

NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA MENOPAUSE (SERM, TIBOLONE, PHYTOESTROGENES) ... ET RISQUES CARDIO-VASCULAIRES

*C. QUEREUX**, *O. GRAESSLIN**, *C. JAMIN***

* *C.H.U. REIMS*

** *Paris*

Les effets du THS sur le versant artériel du système cardio-vasculaire sont l'objet de controverses. Dans ce contexte, que faut-il penser des alternatives au THS sur les mêmes risques. Nous passerons successivement en revue ce que l'on sait des phyto-estrogènes et des classes nouvelles que sont la tibolone (Livial®) et les SERM (Evista®).

T.H.S. ET RISQUES CARDIO - VASCULAIRES

La pathologie cardio-vasculaire est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, en particulier chez les femmes de plus de 70 ans. L'augmentation de fréquence post-ménopausique a conduit à suspecter la carence E² post ménopausique et a fait germer l'idée logique que le THS pouvait représenter un moyen efficace de prévention.

- L'étude HERS (1) première étude randomisée en double insu, a clairement montré en prévention **secondaire** chez les patientes ayant déjà fait un accident coronarien, un effet **plutôt délétère du THS** en particulier la première année d'utilisation. Cette étude a été corroborée par l'étude ERA [Estrogen Replacement and Atherosclerosis [Herrington (2)] qui a montré l'absence d'efficacité des estrogènes sur la progression de l'athérosclérose coronarienne chez les patientes présentant une sténose.

Ces études vont dans le sens de l'absence d'effet protecteur des estrogènes dans la prévention secondaire et ont amené l'American Heart Association (3) à une recommandation claire : « *dans cette indication le THS ne doit pas être prescrit* ».

- Faut-il de ce fait remettre aussi en question **l'intérêt du THS en prévention primaire** ?
 . Il est certain que toute l'argumentation des 30 études majeures à disposition a découlé d'études d'observations (cohorte ou cas témoin) et qu'il n'existe aucune étude randomisée dont les résultats soient connus.
 . Il est donc prudent d'émettre avec réserve qu'une **réduction de 30 à 40 %** du risque coronarien est **possible** mais qu'il existe des doutes tenant aux produits utilisés, à leur voie d'administration, aux doses et aux durées de traitement, et enfin aux nombreux biais possibles dont celui de « bonne santé et de moindre risque » est le plus notable.
 . Il faudra attendre les études de la Women Health Initiative Study Groupe (WHI), un essai contrôlé enfin (qui ne concerne que la voie orale) ... et dont les premiers résultats ne paraissent pas trop favorables.

L'AHA en est venue à préciser : « *Le THS ne doit en aucune façon être prescrit dans le seul but de la prévention primaire cardio-vasculaire* » (3).

PHYTO-ESTROGENES ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Sur le plan épidémiologique, il existe une incidence moindre des maladies cardio-vasculaires en Asie mais il n'a pas été prouvé qu'une alimentation riche en phyto-estrogènes diminuait les maladies du cœur. D'autres facteurs peuvent jouer, ainsi **l'alimentation** des Asiatiques est aussi **pauvre en acide gras insaturés** ce qui est reconnu bénéfique.

Le rôle favorable peut, comme pour l'estradiol, reposer sur deux mécanismes, l'amélioration lipidique et une action artérielle dilatatrice.

■ SUR LES LIPIDES :

▶ *Chez l'animal (lapin, rat, singe) le soja est hypocholestérolémiant*

- L'étude de référence est celle d'Antony (4) chez les singes cynomolgus mâle et femelle soumis à un régime athérogène. Dans ce travail, un groupe de singes reçoit un régime à base de caséine, un groupe de la protéine de soja riche en isoflavones, et le troisième groupe un régime de protéine de soja où l'isoflavone a été éliminée. Il y a une baisse de 30 à 40 % des LDL/VLDL et une augmentation de 50 % d'HDL seulement dans le *groupe nourri à la protéine de soja intacte*.
- Dodge (5) utilisant de la génistéine chez des rates ovariectomisées montre à la 4^{ème} semaine une diminution significative du cholestérol.
- La génistéine bloque la sécrétion de VLDL chez le rat cirrhotique (Kaibori).

▶ *Dans l'espèce humaine*

- Les essais cliniques menés par Carroll (6) montrent l'effet hypocholestérolémiant du soja.
- **La méta-analyse d'Anderson (7)** est l'étude de référence. Elle montre dans 38 essais contrôlés, dans les deux sexes et chez l'enfant, que la prise chaque jour d'environ 47 g de protéine de soja (au moins 25 g de protéine de soja soit au moins 25 mg d'isoflavones) diminue de 9 % le cholestérol total, de 13 % le LDL cholestérol et de 10 % les triglycérides. Par contre l'augmentation du HDL n'est pas significative et les résultats sont d'autant meilleurs que les taux de cholestérol étaient élevés au départ.

Ajoutons enfin qu'il faut une *administration concomitante de peptide de soja et d'isoflavones pour améliorer le profil lipidique*. L'isoflavone purifiée seule ne diminue pas le cholestérol comme l'a montré Nestel (8) chez la femme ménopausée.

- Enfin, génistéine et daidzeine inhibent in vitro la synthèse du cholestérol dans les hépatocytes humains (Mace).

■ SUR LE CARDIO-VASCULAIRE :

▶ *Une action sur la paroi vasculaire*

Les isoflavones et la génistéine en particulier ont des propriétés anti-athéromateuses similaires à celles des estrogènes par une action directe sur la paroi vasculaire :

- . diminution de l'oxydation du LDL C
- . inhibition de l'angiogénèse, de la prolifération des cellules endothéliales
- . inhibition de l'agrégation plaquettaire
- . maintien d'une réactivité vasculaire
- . effet anti-oxydant et anti-radicaux libres
- . augmentation du taux de TGF beta 1 (bas dans l'athérosclérose).

▶ *Chez l'animal*

- L'étude d'Honoré (9) montre chez le singe soumis à un régime athérogène que l'adjonction de protéines de soja non dénaturées diminuait la taille des plaques d'athérome et rétablissait l'action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine. On observe ainsi que les coronaires se contractent quand l'animal a été traité par soja dénaturé en isoflavones (- 6 %) et se dilate (+ 7 %) quand il a été traité par soja riche en isoflavones.

- Clarkson (10) chez la guenon observe le même phénomène de diminution d'athérosclérose sur la carotide interne et l'artère iliaque primitive.

- Wagner (11) observe sous régime riche en isoflavones une diminution du contenu aortique en cholestérylesters.

▶ *Chez la femme*

L'effet sur la compliance artérielle a été bien étudié par Nestel chez 21 femmes ménopausées avec supplémentation journalière par 80 mg d'isoflavones pendant 5 à 10 semaines. *L'élasticité artérielle* a été mesurée au niveau de l'aorte par doppler et montre une augmentation significative de la compliance artérielle. Notons que dans cette étude, il n'y a pas d'effet sur la pression artérielle ni sur les lipides.

En conclusion, les phytoestrogènes ont d'abord été considérés comme des estrogènes faibles. Maintenant que l'on connaît mieux l'existence des deux types de récepteurs estrogéniques alpha et beta, cette opinion doit être corrigée. Ainsi la génistéine a une affinité pour RE beta, 6 fois supérieure à celle de RE alpha. **Les phytoestrogènes se comportent comme des Serms** naturels et ont des effets sélectifs selon les tissus.

A ce jour, l'effet hypocholestérolémiant des protéines de soja et à un moindre degré des isoflavones purifiées est démontré et les études font penser à un moindre risque cardio-vasculaire chez les consommatrices de soja et de phytoestrogènes mais il serait présomptueux d'affirmer que le moindre risque asiatique repose uniquement sur la quantité d'isoflavones ingérée. Bien *d'autres événements* doivent être pris en considération : alimentation, stress et spécificité génétique en particulier. Il faut aussi tenir compte de *l'extrême variabilité* de l'effet des phytoestrogènes due à une métabolisation différente d'un individu à un autre.

TIBOLONE ET EFFETS CARDIO-VASCULAIRES
--

La tibolone est un stéroïde d'action sélective selon l'équipement enzymatique du tissu sur lequel il agit. Cette molécule est originale car elle interagit tant avec les récepteurs aux estrogènes qu'avec ceux à la progestérone et aux androgènes. Commercialisé sous le nom de Livial® elle est largement utilisée dans le syndrome climatérique du fait d'effet similaire au THS avec quelques bénéfices complémentaires sur les seins, du fait d'une moindre mastodynie, et sur l'endomètre en raison de l'absence de saignements ; ce produit améliore également significativement la densité osseuse mais il n'y a pas à ce jour d'étude sur la diminution éventuelle du risque fracturaire .

Quel impact cardio-vasculaire ?

▶ *LES ETUDES CHEZ L'ANIMAL*

- Chez la brebis castrée, (12) le flux sanguin coronarien s'élève parallèlement à la dose de Tibolone passant de $+ 5 \% \pm 3 \%$ pour 1,25 mg à $9 \% \pm 2 \%$ pour 2,5 mg et $11 \% \pm 2 \%$ pour 5 mg de tibolone. Il y a aussi une augmentation du flux utérin dose dépendant.

Il semble que la réponse du flux coronarien à la tibolone soit médiée par des récepteurs estrogéniques et implique l'oxyde nitrique (NO).

- Chez la lapine, tibolone a des effets anti-athéromateux comparables à l'éthinyl estradiol et réduit l'accumulation aortique de cholestérol de 57 à 99 % pour des doses allant de 0,15 à 6 mg (13).

- Chez la guenon, Clarkson observe le même type de phénomène.

► DANS L'ESPECE HUMAINE

Le risque cardio-vasculaire résulte de l'interaction de plusieurs grandes composantes, inflammation, athérome, vasomotricité, tension artérielle et coagulation (in 14).

- Il n'existe **aucune donnée** sur l'influence de tibolone **sur l'inflammation** et la C réactive protéine.
- **L'athérogénèse** est un processus complexe où interviennent lipides circulants pour 30 % environ et la paroi artérielle pour 70 %. **Sur les lipides**, les paramètres mesurés sont surtout d'origine hépatique. Avec la tibolone, la résultante sera de type androgénique faible du fait de l'action sélective hépatique de ce type :

- Il en résulte une **diminution des triglycérides** plutôt intéressante et différente de l'augmentation observée sous THS.

- Cholestérol total et LDL sont peu modifiés, par contre il existe une **diminution du HDL cholestérol** ce qui, a priori, peut être considéré comme défavorable. Mais, si l'on sait bien la corrélation qui existe entre HDL C spontanément bas et plaque d'athérome / risque coronarien, il est beaucoup plus difficile de savoir quelle valeur a une constante pharmacologiquement modifiée.

- Cette donnée a été une des causes majeures de l'introduction tardive de ce produit en France. Il a fallu montrer que malgré cette diminution le **turn over cholestérol n'était pas modifié**. En particulier, l'efflux cellulaire du cholestérol est maintenu et donc la fonction d'épuration et le retour au foie du cholestérol. S'il y a bien diminution du taux d'HDL, la cinétique du cholestérol reste bonne (ce qui est sans doute plus important qu'un taux), l'efflux est augmenté, les molécules d'HDL sont fonctionnelles. Le récepteur SRB1 sensible aux androgènes fonctionne tout comme l'hépatique lipase. La captation hépatique est augmentée.

- **Sur la vasomotricité**, il y a peu de publication, on en retiendra :
 - une diminution des résistances artérielles un peu moindre qu'avec un anneau vaginal à l'estradiol (15).
 - une augmentation du flux capillaire en capillaroscopie de 20 à 30 % sur 6 à 12 mois, comparable à celle sous estrogènes oraux et transdermiques (16).
 - l'endothéline (très puissant vasoconstricteur naturel) est diminué sous tibolone dans les mêmes proportions que sous estrogène (17).

- **Sur le travail cardiaque :**

- tibolone améliore la fonction diastolique et les fractions d'éjection sont plus importantes que sous THS ce qui est peut être lié à l'effet androgénique faible (18).

- Il a été montré chez la femme ayant une insuffisance coronarienne avérée, une amélioration de l'épreuve d'effort, comme sous estrogène (19).

- **Sur la tension artérielle :**

Il n'y a pas de modification connue et chez une patiente traitée, il n'y a pas lieu d'augmenter la posologie de l'hypotenseur.

- **Sur la glycorégulation :**

Il n'y a pas d'altération significative chez la femme normale ménopausée et la tibolone n'altère pas la sécrétion d'insuline. On manque de données chez la femme diabétique.

- **Sur la coagulation enfin (in 14) :**

- L'équilibre de la coagulation n'est pas perturbée par la prise de tibolone et il y a une légère *augmentation de l'activité fibrinolytique* avec diminution du PAI- 1 et augmentation du plasminogène plutôt favorable d'autant que l'homocystéine est stable.

- Il n'y a à ce jour *aucun risque veineux répertorié*. Selon les méta-analyses de phase II et III, le risque relatif est à 0,44 (0,14 - 1,4) avec un risque absolu de 6 pour 1755 sous Livial® versus 6 pour 683 sous placebo.

- *Au niveau artériel*, le risque relatif de pathologie grave (infarctus, AVC) est dans la méta-analyse des études randomisées de phase II et III de 0,92 (0,36 - 2,37), il a été rapporté 8 cas pour 1755 année/femme sous Livial® et 4 pour 683 année/femme sous placebo.

Quelles conclusions ? :

A une époque où le THS est très attaqué sur ses bénéfices cardiovasculaires, il serait présomptueux d'encenser Livial® sur ce créneau même si les effets vaso-dilatateurs et anti-athéromateux chez l'animal sont intéressants.

Globalement, l'effet est un mélange d'action estrogénique au niveau vasculaire, teinté de faible androgénicité sur les paramètres circulants. La résultante en est une neutralité sur l'athérogénèse, une discrète augmentation de la fibrinolyse et l'absence d'augmentation des thromboses artérielles et veineuses.

Enfin, il n'y a pas d'augmentation de la morbidité cardio-vasculaire connue à ce jour sous tibolone.

SERM ET EFFETS CARDIO-VASCULAIRES
--

Les Serm, modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes sont des molécules ayant des effets estrogéniques variables selon les tissus cibles. Le Serm idéal devrait avoir une activité estrogénique pure sur les tissus cibles comme l'os, le cœur et le cerveau dotés surtout de RE beta tout en étant fortement antagoniste sur le sein et l'endomètre, riches en RE alpha.

Le Raloxifène (Evista®) est utilisé en traitement de l'ostéoporose et a par ailleurs un impact intéressant sur le risque de cancer du sein RE+ considérablement diminué.

Qu'en est-il des effets cardio-vasculaires de la molécule ?

L'originalité est que les effets sont **à la fois différents et proches des estrogènes sur le système vasculaire**. L'approche de ces effets peut se faire de différentes façons :

- **In vitro**, on retiendra :
 - une diminution de la migration des cellules musculaires lisses vasculaires (20)
 - une augmentation de la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) endothélial au niveau de l'aorte de rat de même ampleur qu'avec les estrogènes.
 - une inhibition de l'oxydation de particules de LDL supérieure à celle obtenue avec les estrogènes (21).

Ces éléments sont en faveur d'une action anti-athérogène.

- **Chez l'animal :**
 - un modèle est l'accumulation de cholestérol dans l'intima de l'aorte chez la *lapine castrée* soumise préalablement à un régime athérogène. Bjarnason (22) a montré une diminution significative par rapport au placebo (- 34 %) néanmoins deux fois moindre qu'avec les estrogènes (- 67 %) dans une première étude en 1997 mais à peu près identique chez 80 lapines dans le travail rapporté en 2001 (23) après un an de traitement (- 29 % versus - 38 %).
 - chez la *guenon ménopausée* chirurgicalement et recevant une diète athérogène, Clarkson (24) observe outre une diminution du LDL cholestérol, peu d'effet sur l'HDL et surtout une absence d'action sur les coronaires au contraire de l'effet des estrogènes : alors qu'avec l'estrogène conjugué équin il y a diminution de 70 % des plaques coronaires par rapport à placebo, le raloxifène, quel que soit la dose **n'a pas d'effet sur le diamètre des plaques**.

- **Chez la femme :**

- *On dispose surtout de l'étude des marqueurs du risque vasculaire.*

- ▶ **le taux de C réactive protéine**, dont l'élévation spontanée est considérée comme un facteur de risque indépendant d'accident cardio-vasculaire, est inchangé sous raloxifène (25, 26).

- ▶ **il diminue l'homocystéine plasmatique** comme l'a bien montré De Leo (27) chez 45 femmes âgées de 60 à 70 ans avec une diminution de 19,5 % \pm 3 % à 6 mois. C'est un indice d'action anti-athérogène.

- ▶ **les marqueurs lipidiques**, selon Walsh (27) qui en a fait l'analyse la plus précise montrent :

- . une diminution du LDL C de même importance (11 %) qu'avec le THS (13 %).
- . pas de variation du HDL mais une hausse du HDL² moindre qu'avec le THS
- . les triglycérides sont sans variation.
- . la Lp(a) et l'apo B (- 9 %) sont diminués et le rapport HDL / LDL augmenté.

Dans le travail de De Leo (28) chez 45 femmes de 60 à 70 ans, le LDL est diminué de 15 %, le cholestérol total de 8,5 % et l'HDL inchangé. Dans celui de Johnston (29), chez 1145 femmes versus placebo, la diminution du LDL à trois ans est de 7 à 12 % selon la dose de raloxifène utilisée.

Ces différents éléments paraissent globalement susceptibles de *diminuer le risque athérogène*.

- ▶ **En matière de coagulation**, selon la même étude de Walsch (27) :
 - . il y a diminution du fibrinogène alors qu'il ne varie pas sous ECE
 - . les fragments 1 + 2 de la prothrombine et le fibrinopeptide A sont inchangés comme sous estrogènes.
 - . PAI 1 est inchangé alors qu'il est diminué sous estrogènes.

■ L'étude doppler de l'artère utérine montre une diminution significative à 6 mois mais seulement avec 150 mg/j de raloxifène et pas avec 60 mg. C'est un indice d'action vasodilatatrice (30).

■ *Il n'y a pas d'étude épidémiologique*. Il faut attendre les résultats de l'étude RUTH (raloxifene use for the heart) initiée en 1998 chez 10 000 femmes à risque vasculaire et dont on devrait disposer, en prévention primaire et secondaire, en 2005.

On peut simplement dire selon Barrett Connor (31) qu'il n'y a pas eu d'augmentation des événements cardio-vasculaires en début de traitement.

En conclusion, raloxifène se comporte au niveau cardiovasculaire comme un agoniste estrogénique prioritaire. Il y a des arguments pour penser à un possible bénéfice cardiovasculaire artériel anti-athéromateux. On reste en attente de la grande étude RUTH.

CONCLUSIONS

A une période où le THS est attaqué sur le plan cardio-vasculaire, il est important d'étudier l'impact de ses alternatives, en plein essor. Globalement, on manque de grandes études mais on dispose d'indices favorables :

- . pour les *phytoestrogènes* dont l'effet hypocholestérolémiant est reconnu et qui a une action sur les parois vasculaires, l'ensemble étant variable selon que l'on utilise des protéines de soja et/ou les isoflavones purifiées.
- . pour la *tibolone*, dont l'action est neutre sur l'athérogénèse et qui semble diminuer les malchances de thrombose.
- . pour le *raloxifène* où il existe des indices d'actions anti-athéromateuses qui ne pourront toutefois être définitivement établies qu'à la publication de la grande étude épidémiologique RUTH ... vers 2005 .

BIBLIOGRAPHIE

1. HULLEY S., GRADY D., BUSH T. et al.

- Randomized trial of oestrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post menopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group
JAMA 1998, 28, 605-13
2. HERRINGTON D., REBOUSSIN D., BROSNIHAN K.
Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis
N. England J. Med. 2000, 34, 522-9
 3. MOSCA L.
Circulation 2001, 104, 499-503
 4. ANTHONY M.S., CLARKSON T.B., HUGUES C.L.
Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without effecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys
J. Nutr. 1996, 126, 43-50
 5. DODGE J.A., GLASEBROOK A.L., MAGEE D.E.
Environmental estrogens : effects on cholesterol lowering and bone in the ovariectomised rat
J. Steroid Biochim. Mol. Bioch. 1996, 59, 155-61
 6. CAROLL KK
Review of clinical studies on cholesterol lowering response to soy protein
J. Am. Diet. Assoc. 1991, 91, 820-27
 7. ANDERSON J.W., JOHNSTONE BM, COOK-NEWEIL M.E.
Meta analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids
N.E.J.M. 1995, 333, 276-82
 8. NESTEL P.J., POMEROY S., KOMESAROFF et al.
Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women
JCEM 1999, 84, 3, 895-8
 9. HONORE E.K., WILLIAMS J., ANTHONY M.S., CLARKSON T.B.
Soy isoflavones entrance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques
Fert. Steril. 1997, 67, 1, 148
 10. CLARKSON T.B., ANTHONY M.S.
Effect of hormone replacement therapy on internal carotid artery atherosclerosis of post menopausal monkeys
Circulation 1998, 97, 830
 11. WAGNER J.D., CEFALU W.T., ANTHONY M.S. et al.

- Dietry soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl-ester content in ovariectomised cynomolgus monkeys.
Metabolism 1997, 46, 6, 698-705
12. ZOMA W., BAKER R.S., LANG U. et al
Hémodynamic response to tibolone in reproductive and non reproductive tissues in the sheep
Am. J. Obstet. 2001, 184, 544-551
 13. ZANDBERG P., PETERS JLM, DEMACKER PM et al.
Comparison of the anti-atherosclerotic effect of tibolone with that of oestradiol and ethinyl estradiol in cholestérol – fed ovariectomized rabbits
Menopause, 2001, 8, 79-80
 14. JAMIN C.
Le concept de stéroïde à action sélective
Gynecol. Obstet. Fertil. 2000, 28, 931-39
 15. BOTSIS D., KASSANOS D., KALOGIROU D. et al.
A comparative study of an estradiol-releasing vaginal ring versus tibolone in post menopausal woemn : a transvaginal color doppler study
Maturitas, 1995, 22, 77-83
 16. HAENGGI W., LINDER H.R., BIRKAEUSER H. et al
Microscopic findings of the nail-fold capillaries dependence on menopausal status and Hormone replacement therapy
Maturitas 1995, 22, 37-46
 17. HAENGGI W. et al
Decrease of serum endothelin levels with post menopausal hormone replacement therapy of tibolone
Gynecol. Endocrinol. 1999, 13, 202-5
 18. TASKIN O., BUHUR A., BURAK F. et al
Comparison of the effects of tibolone and hormone replacement therapy on echocardiographic basic fonctions in post menopausal women : a randomized placebo controlled study
Am. Reprod. Med. 1997, Abst.020, S11
 19. LLOYD GWL, PATEL N.R., Mc GUIG E.A. et al
Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischaemia in women with angina
Int. J. Clin. Practice 1998, 52, 155-157
 20. WIERNICKI T., GLASEBROOK A., PHILLIPS DL et al

- Estrogen and a novel tissue selective estrogen receptor modulator raloxifène directly modulate vascular smooth muscle cell functions
Circulation 1996, 94 S ; 278
21. ZUCKERMAN S.H., BRYAN-POOLE N.
Inhibition of LDL oxidation and myeloperoxidase-dependant tyrosyl radical formation by the selective estrogen receptor modulator LH 139481 HCl
Atherosclerosis 1996, 126, 65-75
 22. BJARNASON N.H., HAARBO J., BYRJALSEN I. et al
Raloxifene inhibits aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbits
Circulation 1997, 96, 1964-1969
 23. BJARNASON N.H., HAARBO J., BYRJALSEN I. et al
Raloxifene and estrogen reduces progression of advanced atherosclerosis
A study in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits
Atherosclérosis, 2001, 154, 97-102
 24. CLARKSON T.B., ANTHONY M.S., JEROME CP
Lack of effect of raloxifène on coronary artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys
J.C. E.M. 1998, 83, 721-726
 25. WALSH B.W., PAUL S., WILD RA et al
The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C reactive protein and homocysteine in healthy post menopausal women : a randomized controlled trial
J.C.E.M. 2000, 85, 214-218
 26. VALK DE ROO G.W., COEN DA, STEHOUWER D.C., MEIJER P. et al
Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy post menopausal women – a 2 year placebo controlled study
Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999, 19, 2993-3000
 27. WALSH BW., KULLER LH, WILD RA et al
Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy post menopausal women
JAMA, 1998, 279, 1445-1451
 28. DE LEO V., LA MARCA A., MORGANTE G. et al
Randomized control study of the effects of raloxifene on serum lipids and homocysteine in older women
Am. J. Obstet. Gynecol 2001, 184, 350-353
 29. JOHNSTON C.C., BJARNASON N.H., COHEN F.J. et al
Long terme effects of raloxifene and bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early post menopausal women

Arch. Intern. Med. 2001, 160, 3444-3450

30. POST M.S. et al
Am. J. Obstet. Gynecol. 2001, 185, 557-562
31. BARRETT CONNOR E., Raloxifene on serum lipids and clinical cardiovascular events in osteoporotic post menopausal women
J.A.C.C. 2001, 38, 608-9