

RALOKSİFEN VE KALSİYUMUN POSTMENOPAZAL KADINLARDA LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

Kadriye SAPMAZ*, Ayhan COŞKUN*, Alanur Menekşe GÜVEN***, Hakan KIRAN****,
Melih Atahan GÜVEN*****, Gürkan KIRAN**

* Kurtalan Devlet Hastanesi, Siirt

** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş

*** Özel Müjde Hastanesi, Malatya

**** Prof. Dr. Turan Çetin Tüp Bebek Merkezi, Adana

***** Anatolia Tüp Bebek Merkezi, Perinatoloji Bölümü, Ankara

ÖZET

Amaç: Postmenopozal dönemde osteoporozun tedavisinde kullanılan raloksifen ve kalsiyumun lipid profili üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Ocak- Eylül 2005 arasında polikliniğimize başvuran 61 postmenopozal kadın çalışmaya alındı. Üç ay süreyle 30 kadına 60 mg/gün raloksifen (grup 1), 31 kadına da 500 mg/gün iyonize kalsiyum (grup 2) verildi. Kadınların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid (TG) ve lipoprotein a düzeyleri ölçüldü. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 9 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Tedavi öncesinde iki grup arasında yaş, menopoz süresi, vücut kitle indeksi ve lipid profili açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Raloksifen üç aylık tedavi sonunda lipid profili üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadı. Kalsiyum verilen grupta ise üç aylık tedaviden sonra serum LDL ve total kolesterol seviyelerinde azalma ve TG seviyelerinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Osteoporoz profilaksi ve tedavisinde antirezorbtif tedavilere ek olarak verilen kalsiyumun lipid profili üzerinde yaptığı olumlu değişiklikler, menopozdaki bir kadının kardiyovasküler hastalıktan korunmasında etkili olabilir. Kalsiyumun bu etkisini ortaya koymak için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2007; Cilt: 4 Sayı: 4 Sayfa: 267- 71

Anahtar kelimeler: kalsiyum, lipid profili, postmenopozal osteoporoz, raloksifen

SUMMARY

The Effects of Raloxifene and Calcium on Lipid Profile in Postmenopausal Women

Objective: The aim of the study was to compare the effects of raloxifene and calcium which were used for osteoporosis treatment in postmenopausal women on lipid profile.

Materials and Methods: Sixty- one postmenopausal women who referred to our outpatient clinic were included into the study, between January and September 2005. Raloxifene and elementary calcium were given to the women of group 1 ($n = 30$) and group 2 ($n = 31$) for three months at the dose of 60 mg/ day and 500 mg/day, respectively. Total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride and lipoprotein a levels were measured at the beginning and at the 3rd month of the treatment. The results were statistically analysed using SPSS 9.0 programme.

Results: Age, menopause duration, BMI, lipid profiles did not show any significant difference between two groups at the study entry ($p > 0.05$). Raloxifene did not make any significant change on lipid profiles after three months. A statistically significant decrease in total cholesterol

Yazışma adresi: Ayhan Coşkun. Yörük Selim mah. Hastane cad. no. 32, 46050, Kahramanmaraş
Tel.: (00344) 221 23 37-450
e-posta: acoskun@edu.tr

Alındığı tarih: 30.05.2007, revizyon sonrası alınma: 08.08.2007, kabul tarihi: 21.09.2007

and LDL cholesterol levels and an increase in triglyceride levels in calcium group were detected at the end of the study ($p < 0.05$).
Conclusion: Positive effects on lipid profile of calcium which is usually preferred as adjuvant therapy in osteoporosis prophylaxis and treatment, may be effective in prevention for cardiovascular diseases in postmenopausal women. Large trials are needed to clarify to these effect of calcium.

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, 2007; Vol: 4 Issue: 4 Pages: 267- 71

Key words: calcium, lipid profile, postmenopausal osteoporosis, raloxifene

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar postmenopozal kadınlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu kadınlarda koroner kalp hastalığı riski kötü lipid profili ile ilişkilidir. Postmenopozal dönem, lipid profilinin olumsuz yönde etkilendiği bir dönemdir. Serum total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri artarken, HDL kolesterol düzeyleri azalır⁽¹⁾. Özellikle LDL kolesterol artışıyla bu risk artar.

Selektif östrojen reseptör modülatörlerinden olan raloksifen iskelet sisteminde östrojenik etkiyle kemik mineral yoğunluğunu artırır⁽²⁾. Primer olarak osteoporoz tedavisinde kullanılmakla beraber, LDL düzeylerini azaltarak lipid profili üzerinde gösterdiği olumlu etkiler⁽³⁻⁵⁾, nedeniyle ilgi odağı olmuştur.

SERM' ler farklı dokulardaki östrojen reseptörlerinin agonistik/ antagonistik profilini düzenleyebilen bir grup bileşikten oluşmaktadır. Raloksifenin total ve LDL kolesterol seviyelerini azalttığı yönünde çok sayıda çalışma mevcuttur⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Kalsiyum postmenopozal dönemde gereksinimi artan bir mineraldir. Barsakta yağ ve safra asitlerini bağlayarak veya lipolizi artırarak lipid profilini olumlu yönde etkilediğini savunan yayınlar olmakla beraber⁽¹¹⁾, kalsiyumun lipid profilini etkilemediği yönünde yayınlar da mevcuttur⁽¹²⁻¹⁴⁾. Postmenopozal osteoporoz profilaksi ve tedavisinde antirezorptif ajanlarla birlikte kalsiyum tedaviye eklenmektedir. Ayrıca kalsiyumun postmenopozal dönemde kemik kaybını azalttığı yönünde kanıtlar vardır⁽¹⁵⁾. Raloksifen tedavisi sırasında da genellikle beraberinde kalsiyum verilmektedir. Biz postmenopozal kadınlara bu ilaçları ayrı ayrı vererek lipid profili üzerine etkilerini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Ocak 2005 ile Eylül 2005 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği' ne başvuran menopozdaki kadınlardan çalışma grupları oluşturuldu. Çalışma için fakülte etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya katılan her kadından sözlü onam alındı. Olgular en az 1 yıl adet görmeyen, FSH ≥ 40 mIU/mL ve BMD' de T skoru $\leq -1,5$ olan kadınlardan oluşmaktaydı. Son 3 ay içinde hormon replasman tedavisi alanlar, ailesel hiperlipidemi ve venöz tromboemboli hikayesi olanlar, koroner kalp hastalığı ve karaciğer hastalığı bulunanlar, lipid profilini etkileyecek ilaç alanlar çalışmaya alınmadı. Bütün kadınların boy ve kiloları kaydedilerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. Kadınların yaşı ve menopoz süreleri kaydedildi. Anamnez ve fizik muayeneyi takiben jinekolojik muayeneleri ve ultrasonografileri yapıldı. Tüm kadınların tedavi başlangıcındaki lomber vertebral kemik mineral dansitometreleri (BMD) kaydedildi. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri Dual Energy X-ray Absorbsiyometre (DEXA) yöntemi ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü' nde yapıldı.

Çalışmaya alınan kadınlar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 30 kadına 60 mg/gün raloksifen HCl (Evista tb, Lilly, İngiltere), ikinci gruptaki 31 kadına günde 500 mg iyonize kalsiyuma eşdeğer 2940 mg kalsiyum laktat glukonat + 300 mg kalsiyum karbonat (Calcium Sandoz fort eff. tb, Novartis, Türkiye) üçer ay süreyle verildi. Her iki gruptaki kadınlara lipid profillerini etkileyecek başka herhangi bir preparat verilmedi ve klinik gözlem süresince kadınların diyetleri değiştirilmedi.

Tüm kadınların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında periferik venöz kanda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve Lp (a) düzeyleri

ölçüldü. Kandaki bu ölçümler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS paket programının 9.0 versiyonu kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Paired- Samples T test uygulandı ve p değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya başlangıçta 65 postmenopozal kadın alındı. Raloksifen verilen 1. grupta 32 kadın, kalsiyum verilen 2. grupta 33 kadın yer aldı. Birinci gruptan biri takiplere gelmediğinden, diğeri de hipertansiyon nedeniyle olmak üzere 2 kadın çalışmadan çıkarıldı. İkinci gruptan ise 2 kadın takiplere gelmediğinden çalışmadan çıkarıldı. Bu nedenle çalışma; 1. grupta 30 ve 2. grupta 31 olmak üzere toplam 61 kadın üzerinden yapıldı. Yaş, menopoz süresi ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo I). Tedavi sonrasında raloksifen grubunda total kolesterol, LDL ve TG düzeylerinde minimal azalma; HDL ve Lp (a) düzeylerinde minimal artış tespit edildi. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo II).

Tablo I: Çalışmada yer alan kadınların demografik özellikleri.

	Raloksifen	Kalsiyum	P
Yaş (yıl)	57.1 ± 5.8	55.1 ± 5.4	0.15
Menopoz süresi (yıl)	9.5 ± 6.6	7.4 ± 5.5	0.18
VKİ (kg/m ²)	29.5 ± 5.0	31.7 ± 5.1	0.09
Vertebral BMD T Skoru	- 2.3 ± 0.6	- 2.1 ± 0.5	0.11

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo II: Raloksifenin lipid düzeylerine etkisi.

Değişken	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Total Kolesterol	203.5 ± 36.1	193.6 ± 38.4	0.10
Trigliserid	123.2 ± 72.4	116.5 ± 50.9	0.45
LDL	129.4 ± 33.5	121.6 ± 36.3	0.14
HDL	49.3 ± 8.7	50.4 ± 17.0	0.70
Lipoprotein a	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.09

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kalsiyum verilen grupta total kolesterol ve LDL seviyelerinde azalma (sırasıyla $p = 0.028$ ve $p = 0.001$) ve TG seviyelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.034$). HDL kolesterol ve Lp (a)

düzeylerindeki değişiklikler anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo III).

Tablo III: Kalsiyumun lipid düzeylerine etkisi.

Değişken	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Total Kolesterol	217.1 ± 31.0	202.7 ± 37.7	0.028
Trigliserid	137.8 ± 61.3	165.0 ± 108.4	0.034
LDL	140.8 ± 27.9	122.9 ± 28.0	0.001
HDL	47.6 ± 8.9	46.7 ± 11.1	0.42
Lipoprotein a	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.13

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Raloksifen grubunda vazomotor semptomlar, kalsiyum grubuna oranla belirgin derecede sıklığı (% 16.6' ya karşın % 6.4). Bu fark raloksifenin yan etkisi olarak değerlendirildi. Raloksifen kullanan grupta vazomotor yakınmalar nedeniyle tedaviyi bırakan kadın olmadı. Her iki grupta da vazomotor yakınmalar dışında başka bir yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Lipid profili postmenopozal dönemde kardiyovasküler hastalıkları etkileyen önemli faktörlerden biridir. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan preparatlardan biri raloksifendir. Literatürde raloksifenin olduğu gibi (6-10), kalsiyumun da lipid profili üzerine etkisini araştıran çeşitli çalışmalar⁽¹²⁻¹⁴⁾ bulunmaktadır. Postmenopozal osteoporoz tedavisi üzerine yapılan çalışmalarda, kalsiyum genellikle tedavi kombinasyonları şeklinde kullanılmıştır. Engin- Üstün ve ark. tarafından yapılan çalışmada kalsiyum, intranazal östradiol ve raloksifenin verildiği 3 farklı grupta, preparatların lipid profili üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmacılar intranazal östradiol grubunda anlamlı düzeyde olmak üzere trigliserid düzeylerinde azalma, HDL kolesterol seviyelerinde artış saptarken, plasebo ve raloksifen verilen gruplarda herhangi bir değişiklik bulmadılar (16).

Kalsiyum çalışma grubundaki osteoporoz tanısı almış hastaların antirezorbif tedavileri kendi onaylarıyla çalışma süresince ertelendi. Bu hastalara zarar vermemek için çalışma süresini üç ayla sınırlandırdık. Çalışmamızda raloksifenin 3 ay sonunda lipid profili üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik oluşturmadığını saptadık. Dias ve ark. 4 ay süreyle verilen konjuge östrojen ile raloksifenin lipid profili, koagülasyon ve fibrinolitik parametreleri üzerine

etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, raloksifenin LDL kolesterol seviyelerini anlamlı düzeyde değiştirmedini saptadılar⁽¹⁷⁾.

Literatürde kalsiyumun serum lipid profili üzerine etkisini araştıran çeşitli yayınlar mevcuttur^(12, 13,18). Bunların büyük kısmında genel sonuç kalsiyumun total kolesterol ve LDL kolesterolü azalttığı yönündedir. Bizim sonuçlarımız da bu bilgilerle uyumludur. Kalsiyumun TG düzeyine etkisi konusunda literatürde fikir birliği yoktur. Kalsiyumun TG düzeyini azalttığını⁽¹⁹⁾ veya değiştirmedini⁽¹³⁾ gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda kalsiyumun TG düzeyini anlamlı bir şekilde arttırdığını saptadık.

Zemel ve ark. kalsiyumun parathormon ve özellikle 1, 25-dihidroksi vitamin D' yi baskıladığını, adipoz dokuda lipolizi artırarak lipid profilini olumlu etkilediğini ve LDL düzeyini düşürdüğünü belirtmişlerdir⁽²⁰⁾. Normalde lipolize bağlı olarak LDL ile birlikte TG seviyelerinde de azalma beklenir. Çalışmamızda kalsiyumun TG seviyelerini anlamlı düzeyde arttırdığını tespit ettik. Lipoprotein a düzeyleri raloksifen ve kalsiyum gruplarının her ikisinde tedavi sonucunda tedavi öncesine göre minimal düzeyde arttı. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p = 0.09 ve p = 0.13). Kalsiyumun lipoprotein a düzeyleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Raloksifenin lipoprotein seviyelerini anlamlı düzeyde azalttığını gösteren çalışmalar^(6,21) olduğu gibi, değiştirmedini ortaya koyan çalışmalar da⁽²²⁾ vardır. Çalışmamızda raloksifenin lipid parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı yönündeki sonuçlar, çalışma süremizin kısa olmasıyla ilişkili olabilir. Kalsiyumun lipid profili üzerindeki olumlu etkilerinin ise, özellikle kardiyovasküler hastalıklardan korunmayla ilgili klinik sonuçlarını ortaya koyabilmek için geniş katılımlı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Murano T, Izumi S, Kika G, Haque SF, Okuwaki S, Mori A, Suzuki T, Matsubayashi H, Ikeda M, Goya K, Makino T. Impact of menopause on lipid and bone metabolism and effect of hormone replacement therapy. Tokai J Exp Clin Med. 2003; 28(3): 109- 19.
2. Balfour JA, Goa KL. Raloxifene. Drugs Aging. 1998; 12(4):

- 335- 41.
3. Francucci CM, Romagni P, Boscaro M. Raloxifene: bone and cardiovascular effects. J Endocrinol Invest. 2005; 28(10 Suppl): 85- 9.
4. Cranney A, Adachi JD. Benefit-risk assessment of raloxifene in postmenopausal osteoporosis. Drug Saf. 2005; 28(8): 721- 30.
5. Regitz-Zagrosek V, Wintermantel TM, Schubert C. Estrogens and SERMs in coronary heart disease. Curr Opin Pharmacol. 2007; 7(2): 130- 9.
6. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, Shah AS, Anderson PW. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. JAMA 1998; 279(18): 1445- 51.
7. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med. 1997; 337(23): 1641- 7.
8. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene LY139481- HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. J Bone Miner Res 1996; 11(6): 835- 42.
9. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Lanzetta D, Setacci C, Petraglia F. Randomized control study of the effects of raloxifene on serum lipids and homocysteine in older women. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(3): 350- 3.
10. Sbarouni E, Flevari P, Kroupis C, Kyriakides ZS, Koniavitou K, Kremastinos DT. The effects of raloxifene and simvastatin on plasma lipids and endothelium. Cardiovasc Drugs Ther. 2003; 17(4): 319- 23.
11. Reid IR. Effects of calcium supplementation on circulating lipids: potential pharmacoeconomic implications. Drugs Aging. 2004; 21(1): 7- 17
12. Govers MJ, Van der Meet R. Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids, and bile acids. Gut 1993; 34(3): 365- 70.
13. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, Orr-Walker B, Wu F, Evans MC, Gamble GD. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. Am J Med 2002; 112(5): 343- 7.
14. Bostick RM, Fosdick L, Grandits GA, Grambsch P, Gross M, Louis TA. Effect of calcium supplementation on serum cholesterol and blood pressure. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Arch Fam Med 2000; 9(1): 31- 8.

15. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002; 23(4): 552- 9.
16. Engin-Ustun Y, Ustun Y, Meydanli MM, Kafkasli A. Effects of intranasal 17beta-estradiol and raloxifene on lipid profile and fibrinogen in hypercholesterolemic postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22(12): 676- 9.
17. Dias AR Jr, Melo RN, Gebrara OC, D'Amico EA, Nussbacher A, Halbe HW, Pinotti JA. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 81: 63-70.
18. Jacqmain M, Doucet E, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(6): 1448-52.
19. Vaskonen T, Mervaala E, Sumuvuori V, Seppanen-Laakso T, Karppanen H. Effects of calcium and plant sterols on serum lipids in obese Zucker rats on a low-fat diet. 2002; 87(3): 239- 45.
20. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14(9): 1132-8.
21. Mijatovic V, van der Mooren MJ, Kenemans P, de Valk-de Roo GW, Netelenbos C. Raloxifene lowers serum lipoprotein (A) in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with conjugated equine estrogens. *Menopause.* 1999; 6(2): 134- 7.
22. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Panoulis CP, Papadias CA, Kouskouni EE, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 18(5): 244- 57.