

폐경후 여성의 건강관리

성균관의대 삼성서울병원 산부인과

윤 병 구

Health Care of Postmenopausal Woman

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

21세기의 특징으로 노령화 사회, 여성의 지위 향상 그리고 전문화 및 정보화 사회 등을 들 수 있다. 따라서 노인 여성의 건강에 대한 중요성이 더욱 강조되고 있다. 1994년 한국인의 평균 유병기간에 대한 보고에 의하면 한국 여성의 만성병 유병기간을 늘리는 중요 원인은 퇴행성 관절염과 갱년기 장애이다. 1997년 통계청의 사망원인 통계연보에 의하면 한국여성의 사망 제 1 원인은 뇌졸중을 포함한 심혈관 질환이다.

난소는 여성의 성선으로서 성숙 난포를 매월 배출시켜 월경 및 임신을 가능케하는 생식기능 뿐 아니라 여러 다른 종류의 성호르몬을 생성하는 중요한 내분비기관이다. 난포호르몬(estrogen)은 난소에서 생성되는 주된 호르몬이며, 배란 후 황체호르몬(progesterone)이 생산되고, 소량이지만 남성호르몬(androgen)도 분비된다. 난포호르몬의 수용체는 생식기, 유방 및 비뇨기계뿐 아니라 피부, 근육 및 골조직, 심혈관계, 위장관계 그리고 신경계 등 신체의 거의 전 장기에서 그 존재가 확인된 바 난포호르몬은 생식기능은 물론 신체의 기타 중요기능에 큰 영향을

미칠 것으로 주목받고 있다.

난소는 태생기 6-8주에 발달분화하기 시작한다. 난포수는 계속 증가하여 임신 제5개월에는 680만개로 최고에 도달하고 이후 계속 감소한다. 출생시 200만개이고 사춘기에 30만개가 남게되며 난포의 소진 결과 폐경이 오게된다. 가임기간중 실제로 배란되는 난포수는 약 480개(전체 난포수의 0.01%미만)로 난포수의 감소는 배란의 결과라기 보다는 계속 진행되는 난포의 퇴축(atresia)이 중요 원인이다.

난소의 기능에 따라 여성의 일생을 성선기능을 시작하는 사춘기, 주기적 배란이 일어나는 가임기, 난소의 기능이 점차 감소하는 갱년기, 그리고 폐경후 시기로 나눌 수 있다. 폐경은 마지막 월경을 의미하나, 실제 이를 정확히 예측하기 어려우므로 지난 일년간 월경이 없을 경우 역으로 폐경시기를 임상적으로 정의한다.

II. 본 론

1. 갱년기의 개념 및 의의

난소기능이 점차 감소하는 갱년기는 개인차는 있지만 40세이후 시작한다. 사춘기에 난소

기능의 시작으로 육체적 정신적인 큰 변화를 경험하듯이, 갱년기에도 난소기능의 저하로 심신의 제2차 격동기를 격게된다. 갱년기에 따른 신체적인 변화와 함께 개인의 정신심리학적 요소 그리고 사회문화적인 영향이 복합적으로 작용하여 증상이 나타난다. 갱년기의 증상은 개인차가 보여, 일부에서는 큰 문제없이 지날 수도 있지만 대부분에서 증상을 호소한다. 그리고 어느 날 갑작스럽게 나타나기도 하지만 대부분 서서히 다가온다. 폐경에 대한 인식도 생활양식이나 노화의 진행양상에 따라 차이가 있다. 일부 여성에서는 월경의 번거러움과 원치 않은 임신으로부터의 해방으로 폐경을 받아들여 즐겁게 기다리기도 하지만, 대부분의 경우 수태력과 젊음의 상실로 폐경을 인식한다. 그리고 이런 변화를 막연한 걱정으로 받아들이거나 혹은 부정하기도 한다. 의료진은 환자의 걱정을 단순히 의학적 견지에서 정상적인 노화과정으로 단정하기 보다는 환자의 정서적인 stress를 관심있게 들어주고 심리적 안정감을 주어야 한다.

2. 여성호르몬 결핍증(그림 1)

(1) 초기증상

1) 불규칙한 월경

갱년기를 알리는 가장 중요한 증상이다. 단지 10%의 여성에서만 정상주기에서 갑자기 폐경이 되며, 90%는 월경주기가 불규칙해지다가 폐경이 도래한다. 월경주기는 초경후 수년간은 불규칙한 배란으로 일정치 않으나, 정상 주기를 보이는 가임기에는 28일내외로 비교적 일정하다. 월경주기의 단축(26일내외)은 갱년기에 나타나는 최초의 임상 증후이다. 난포수가 줄어들어 따라 난소에서 생성되는 inhibin이 감소하여 뇌하수체로부터 난포자극호르몬의 분비가 증가하여 난포기가 감소한 결과 월경주기가 짧아진다. 난포수가 더욱 감소하면 난포호르몬의 생성이 일정 수준에 미치지 못하여 배란이 일

어나지 못하거나 일어나도 황체기결함이 동반되어 월경주기가 짧아지거나 길어지는 등 더욱

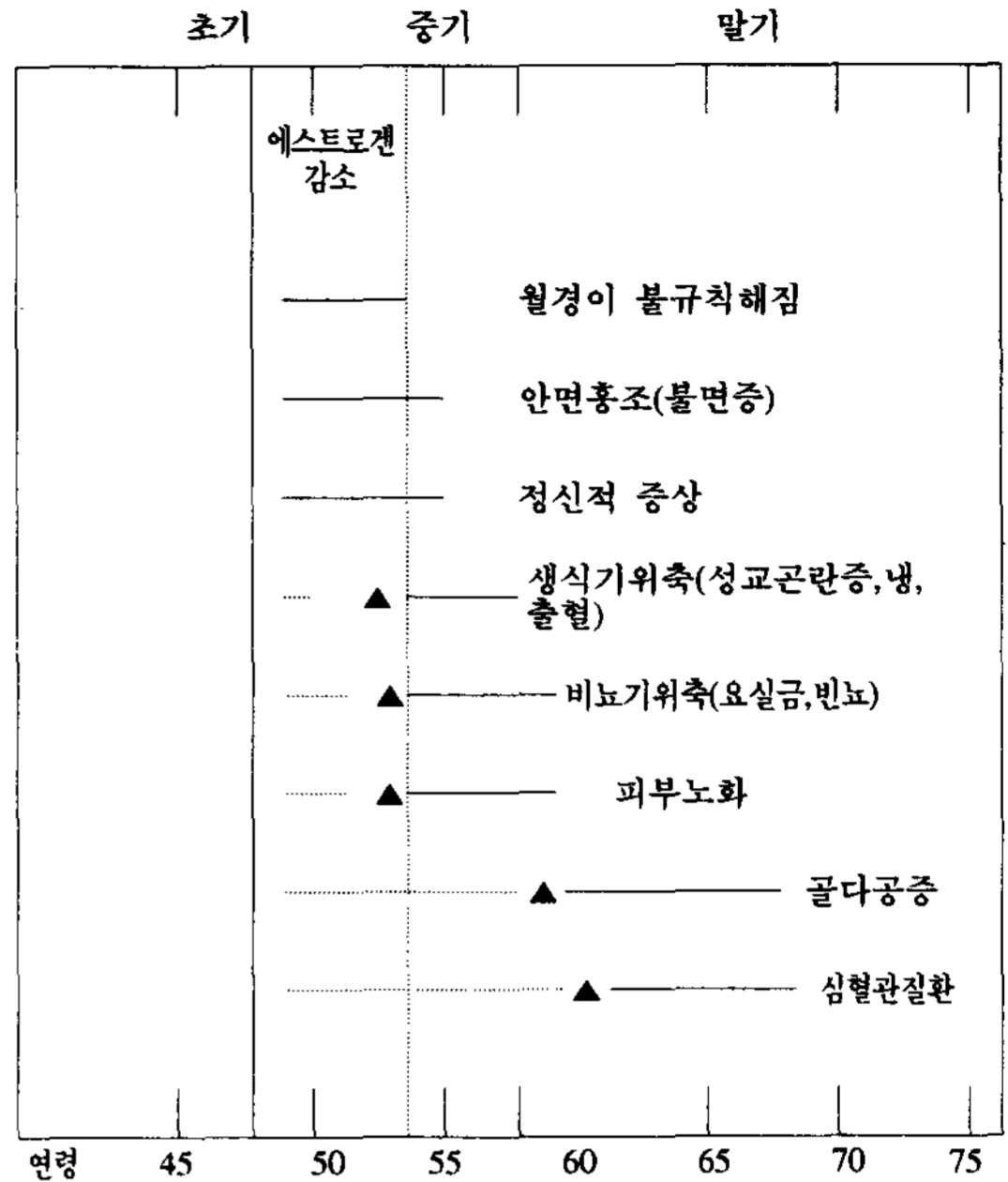


그림 1. 주요 폐경기 증상의 시간별 발현

불규칙해진다. 난포호르몬의 지속적 자극에 의하여 장기간동안 다량의 질출혈과 종종 월경통을 동반하는 무배란성 기능성 출혈이 나타날 수 있다.

갱년기의 월경 변화는 비가역적인 하강곡면이 아니고, 흔히 뇌하수체와 난소사이의 호르몬 균형이 재조절되어 일정기간 정상 월경주기가 돌아오기도 하다가 다시 불규칙해지는 과정을 반복하면서 난포가 고갈되어 폐경이 온다. 따라서 주기법을 이용한 피임은 갱년기에는 그 효과가 매우 불확실하다.

2) 열성 홍조(hot flash)

열성홍조는 난소호르몬의 감소를 대표하는 가장 중요한 증상으로 호르몬대치요법을 시작케하고 지속시키는 가장 흔한 요인이다. 머리, 목 그리고 가슴의 피부에 갑자기 홍조가 나타나면서 몸안에 강한 열감이 동반되고 종종 땀이 나면서 사라진다. 증상은 보통 3분내에 없어지며 하루에 5-10회, 심한 경우 30회이상 반

복되며 양측난소절제술 후 더 심하게 나타난다. 중증의 경우 피곤감, 신경예민, 불안증, 초조감, 우울증 그리고 기억장애를 동반할 수 있다. 열성홍조는 밤에 더 자주 나타나고 심하여 불면증의 원인이 된다. 또한 stress를 받으면 더 심해진다. 치료하지 않은 경우 보통 3-5년에 걸쳐서 서서히 사라진다.

3) 정신심리 증상

난포호르몬 감소에 의한 인과관계는 아직 확실치 않지만 피곤감, 신경과민, 두통, 우울증, 불안증, 감정의 심한 기복, 관절 및 근육통, 어지러움증, 심계항진, 기억력감퇴, 집중장애 등의 증상들이 갱년기에 흔히 나타난다.

4) 남성호르몬 감소 증상

성욕감퇴, 무기력증, 안녕감(well-being sense) 감소, vulvar dystrophy 등이 알려져 있다. 특히 양측난소절제술 후 더 흔히 나타난다.

(2) 중기 증상

1) 비뇨생식기 위축

질점막의 위축으로 질건조증, 질염, 질출혈, 질소양증, 성교곤란증 등의 증상과 심하면 질 협착이 일어날 수 있다. 그리고 방광과 요도 점막이 얇아져 빈뇨, 급뇨, 배뇨곤란, 뇨실금 그리고 반복되는 요로감염 등이 유발된다. 이상의 증상은 폐경후 4-5년내 약 1/3 여성에서 나타나며, 중년이후 여성의 삶의 질을 저하시킨다.

2) 피부노화

피부교원질의 감소는 피부노화의 주된 원인으로 알려져 있다. 난포호르몬치료는 피부교원질의 감소를 예방하고 일부 복원시킨다. 그러나 elastic tissue 감소에 의한 피부탄력성의 저하는 노화에 따른 변화로 호르몬치료가 영향을 주지 못한다.

(3) 후기 증상

초경은 점차 빨라지는 경향이 있으나 폐경은 48-55세(중앙치 : 50-52세)로 비교적 일정하다. 최근 경제성장과 선진화 결과 한국여성의 평균 수명은 75세이상으로 연장되어 여성호르몬 결핍기간이 수명의 1/3이 되었고, 폐경후 여성의 비율이 전체 여성의 20%를 차지하게 되었다. 또한 노인인구의 증가로 2000년에는 우리나라도 노령화사회로 진입할 것으로 예상되는 바, 노인의 건강문제는 개인 및 가정의 문제일 뿐 아니라 국가적 보건문제로 그 중요성이 더욱 부각되고 있다. 따라서 노화와 함께 난소호르몬 결핍에 의한 장기 후유증으로 알려진 퇴행성 관절염, 골다공증, 심혈관질환 그리고 치매 등 여성의 노인질환에 대한 부인과 의사의 관심이 높아지게 되었다. 여성호르몬 결핍에 의한 장기적 문제점은 호르몬부족이 만성적 과정이고, 여러 만성질환이 종종 노화로만 기인되어 왔고, 폐경후에도 여성호르몬이 소량 생성되는 등의 이유로 상대적으로 무시되어 왔다.

1) 골다공증

골다공증은 여성호르몬 결핍에 의한 후기 증상으로 널리 알려져 있다. 골다공증은 골량의 감소로 정의되며, 작은 충격에도 쉽게 골절이 일어난다. 골다공증의 진단을 위하여 골밀도검사를 시행하고, 골절유무를 확인하기 위하여 X-ray 촬영을 한다. 골다공증의 중요 원인인자로서 연령, 인종과 유전성, 칼슘섭취 부족, 운동부족 등이 알려져 있고 여성의 경우 대부분 여성호르몬 부족이 주된 원인이다.

여성에서 골량의 감소는 갱년기부터 시작하며, 폐경후 수년간 급속히 진행된다. 골조직은 치밀골(cortical bone : 80%)과 소주골(trabecular bone : 20%)로 이루어져 있다. 골대사는 치밀골에 비하여 소주골이 4-8배 더 활발하여 신체환경의 변화에 민감하게 반응한다. 40대의 골손실은 매년 약 0.5%씩 일어나는데, 폐경후에는 급격히 증가하여 소주골의 경우 1년에 5%까지 손실되어 매년 1-1.5%씩 전체골량이 감소한다. 폐경후 20년이 지나면 소주골은 50%가 감소하고 치밀골은 30%가 소실된다. 골다공증에 의해

손목, 허리 그리고 골반골절이 흔히 발생한다. 허리골절은 전체 골절이 50%를 차지하는 가장 흔한 골절로 70세이상 여성중 50%에서 동반된다. 대부분 압박골절로 신장감소를 보이며, 심한 경우 허리가 굽게 된다(dorsal kyphosis : dowager's hump). 손목과 허리골절의 경우 대부분 후유증없이 치료되나 골반골절은 심각한 결과를 초래할 수 있다. 골반골절은 90세이상 노인의 경우 30%이상에서 발생할 것으로 예상되며, 약 20%는 합병증으로 사망하고 흔히 후유증으로 거동장애가 초래하여 독립적인 생활이 어렵게 된다. 골다공증은 현재까지 치료법이 없으므로 예방이 중요하다.

2) 심혈관질환

뇌졸중, 고혈압, 심장병 등 심혈관질환은 한국여성 사망 제 1 원인이며, 50세이상 한국여성의 사인중 34%를 차지한다. 또한 그 위험이 연령의 증가에 따라 상승하므로, 노인 여성 건강에서 심혈관질환의 중요성은 아무리 강조하여도 지나치지 않다.

폐경후 혈압과 혈중 cholesterol치, 체중과 복부지방 및 혈중 insulin치가 증가하여 심혈관질환의 위험이 증가한다. 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. 그리고 조기폐경의 경우 동일 연령의 월경이 유지되는 여성에 비하여 심혈관질환의 위험이 높으며, 폐경후 호르몬대치요법은 심혈관질환의 위험을 반감시킨다. 이상의 임상 관찰은 여성의 심혈관질환에서 난소호르몬의 중요성을 강력히 암시한다.

3) 치매

노화의 대표적 증상으로 뇌기능의 저하를 들 수 있으며, 노인성 치매의 유병율은 노인인구 중 약 10%로 알려져 있다. 최근 연구에 의하면

폐경후여성에서 난포호르몬치료는 Alzheimer's disease의 위험을 낮춘다. 따라서 노인성 치매는 여성호르몬 결핍의 한 증상으로 이해될 수 있고 향후 이에 대한 연구가 시급히 요청되고 있다.

3. 호르몬대치요법

(1) 적응증

- 갱년기 장애
- 폐경후 골다공증의 예방 및 치료
- 폐경후 심혈관질환의 예방
- 자궁적출술을 받은 폐경후 여성
- 조기폐경

(2) 치료전 환자 평가

1) 자세한 병력청취

- 가족력 : 유방암, 심혈관질환, 고혈압, 고지혈증, 골다공증, 치매
- 과거력 : 유방 및 자궁 종양, 심혈관질환, 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 골다공증
- 운동 및 식생활유형
- 흡연, 음주, 약물복용

2) 이학적 검사

- 혈압, 체중 및 신장 측정
- 유방진찰
- 내진 및 자궁경부 세포검사

3) 실험실 및 방사선 검사

- 간기능검사
- 난소기능검사
- 혈중지질검사
- 공복혈당검사
- 흉추 및 요추 X-ray
- 골밀도검사(DEXA)
- 유방촬영술

(3) 투여법

1) 약제 (표 1)

• 난포호르몬 : 합성난포호르몬은 간에 미치는 영향이 크므로 폐경후 호르몬요법에는 사용되지 않는다. 천연호르몬중 특정 제제가 타 제제보다 우수하다고 할 수 없으며, 투여기간과 투여용량 그리고 황체호르몬 추가 여부 등이 중요하다.

• 황체호르몬 : 합성제제로서 C-21 progestogen계통인 medroxyprogesterone acetate와 천연제제로서 micronized progesterone이 많이 사용된다.

표 1. 폐경후 호르몬요법에 흔히 사용되는 여성호르몬제제

호르몬제제	용량(mg/day)
난포호르몬	
Conjugated equine estrogen	0.625-1.25
Piperazine estrone sulfate	0.625-1.25
Micronized estradiol	1.0-2.0
Estradiol valerate	1.0-2.0
Estradiol(transdermal)	0.05-0.1
황체호르몬	
Medroxyprogesterone acetate	2.5-10
Micronized progesterone	100-300
Norethindrone	5
Norethindrone acetate	1.25-5
Norgestrel	0.15

2) 투여법

호르몬투여는 자궁이 없는 경우 난포호르몬 단독요법이 사용되며, 자궁이 있는 경우 난포호르몬에 의한 자궁내막증식증과 내막암의 위험을 방지하기 위하여 황체호르몬이 병합사용된다(그림2). 황체호르몬 주기적 투여법은 폐경후 기간이 비교적 짧은 젊은 환자에서 사용되고 대부분 규칙적인 월경이 재개된다. 황체호르몬 지속적 투여법은 대부분 치료 6-9개월후 무월경이 유도되어 노인이나 월경재개를 원치 않는 경우에서 시도되고 있으나 초기의 부정기 출혈을 감수해야 하고 장기적인 대사효과는 아

직 연구가 많지 않은 상태이다.

난포호르몬 단독요법

난포호르몬 : 매일

주기적 황체호르몬 투여법

난포호르몬 : 매일

황체호르몬 : 12-14일

지속적 황체호르몬 투여

난포호르몬 : 매일

황체호르몬 : 매일



그림 2. 폐경후 여성호르몬 투여법

호르몬 투여경로는 경구 투여와 비경구적 투여로 대별된다. 경구 투여는 현재 가장 널리 사용되는 방법이나 일시에 다량이 흡수되어 혈중 농도가 일정하게 유지되지 않으며 매일 복용하는 번거로움이 있다. 또한 위장관을 통한 흡수중 60-90%가 대사되므로 다량이 투여되어야 하며 상대적으로 혈중 estrone 농도가 상승된다. 그리고 흡수된 후 간문맥을 통하여 일차적으로 간대사에 영향을 준다. 호르몬요법에 의한 심혈관질환의 예방기전으로 중요한 지질대사의 호전은 간대사의 변화에 기인한다. 비경구적 투여는 부족한 난포호르몬을 이상적으로 투여할 수 있으나, 주사투여와 피하이식법은 투여의 불편함과 함께 부작용 발생시 해결이 어려우므로 장기간 투여법으로는 적절치 않다. 질크림과 경피적 크림 및 겔은 흡수가 일정치 않고 사용이 번거로와 널리 사용되지 않는다. 피부접착형 패치는 피부를 통하여 일정량의 난포호르몬이 지속적으로 투여되므로 혈중 농도가 비교적 일정하게 유지되고, estrone

농도가 상승되지 않으며, 또한 간대사를 거치기 전에 목표기관에 도달되므로 가능한 대사성 부작용을 줄일 수 있다. 또한 소량의 난포호르몬이 투여되므로 부작용이 적고, 일주일에 2회 교환하므로 환자의 순응도를 높힐 수 있다. 그러나 점착제에 의한 피부자극증상이 심한 경우가 있고 점착력이 부족하여 쉽게 떨어지는 문제 등은 해결과제이다. 최근 난포호르몬-황체호르몬 복합형 패취가 개발되어 사용된다.

3) 부작용

약제의 부작용으로 오심, 두통, 유방통, 복부 팽만감, 부종, 자궁출혈 등의 신체적 증상뿐 아니라 불안, 초조, 우울증 등의 정신적 부작용을 동반할 수 있다. 환자에게 투약전 가능한 부작용에 대한 설명과 함께 최소량을 사용해야 하며, 필요하면 약제를 바꾸어 사용함으로써 문제점을 최소화할 수 있다.

(4) 효과

호르몬대치요법은 열성홍조를 비롯한 갱년기 장애에 대한 원인치료법으로서 삶의 질을 높이며, 장기간 복용할 경우 손목 및 대퇴골경부 골절을 반으로 줄이고 척추골의 압박골절을 80%까지 예방할 수 있어 골다공증의 예방 및 치료를 위한 일차 치료제로 사용된다. 또한 30여종의 연구결과에 의하면 일관되게 호르몬치료는 여성에서 가장 중요한 사망 원인인 심혈관질환의 위험을 반으로 낮추며, 결과적으로 전체사망율을 감소시킬 것으로 기대된다. 현재 호르몬대치요법에 의한 관상동맥질환의 일차 예방(WHI : Women's Health Initiative)과 이차예방(HERS : Heart and Estrogen-progestin Replacement Study) 효과를 확인하기 위한 무작위 이중맹검 전향적 임상연구가 진행중이다. 최근 보고에 의하면 7년 이상 난포호르몬요법을 받은 경우 노인성 치매의 위험이 반감된다.

(5) 금기증

1) 절대적 금기증

- 임신
- 진단이 안된 자궁출혈
- 활동성 혈전정맥염
- 증상이 있는 담낭질환
- 간질환

2) 상대적 금기증

- 유방암의 과거력
- 재발성 혈전정맥염이나 혈전색전증의 병력

(6) 가능한 위험성

1) 자궁내막증식증 및 자궁내막암

자궁이 있는 경우 난포호르몬 단독요법은 지속적인 자궁내막의 자극으로 자궁내막증식증을 유발하며(3년후 발생빈도 : 33%), 더 나아가 자궁내막암의 위험을 2-10배 높인다. 추가로 병합 투여된 황체호르몬은 자궁내막증식효과를 상쇄시킨다.

2) 유방암

폐경후 호르몬요법과 유방암의 인과관계는 아직 확실치 않다. 과거 사용자와 5년미만의 현재 사용자의 경우 호르몬치료는 유방암의 위험에 영향이 없다. 그러나 일부 보고에 의하면 5년이상 장기간 사용할 경우 현재 사용자에서 그 위험이 약간 증가할 수 있다(상대 위험도 : 1.46)는 우려가 있다. 황체호르몬의 주기적 투여는 난포호르몬에 의한 유방암 위험에 영향을 주지 않는다. 현재까지 호르몬요법이 유방암의 발생빈도를 높인다는 확실한 증거는 없으며, 장기간 호르몬사용에 따른 유방암 위험에 대한 대단위 연구(WHI)가 진행중이다.

3) 혈전색전증

최근 보고에 의하면 과거 사용자에서는 영향이 없으나, 현재 사용자에서 정맥혈전증의 위험이 2-3배 증가한다. 혈전색전증의 절대증가는 매년 10,000명 여성당 1-2건으로 임상적 의의가 크지는 않지만 비만증, immobilization, 정맥혈전증의 과거력 또는 가족력 등 고위험군에서는 호르몬 치료시 주의를 요한다.

(7) 순응도

상술한 여러 장점에도 불구하고 폐경후 여성에서 호르몬치료를 받는 비율은 미국의 경우 약 15%이고 한국은 5%내외로 극히 낮은 상태이다. 더우기 1년후 순응도는 30-50%에 불과하다. 불량한 순응도의 원인으로 질출혈, 황체호르몬 부작용, 암에 대한 공포, 그리고 의사의 부정적 견해가 중요하다. '그외 호르몬치료가 자연순리를 거역한다. 호르몬요법으로 임신이 가능해진다. 증상이 있는 경우에만 치료를 한다. 체중을 증가시킨다 등등의 잘못된 인식이 크게 작용하고 있다.

(8) 원칙

모든 폐경후 여성에서 호르몬대치요법을 권하지는 않는다. 자세한 병력청취와 진찰 그리고 적절한 검사를 통하여 여성호르몬결핍증이나 이의 위험이 증가한 경우 득실을 충분히 검토한 후 호르몬치료를 결정한다. 그리고 정기적 검진과 함께 장기간 호르몬 투여를 지속하여야 최대 효과를 기대할 수 있다. 투여경로, 용량 그리고 투여법은 환자에 따라 개별화하여야 한다.

III. 결 론

폐경은 환자나 의료진 모두에게 교육을 위한 시기로 인식되어야 하겠다. 생애를 통하여 어느 시기나 질병예방 교육이 중요하나 특히 폐경이후에는 삶의 질을 떨어뜨리는 갱년기증상과 골다공증 그리고 제 1 사망원인인 심혈관질환의 위험이 증가하므로, 향후 건강한 생활을 영위하기 위하여 부인과 진찰과 상담을 통하여 호르몬대치요법의 필요성을 검토하여야 한다. 폐경을 다가오는 쇠락의 시작으로서가 아니고 더욱 건강한 심신을 예비하기 위한 새로운 시발점으로 받아들여 노후의 삶을 더욱 보람되게 준비하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA.:*Novak's*

Gynecology. 12th Ed., Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1996

2. Speroff L, Glass RH, Kase NG.:*Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5th Ed., Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1994.*
3. Lobo RA.:*Treatment of the postmenopausal women. New York, NY, Raven Press, 1994.*
4. Lindsay R, Bush TL, Grady D, et al.: *Estrogen replacement in menopause. JCE & M 81:3829-3838, 1996.*
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al.: *Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N. Engl. J. Med. 335:453-461, 1996.*
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.: *Postmenopausal hormone therapy and mortality. N. Engl. J. Med. 336:1769-1775, 1997.*
7. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al.: *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 332:1589-1593, 1995.*
8. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, et al.: *Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. JAMA 274:137-142, 1995.*
9. Tang M-X, Jacobs D, Stern Y, et al. : *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 348:429-432, 1996.*
10. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al.: *A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease : The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Neurology 48:1517-1521, 1997.*
11. Guttham SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, et al. : *Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism:population based case-control study. BMJ 314:796-800, 1997.*