 비교하여 호르몬 치료 후 Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)³⁷에서는 35%, Women's Health Initiative (WHI) 연구³⁶에서는 21%, NHS (Nurses' Health Study)⁴⁶에서는 20% 낮게 나타났다. 최소 8주 이상 시행된 MHT의 효과를 평가한 무작위 대조 시험 107개를 메타 분석하였을 때, 호르몬 치료군은 대조군과 비교하여 당뇨병이 없는 여성에서 인슐린 저항성의 발생이 13%, 2형당뇨병 발생이 30% 낮았고, 당뇨병이 있는 여성에서는 공복 혈당이 11.5%, 인슐린 저항성이 35.8% 낮게 나타났다.⁴⁷ 이러한 효과는 호르몬제의 용법이나, 프로게스테론 병합여부에 따라 다르게 나타난다. 경구 호르몬은 간에서의 초회통과대사(first-pass metabolism)로 인해 경피제제와 비교하여 인슐린 저항성, 간 포도당 생성 억제에 대해 더 강력하게 유익한 효과를 나타낸다.⁴⁷ 에스트로겐의 유익한 효과는 프로게스테론 병합으로 감소하는데, 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate, MPA) 및 levonorgestrel처럼 안드로겐성이 높을수록 효과 감소가 뚜렷하고, 디드로게스테론(dydrogesterone)과 노르에티스테론 아세테이트(norethisterone acetate)는 중립적인 영향을 미친다.^{48,49}

3. 이상지질혈증

폐경기에는 에스트라디올 합성에 LDL-C가 더 이상 사용되지 않고 체순환계에 남아있게 되어 이상지질혈증과 심혈관질환 위험이 증가된다.⁵⁰ MHT는 LDL-C, TC, 지단백(a) (lipoprotein a, LP(a)), 아포지단백B (apolipoprotein B, ApoB)의 감소와 HDL-C의 증가를 포함한 지질 수치에 유익한 변화와 관련이 있지만, 사용된 호르몬의 종류 및 용법과 용량에 따라 그 효과는 차이가 있다(표 2).

경구 에스트로겐 투여는 증가하는 TG 농도를 제외하고는 폐경기 여성의 지질 프로필에 일반적으로 유리한 효과를 나타낸다. 248개 연구의 메타분석 결과, 단일 요법으로 사용되는 복합 말 에스트로겐(conjugated equine estrogens, CEE)이 LDL-C (-11.7%; 95% CI, -12.5 to -10.9) 및 TC (-2.6%; 95% CI, 3.3 to -1.9)를 감소시키고, HDL-C (14.8%; 95% CI, 13.9 to 15.7) 및 TG (18.6%; 95% CI, 16.3 to 20.9)를 증가시키는 것으로 나타났다.⁵¹ 최근의 73개 연구의 또 다른 메타분석 연구⁵²에서도 MHT가 위약 또는 치료받지 않는 경우와 비교하여 TC, LDL-C 및 LP(a)의 수준을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 대조적으로, 프로게스테론을 병용 투여하게 되면 LDL-C와 TC 감소 및 HDL-C 증가라는 에스트로겐의 유익한 효과를 약화시키지만, TG의 증가 또한 약화되어진다.

고용량 에스트로겐 또는 경구제제 사용과 비교하여 저용량 MHT 또는 경피 MHT⁵³를 사용하거나, 에스트로겐 대신 티볼론⁵⁴을 사용하면 상대적으로 TG에 대한 악영향을 낮출 수 있었다. 그러나, 조직 선택적 에스트로겐 복합체(tissue-selective estrogen complex, TSEC)인 바제독시펜/에스트로겐 복합제는 TG에 부정적 영향을 보여주었다. 2,796명의 폐경 후 여성을 대상으로 바제독시펜/에스트로겐의 지질에 대한 변화를 측정된 SMART 연구에서는 바제독시펜/에스트로겐이 LDL-C를 감소시키고 HDL-C를 증가시켰지만, TG 수준이 24개월에 증가하였다.³⁵ MHT는 폐경후 여성의 지질수치에 긍정적인 역할을 하지만, 고중성지방혈증이 있는 여성의 경우 저용량 또는 경피 MHT나 티볼론이 더 안전한 선택이 될 수 있다.

4. 심혈관질환

대규모 무작위 통제 시험인 WHI 연구는 여성 호르몬 사용이 심장마비, 뇌졸중 및 혈전 위험을 증가시킨다는 결과가 나오면서 초기에 중

표 2. 폐경기 호르몬 치료가 지질에 미치는 영향

	Total cholesterol	HDL-C	LDL-C	Triglycerides
Estrogens				
Conjugated equine estrogens	↓	↑	↓	↑
Estradiol valerate	↓	↑	↓	↑
Estropipate (estrone sodium sulfate)	↓	↑	↓	↑
Estradiol hemihydrate gel	↓	↑	↓	↓
Estradiol hemihydrate patch	↓	↑	↓	↓
Estrogen + progesterone (vs. Estrogen)	↔	↓	↔	↓
Others				
Tibolone	↓	↓	↔	↓
Conjugated estrogen + bazedoxifene	↓	↑	↓	↑

HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

로되었다. 그러나, 일부 연구에서는 호르몬제 사용으로 심혈관 위험이 크게 증가하지 않거나⁵⁵ 보호 효과가 있을 수 있다는 결과를 보여주었다.^{56,57} 심혈관 사건에 대한 호르몬 요법의 효과는 복잡하며 호르몬 치료의 시작 시기, 치료 기간, 호르몬제 종류 및 용법과 용량, 치료시작 시 심혈관질환 위험 요인의 존재 유무 등 여러 요인이 영향을 미친다.

1) 호르몬 치료 시작 시기와 사용 기간

1993년부터 1998년까지 40개의 미국 의료 센터에 등록된 50세에서 79세 사이의 여성 27,347명을 포함하는 WHI 연구의 세부 분석 결과에 따르면 60세 이전 또는 폐경 후 10년 이내 호르몬 요법을 시작한 여성에서 심혈관사망, 전체 사망을 각각 32%, 39% 낮추었지만, 60세 이상 또는 폐경 후 10년 이상 지나서 호르몬 요법을 시작한 여성에서는 이러한 효과를 관찰할 수 없었다.⁵⁸ 결국 호르몬 치료는 폐경 시작에 더 가깝게 시작할 때 장기적인 건강 문제의 위험을 줄일 수 있기 때문에 이득이 더 큰 것으로 생각된다.

심혈관 사건의 위험을 최소화하기 위한 최적의 MHT 사용 기간은 이전의 무작위 대조 연구들 대부분이 2-5년간 진행되었기 때문에 잘 확립되어 있지 않다. WHI 연구에서 CEE와 MPA를 5.6년 동안 사용한 군과 7.2년 동안 CEE를 단독으로 사용한 군을 치료를 종결한 이후 18년간 추적하였는데, 이 기간 동안 전체, 심혈관 또는 암 사망 위험은 위약군과 비교하여 증가되지 않았다.⁵⁹ 전체 사망률은 MHT군에서 27.1%, 위약군에서 27.6%였으며 연령별 차이는 없었다.⁵⁹ 이 연구의 한 가지 한계는 하나의 제형, 용량 및 투여 경로만 평가했기 때문에 다른 호르몬 제제를 받는 여성에서 결과가 유사할지는 알 수 없다는 점이다.

심혈관 사건의 위험이 나이가 들면서 증가하므로 MHT를 시작하기에 가장 좋은 시기와 최적의 사용 기간은 개인의 특정 건강 상태와 위험 요인에 따라 달라질 수 있다. MHT를 장기간 사용하면 심혈관사건의 위험이 증가할 수 있지만 단기 사용은 이 위험과 관련될 가능성이 낮다.

2) 투여 경로

투여 경로와 관련하여 경피 투여가 경구보다 안전한 것으로 간주된다(표 3).⁴⁸ 경구 투여는 에스트로겐이 전신 순환계로 들어가기 전에 간에서 대사되는 메커니즘인 first-pass effect (초회 통과 효과)로 인해 간에서의 인슐린 저항성을 더 잘 억제하여 혈당에 대한 강력한 효과를 제공한다. LDL 콜레스테롤은 억제하지만, 간 외 조직으로의 효율적인 전달을 달성하기 위해 더 높은 용량의 에스트로겐이 요구되고, 간의 응고 및 염증 인자 생성을 증가시킬 수 있다. 반면, 경피 에스트로겐은 간을 우회하여 대사되지 않는 E2를 저용량으로 혈류에 직접 투여하므로, 응고 인자와 혈압의 증가 위험이 상대적으로 낮다.⁶⁰ 경피 에스트로겐은 염증, 응고 및 인슐린 민감성에 미치는 영향이 중립적이어서 대사장애가 있는 폐경기 여성에서 경구 제제보다 장점이 있어 보이지만, 경피

에스트로겐이 심혈관질환 측면에서 더 안전하다는 근거가 확립된 것은 아니다.

3) 호르몬제의 종류

호르몬제의 종류(표 1)에 따라 심혈관질환 위험에 미치는 영향이 달라질 수 있다. WHI 연구에 따르면 60세 미만 여성에서 복합 호르몬 요법군과 비교하여 에스트로겐 단독 요법군의 관상 동맥 질환, 뇌졸중과 같은 심혈관 사건 발생 위험이 더 낮았다.⁶¹ 또한 복합 호르몬 요법에 사용되는 프로게스틴 중 MPA는 에스트로겐으로 인한 심장 혜택을 약화시키지만, norethindrone acetate 또는 천연 프로게스테론은 에스트로겐의 이점을 감소시키지 않는 것처럼 보인다. 여성에서 자연적으로 발생하는 에스트라디올이 CEE보다 심혈관질환에서 더 큰 이점을 제공하는 것으로 보인다. Pu 등³⁴이 CEE와 17 β -에스트라디올(E2)을 사용한 MHT가 폐경후 여성의 대사증후군 구성 요소에 미치는 영향을 비교한 메타 분석 연구는 E2가 포함된 MHT는 TG 및 확장기 혈압 수준에 더 많은 이점이 있음을 보여주었고, CEE는 LDL-C와 HDL-C에서 더 나은 효과가 있음을 보여주었다. 반면, 30-79세 384명의 여성을 대상으로 E2와 CEE의 심혈관 사건 위험을 비교한 연구에서 E2와 비교하여 CEE사용군은 정맥혈전증(교차비, 2.08; 95% CI, 1.02 to 4.27)의 위험이 높았으나 심근경색(1.87; 95% CI, 0.91 to 3.84)과 허혈성 뇌경색(1.13; 95% CI, 0.55 to 2.31)의 위험은 차이가 없었다.⁶²

4) 호르몬제 용량

MHT에서 심혈관 사건의 위험을 줄이기 위한 이상적인 호르몬 용량(표 1)은 잘 확립되어 있지 않다. 저용량 호르몬 요법이 심혈관계 위험 요인에 미치는 영향을 살펴본 무작위 대조 임상 연구들을 검토한 결과 저용량과 표준 용량 요법은 모두 HDL-C를 증가시키고 LDL-C를 감소시키지만, 표준 용량 요법은 LDL 입자의 크기를 감소시켜 심혈관위험이 증가되는 원인이 될 수 있었다.⁶³ 그러나, 저용량 호르몬 요법이 동맥 경화의 진행을 예방하는지에 대한 연구 결과들은 서로 일치하지 않는다. 한 연구⁶⁴는 저용량 에스트로겐 치료가 고위험 폐경 후 여성의 경동맥 죽

표 3. 경피 에스트로겐과 경구 에스트로겐 제제의 특성

	Transdermal regimen	Oral regimen
Circulating estrogen	E2	E1
Liver E2	↓	↑
Triglycerides	↓ or ↔	↑
LDL-C/HDL-C	↓	↓↓
Clotting factor/inflammatory factor	↔	↑
Suppression of hepatic glucose production	↓	↑

HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

상경화증의 진행을 늦출 수 있음을 보여주었지만, 다른 두 연구^{65,66}에서는 허혈성 뇌졸중의 이차 예방이나 경동맥 죽상경화증 진행에 MHT를 사용하는 이점이 없었다. 저용량 에스트로겐이 심혈관사건의 위험을 낮출 수 있는지에 대한 연구가 부족하여 최적의 유효 용량을 정하는 것은 개인의 위험 요인과 전반적인 건강 상태에 따라 결정될 필요가 있다.

결론

전반적으로 MHT는 이익과 손해의 복잡한 균형을 가지고 있다. MHT 제제의 구성(예: 에스트로겐 및 프로게스틴 유형), 투여 방법(예: 경구 대 경피 또는 경질), 프로토콜(지속 또는 순환 프로게스틴), 치료 기간 및 폐경 후 개시 시간, 추적 기간의 다양성으로 인하여 연구들은 상충되는 결과들을 보여주고 있고, 폐경 후 MHT의 효과 평가를 복잡하게 만든다. MHT가 체중의 증가를 감소시키고, 비만과 연관된 제2형 당뇨병이나 이상지질혈증, 심혈관질환 등 위험을 낮추는데 좋은 수단 이 될 수 있지만, 체중 감량 및 심혈관질환의 위험에 대한 제한적인 효과, 호르몬제의 잠재적 부작용 및 지속가능한 생활습관 수정에 초점을 맞추어 포괄적인 접근이 필요한 질병의 특성을 고려하였을 때, 체중 감량이나 당뇨병 예방을 위한 일차치료로 사용하는 것은 권고되지 않는다. MHT 적응증 여부를 확인하고, MHT 사용과 관련된 이점과 해로움 사이의 장단점을 고려하여 개인의 특성을 고려한 이상적인 MHT 요법이 무엇인지를 결정하는 것이 중요하다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

ORCID

Yeong Sook Yoon <https://orcid.org/0000-0002-9249-2940>

참고문헌

- Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: new directions in the new millennium. *Endocr Rev* 2018;39:664–75.
- Xu Y, Nedungadi TP, Zhu L, et al. Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and

reproduction. *Cell Metab* 2011;14:453–65.

- Titolo D, Cai F, Belsham DD. Coordinate regulation of neuropeptide Y and agouti-related peptide gene expression by estrogen depends on the ratio of estrogen receptor (ER) alpha to ERbeta in clonal hypothalamic neurons. *Mol Endocrinol* 2006;20:2080–92.
- Diano S, Kalra SP, Sakamoto H, Horvath TL. Leptin receptors in estrogen receptor-containing neurons of the female rat hypothalamus. *Brain Res* 1998;812:256–9.
- Lindell K, Bennett PA, Itoh Y, Robinson IC, Carlsson LM, Carlsson B. Leptin receptor 5'untranslated regions in the rat: relative abundance, genomic organization and relation to putative response elements. *Mol Cell Endocrinol* 2001;172:37–45.
- Asarian L, Geary N. Estradiol enhances cholecystokinin-dependent lipid-induced satiation and activates estrogen receptor-alpha-expressing cells in the nucleus tractus solitarius of ovariectomized rats. *Endocrinology* 2007;148:5656–66.
- Vogel H, Wolf S, Rabasa C, et al. GLP-1 and estrogen conjugate acts in the supramammillary nucleus to reduce food-reward and body weight. *Neuropharmacology* 2016;110(Pt A):396–406.
- Martínez de Morentin PB, González-García I, Martins L, et al. Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK. *Cell Metab* 2014;20:41–53.
- Sievers W, Rathner JA, Kettle C, Zacharias A, Irving HR, Green RA. The capacity for oestrogen to influence obesity through brown adipose tissue thermogenesis in animal models: a systematic review and meta-analysis. *Obes Sci Pract* 2019;5:592–602.
- Homma H, Kurachi H, Nishio Y, et al. Estrogen suppresses transcription of lipoprotein lipase gene. Existence of a unique estrogen response element on the lipoprotein lipase promoter. *J Biol Chem* 2000;275:11404–11.
- Jeong S, Yoon M. 17β-estradiol inhibition of PPARγ-induced adipogenesis and adipocyte-specific gene expression. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:230–8.
- Zhang R, Su D, Zhu W, et al. Estrogen suppresses adipogenesis by inhibiting S100A16 expression. *J Mol Endocrinol* 2014;52:235–44.
- Gormsen LC, Høst C, Hjerrild BE, et al. Estradiol acutely inhibits whole body lipid oxidation and attenuates lipolysis in subcutaneous adipose tissue: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2012;167:543–51.
- Lindberg UB, Crona N, Silfverstolpe G, Björntorp P, Rebuffé-Scrive M. Regional adipose tissue metabolism in postmeno-

- pausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res* 1990;22:345–51.
15. Kutzer K, Hill JL, McIver KB, Foster MT. Lipedema and the potential role of estrogen in excessive adipose tissue accumulation. *Int J Mol Sci* 2021;22:11720.
 16. Blouin K, Boivin A, Tcherno A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;108:272–80.
 17. Park YM, Erickson C, Bessesen D, Van Pelt RE, Cox–York K. Age- and menopause-related differences in subcutaneous adipose tissue estrogen receptor mRNA expression. *Steroids* 2017;121:17–21.
 18. Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA, Katzenellenbogen JA, Richelsen B. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for the female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1869–78.
 19. Wakatsuki A. [Hormone replacement Up-to-date. Effects of estrogen replacement therapy on lipid metabolism]. *Clin Calcium* 2007;17:1366–71. Japanese.
 20. Shen M, Shi H. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *Int J Endocrinol* 2015;2015:294278.
 21. Fatima LA, Campello RS, Barreto–Andrade JN, et al. Estradiol stimulates adipogenesis and Slc2a4/GLUT4 expression via ESR1-mediated activation of CEBPA. *Mol Cell Endocrinol* 2019;498:110447.
 22. Barros RP, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1605–8.
 23. Gregorio KCR, Laurindo CP, Machado UF. Estrogen and glycaemic homeostasis: the fundamental role of nuclear estrogen receptors ESR1/ESR2 in glucose transporter GLUT4 regulation. *Cells* 2021;10:99.
 24. Alonso–Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One* 2008;3:e2069.
 25. Tiano JP, Mauvais–Jarvis F. Importance of oestrogen receptors to preserve functional β -cell mass in diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:342–51.
 26. Handgraaf S, Dusaulcy R, Visentin F, Philippe J, Gosmain Y. 17β Estradiol regulates proglucagon-derived peptide secretion in mouse and human α - and L cells. *JCI Insight* 2018;3:e98569.
 27. Cervellati C, Bergamini CM. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:739–53.
 28. Davis SR, Baber RJ. Treating menopause – MHT and beyond. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:490–502.
 29. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight* 2019;4:e124865.
 30. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei–Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:393–409.e50.
 31. Davis SR, Castelo–Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29.
 32. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:949–58.
 33. Karvonen–Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare (Basel)* 2016;4:42.
 34. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric* 2017;20:583–91.
 35. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, et al. Abdominal visceral adipose tissue over the menopause transition and carotid atherosclerosis: the SWAN heart study. *Menopause* 2021;28:626–33.
 36. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175–87.
 37. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1–9.
 38. Jensen LB, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2003;18:333–42.
 39. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273:199–208.
 40. Black DR, Minkin MJ, Graham S, Bernick B, Mirkin S. Effects of combined 17β -estradiol and progesterone on weight and blood pressure in postmenopausal women of the REPLENISH trial. *Menopause* 2020;28:32–9.
 41. Yuan Q, Santos HO, Alshahrani MS, Baradwan S, Ju H. Does tibolone treatment have favorable effects on obesity, blood

- pressure, and inflammation? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Steroids* 2022;178:108966.
42. Black D, Messig M, Yu CR, et al. The effect of conjugated estrogens/bazedoxifene therapy on body weight of postmenopausal women: pooled analysis of five randomized, placebo-controlled trials. *Menopause* 2016;23:376–82.
 43. Papadakis GE, Hans D, Gonzalez Rodriguez E, et al. Menopausal hormone therapy is associated with reduced total and visceral adiposity: the OsteoLaus cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1948–57.
 44. Javed AA, Mayhew AJ, Shea AK, Raina P. Association between hormone therapy and muscle mass in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1910154.
 45. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and postmenopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001018.
 46. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992;2:665–73.
 47. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538–54.
 48. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:173–88.
 49. Cui W, Zhao L. The influence of 17 β -estradiol plus norethisterone acetate treatment on markers of glucose and insulin metabolism in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1137406.
 50. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic syndrome during menopause. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:595–603.
 51. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974–2000. *Fertil Steril* 2001;75:898–915.
 52. Nie G, Yang X, Wang Y, et al. The effects of menopause hormone therapy on lipid profile in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:850815.
 53. Tao W, Cai X, Al Masri MK, et al. The effect of transdermal 17 β -estradiol combined with norethisterone acetate treatment on the lipid profile in postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Steroids* 2022;185:109061.
 54. Lv C, Zhang W, Tan X, et al. The effect of tibolone treatment on lipid profile in women: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2021;169:105612.
 55. Kim JE, Choi J, Park J, Shin A, Choi NK, Choi JY. Effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases and type 2 diabetes in middle-aged postmenopausal women: analysis of the Korea National Health Insurance Service Database. *Menopause* 2021;28:1225–32.
 56. Carrasquilla GD, Berglund A, Gigante B, et al. Does menopausal hormone therapy reduce myocardial infarction risk if initiated early after menopause? A population-based case-control study. *Menopause* 2015;22:598–606.
 57. Carrasquilla GD, Frumento P, Berglund A, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: a pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med* 2017;14:e1002445.
 58. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 1: comparison of therapeutic efficacy. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1005–10.
 59. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927–38.
 60. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008;60:185–201.
 61. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68.
 62. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014;174:25–31.
 63. Peeyananjarassri K, Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials. *Climacteric* 2005;8:13–23.
 64. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939–53.
65. Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:262–8.
66. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen–replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–9.