

Επίδραση της ραλοξιφαίνης στην οστική πυκνότητα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Ελένη Μαυρουδή¹, Μελαχρινή Μαυρουδή², Δημήτριος Βαβίλης³, Δημήτριος Γουλής³, Ειρήνη Καζαντζίδου⁴, Ηλίας Μπασαγιάννης⁵, Ιωάννης Ν. Μπόντης³

¹ Μ.Ε.Θ. Α.Ν.Θ. Θεαγένειο,

² Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Θ. Αγ. Δημήτριος,

³ Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.,

⁴ Ακτινολογικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο,

⁵ Β.Π.Π. Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία: Ε. Μαυρουδή, Λασκαράτου 12, 54646 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310426010

E-mail: elenama_2004@yahoo.com

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της ραλοξιφαίνης στην οστική πυκνότητα σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. Χορηγήθηκε ραλοξιφαίνη 60 mg ημερησίως για 12 μήνες σε 12 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 14 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και το BMI. Ο έλεγχος της οστικής πυκνότητας έγινε με τη μέθοδο DEXA (ΟΜΣΣ, μηριαίο-τρίγ. Ward) στην αρχή της μελέτης και μετά από 12 μήνες. Οι δοκιμασίες Wilcoxon Signed Ranks και Friedman χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό διαφορών στους μέσους όρους στα άτομα της ίδιας ομάδας. Οι δοκιμασίες Mann-Whitney U και Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις των δύο διαφορετικών ομάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ως προς την ΟΜΣΣ οι τιμές των T-score και Z-score στην ομάδα της ραλοξιφαίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερες κατά την έναρξη της μελέτης από εκείνες της ομάδας ελέγχου. Στο τέλος της 12μηνιαίας αγωγής οι τιμές του T-score παρουσίασαν άνοδο σε σύγκριση με εκείνες της ομάδας ελέγχου. Ως προς το μηριαίο οστό, οι τιμές τόσο του T-score όσο και του Z-score ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της ραλοξιφαίνης. Η 12μηνιαία αγωγή με ραλοξιφαίνη οδήγησε σε άνοδο της οστικής πυκνότητας χωρίς να υπάρξει σημαντική διαφορά.

Η αξιολόγηση των παραπάνω αποτελεσμάτων δείχνει ότι η χορήγηση της standard δόσης ραλοξιφαίνης, έστω και για διάστημα ενός έτους, φαίνεται να αυξάνει την οστική πυκνότητα στην εμμηνοπαυση.

Λέξεις κλειδιά: ραλοξιφαίνη, εμμηνοπαυση, οστική πυκνότητα, οστεοπόρωση

Εισαγωγή

Η ραλοξιφαίνη αποτελεί δεύτερης γενεάς εκλεκτικό τροποποιητή των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs) (Riggs and Hartmann, 2003). Σε αντίθεση με τα οιστρογόνα, που είναι μόνον αγωνιστές, και τα αντιοιστρογόνα, που είναι μόνον ανταγωνιστές, οι SERMs έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την αναμενόμενη δράση των υποδοχέων με τους οποίους συνδέονται και να ασκούν εκλεκτική αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση στους διάφορους ιστούς- στόχους των οιστρογόνων (Riggs and Hartmann, 2003). Στον οστίτη ιστό και στα λιπίδια του αίματος οι SERMs ασκούν αγωνιστική δράση στους υποδοχείς ενώ στο ενδομήτριο και στο μαστό ανταγωνιστική δράση (Delmas et al., 1997).

Μια από τις απώτερες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης είναι η οστεοπόρωση. Με την πτώση της ωοθηκικής λειτουργίας η απώλεια οστίτη ιστού επιταχύνεται με αποτέλεσμα κατάγματα, κυρίως των σπονδυλικών σωμάτων. Η κλασική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT) είναι γνωστό ότι δρα προστατευτικά αλλά και θεραπευτικά στην οστεοπόρωση που εμφανίζεται στη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία. Η δυσμενής όμως επίδραση των οιστρογόνων στο μαστό και στο ενδομήτριο καθιστά ορισμένες φορές επισφαλή τη χορήγηση HRT.

Η ραλοξιφαίνη όπως φαίνεται από κλινικές μελέτες, ελαττώνει την απώλεια οστίτη ιστού σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Johnston et al., 2000), σε γυναίκες με οστεοπενία (Maunier et al., 1999) και σε γυναίκες με οστεοπόρωση (Ettinger et al., 1999) χωρίς να έχει τις δυσμενείς επιπτώσεις των οιστρογόνων στο ενδομήτριο και στο μαστό. Έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες φαρμακευτικές δόσεις και για διάφορα χρονικά διαστήματα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση της standard δόσης των 60 mg ραλοξιφαίνης, χορηγούμενης για 12 μήνες στην οστική πυκνότητα υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Υλικό και Μέθοδοι

Στη μελέτη πήραν μέρος 26 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε 12 από αυτές (ομάδα I), χορηγήθηκε ραλοξιφαίνη 60 mg ημερησίως για 12 μήνες. Οι υπόλοιπες 14 απετέλεσαν την ομάδα μαρτύρων (ομάδα II). Δεν έγινε τυχαιοποίηση των ασθενών λόγω του μικρού αριθμού και για αυτόν το λόγο οι γυναίκες επελέγησαν έτσι ώστε να μην υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος

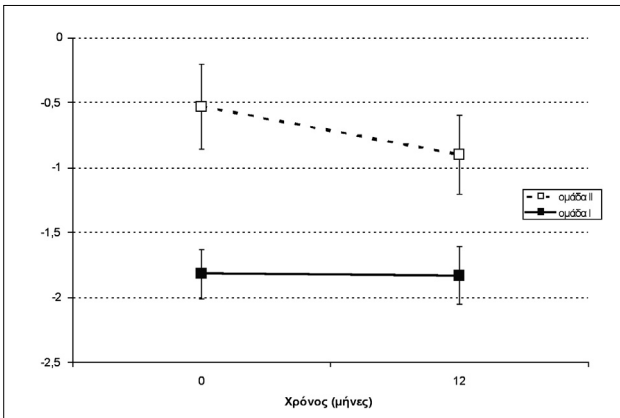
(BMI), τις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική άσκηση και τη χρήση καπνού. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν αμηνόρροια ενός έτους τουλάχιστον, απουσία ορμονοεξααρτώμενου καρκίνου, φλεβοθρόμβωσης, απουσία νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, σακχαρώδους διαβήτη και κολπικής αιμόρροιας μη διευκρινισθείσης αιτιολογικά. Κατά τη διάρκεια της μελέτης οι γυναίκες δεν ελάμβαναν κανένα άλλο φάρμακο ή συμπληρώματα διατροφής. Στην αρχή (χρόνος 0), γινόταν λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης και γυναικολογικής, λήψη pap-test και μαστογραφία. Οι γυναίκες ενημερώνονταν για το σκοπό της μελέτης και λαμβανόταν συγκατάθεση.

Σε όλες τις γυναίκες γινόταν μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο χρόνο 0 και στο τέλος του 12ου μήνα. Η οστική πυκνότητα μετρήθηκε με τη μέθοδο DEXA. Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται ακτίνες X διπλής δέσμης (Dual Energy X - Ray Absorptiometry). Η χρησιμοποιούμενη ακτινοβολία είναι ελάχιστη ενώ τα στοιχεία που δίνει η μέθοδος είναι ιδιαίτερα ακριβή. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας γινόταν στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στο τρίγωνο Ward's του μηριαίου. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων εκφράστηκαν ως T-score, δηλαδή σταθερά απόκλιση της οστικής πυκνότητας από τη μέση τιμή υγιών ατόμων και ως Z-score, δηλαδή σταθερά απόκλιση της οστικής πυκνότητας από την μέση τιμή ατόμων της ίδιας ηλικίας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η απόλυτη τιμή της οστικής πυκνότητας (BMD) θεωρείται φυσιολογική όταν οι τιμές του T-score είναι μεταξύ +2.5 και -1 SD. Όταν οι τιμές κυμαίνονται από -1 έως -2.5 SD, θεωρείται ότι υπάρχει οστεοπενία, ενώ όταν είναι περισσότερο από -2.5 SD θεωρείται ότι υπάρχει οστεοπόρωση.

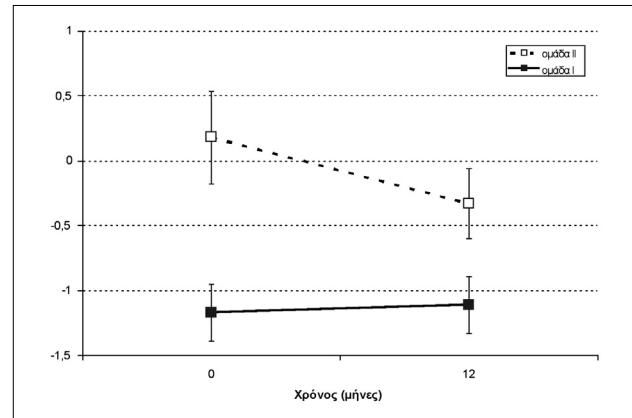
Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το λογισμικό SPSS 11. Για τον εντοπισμό των διαφορών στα άτομα της ίδιας ομάδας χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Wilcoxon Signed Ranks και Friedman, ενώ οι δοκιμασίες Mann Whitney U και Kruskal-Wallis για τον εντοπισμό διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων.

Αποτελέσματα

Στο Σχήμα 1 φαίνονται οι μεταβολές του T-score της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στις δύο ομάδες που μελετήθηκαν. Όπως φαίνεται στο σχήμα, η οστική πυκνότητα δεν παρουσίασε ιδιαίτερη μεταβολή στην ομάδα των γυναικών που πή-



Σχήμα 1: Γραφική παράσταση των μεταβολών των T-score της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 2: Γραφική παράσταση των μεταβολών του Z-score της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στην ομάδα I και στην ομάδα II.

ραν ραλοξιφαίνη. Στην ομάδα των μαρτύρων η οστική πυκνότητα στο τέλος του 12ου μήνα ήταν ελαττωμένη, αν και η ελάττωση στατιστικά δεν ήταν σημαντική. Σημειώνεται ότι η οστική πυκνότητα των γυναικών της ομάδας της ραλοξιφαίνης ήταν εξαιρετικά χαμηλότερη από εκείνη της ομάδας των μαρτύρων.

Στο Σχήμα 2 φαίνονται οι μεταβολές του Z-score της σπονδυλικής στήλης στις δύο ομάδες. Η οστική πυκνότητα στην ομάδα της ραλοξιφαίνης παρουσίασε μία σχετική άνοδο, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το αντίθετο συνέβη στην ομάδα των μαρτύρων.

Στο Σχήμα 3 φαίνονται οι μεταβολές του T-score του τριγώνου του Ward's του μηριαίου στις δύο ομάδες. Και εδώ η οστική πυκνότητα στην ομάδα της ραλοξιφαίνης παρουσίασε άνοδο κατά το 12ο μήνα, χωρίς όμως αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Το αντίθετο συνέβη με την οστική πυκνότητα της ομάδας των μαρτύρων.

Στο Σχήμα 4 φαίνονται οι μεταβολές του Z-score στο τρίγωνο του Ward's του μηριαίου στις δύο ομάδες. Και εδώ παρατηρήθηκαν παρόμοιες μεταβολές όπως εκείνες του T-score.

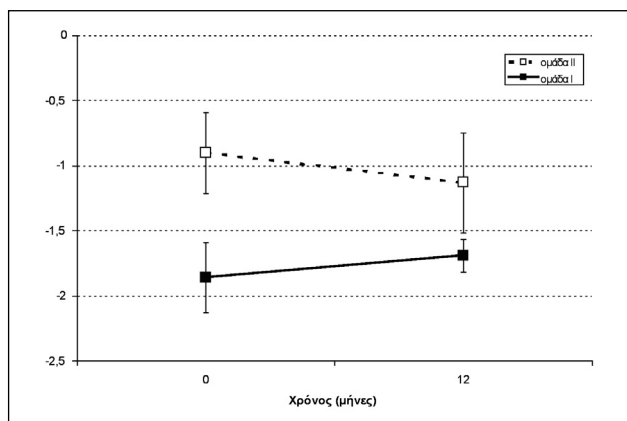
Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία χορηγήθηκε η standard δόση της ραλοξιφαίνης (60 mg ημερησίως) και για ένα μικρό χρονικό διάστημα (12 μήνες). Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, συνεπώς, έγινε υπό την οπτική γωνία των δύο παραπάνω περιορισμών, διότι, κατά λογική συνέπεια, αύξηση της δόσης και μακρά διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου αυξάνουν τα ευεργε-

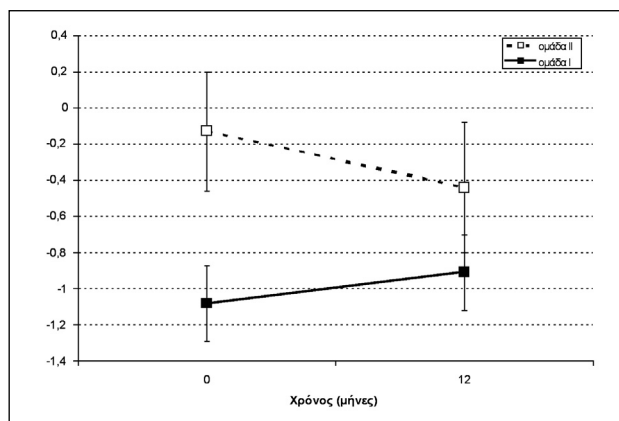
τικά αποτελέσματα όσον αφορά στην οστεοπόρωση. Ένα άλλο στοιχείο το οποίο πρέπει να τονισθεί, και το οποίο προαναφέρθηκε, είναι ότι, δεδομένου του μικρού αριθμού των γυναικών που πήραν μέρος στη μελέτη, και αυτό φυσικά αποτελεί το ασθενές σημείο της εργασίας, οι γυναίκες επελέγησαν με βάση ορισμένα κριτήρια (ηλικία, BMI, διατροφικές συνήθειες, σωματική άσκηση κ.λπ.), ώστε να μην υπάρχουν διαφορές στις δύο ομάδες όσον αφορά σε παράγοντες που παίζουν ρόλο στην εμφάνιση οστεοπόρωσης. Ακόμη, αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες που πήραν ραλοξιφαίνη είχαν σημαντικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα από εκείνες της ομάδας των μαρτύρων. Τέλος, η οστική πυκνότητα αξιολογήθηκε τόσο στα σώματα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης όσο και στο τρίγωνο Ward's του μηριαίου, ούτως ώστε να υπάρχει πλέον αντιπροσωπευτική εικόνα του οστικού status των γυναικών.

Στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης η ραλοξιφαίνη προκάλεσε αύξηση της οστικής πυκνότητας, αν και αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης, στο μηριαίο οστόν παρουσιάστηκε αύξηση χωρίς πάλι να είναι στατιστικά σημαντική. Είναι φυσικά γνωστό ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της ραλοξιφαίνης κυρίως αφορούν τα σώματα των σπονδύλων και λιγότερο τα άλλα οστά (Delmas et al., 1997; Ettinger et al., 1999; Johnston et al., 2000; Siris et al., 2005), αν και στην παρούσα εργασία η ευεργετική επίδραση της ραλοξιφαίνης αφορούσε και τις δύο οστικές περιοχές.

Η αυξητική τάση στην ομάδα της ραλοξιφαίνης - στην ομάδα των μαρτύρων υπήρχε πτωτική τάση - δεν ήταν στατιστικά σημαντική (άγγιξε τα όρια της σημαντικότητας). Συνήθως, όπως φαίνεται από τα



Σχήμα 3: Γραφική παράσταση των μεταβολών του T-score του τριγώνου Ward του μηριαίου στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 4: Γραφική παράσταση των μεταβολών του Z-score του τριγώνου Ward του μηριαίου στην ομάδα I και στην ομάδα II.

αποτελέσματα της πλειονότητας των σχετικών εργασιών, το χρονικό διάστημα χορήγησης του φαρμάκου, για να υπάρχουν σημαντικές ωφέλειες, είναι αρκετά μεγαλύτερο από ό,τι στη δική μας μελέτη και επιπλέον εξαρτάται και από την ημερήσια δόση (Delmas et al., 1997; Ettinger et al., 1999; Johnston et al., 2000; Eli Lilly, 2001). Πιθανόν παράταση του χρόνου χορήγησης της ραλοξιφαίνης να προκαλούσε σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα.

Ενα άλλο σημείο που πρέπει να τονισθεί είναι ότι το οστικό status πριν την αγωγή με ραλοξιφαίνη (φυσιολογική οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση) πιθανόν να παίζει ρόλο στην ανταπόκριση του οστίτη ιστού στη ραλοξιφαίνη, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών (Delmas et al., 1997; Lufkin et al., 1998; Ettinger et al., 1999; Johnston et al., 2000) σημείο που πρέπει επομένως να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τη σύγκριση αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών. Στην παρούσα εργασία οι γυναίκες που πήραν μέρος είχαν φυσιολογική οστική πυκνότητα ή οστεοπενία, όχι πάντως οστεοπόρωση. Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι η ομάδα των μαρτύρων κατά τη βασική μέτρηση (χρόνος 0) είχε οστική πυκνότητα εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ η ομάδα των γυναικών που πήρε ραλοξιφαίνη είχε οστεοπενία.

Συμπερασματικά, και πέραν των εγγενών αδυναμιών της μελέτης, η χορήγηση της standard δόσης 60 mg ραλοξιφαίνης και για ένα έτος φαίνεται να έχει ευεργετική δράση στην οστική πυκνότητα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Επιμήκυνση του χρόνου χορήγησης του φαρμάκου είναι αναμενόμενο να καθιστά αυτή την ευεργετική δράση στατιστικά σημαντική.

Effect of raloxifene on bone mineral density in healthy postmenopausal women

E. Mavroudi¹, M. Mavroudi², D. Vavilis³, D. Goulis³, E. Kazantzidou⁴, H. Bassagiannis⁵, I.N. Bontis³

¹Intensive Care Unit, Theagenio Hosp.,

²Cardiology Dept., Agios Dimitrios Hosp.,

³1st Ob/ Gyn. Dept, Aristotle University,

⁴Radiology Dept., Hippokraton Hosp.,

⁵2nd Internal Medicine Dept., Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Correspondence: E. Mavroudi, 12 Laskaratu
54646 Thessaloniki, Tel.: +30 2310426010

Summary

The aim of this study was the estimation of raloxifene effect on bone mineral density in postmenopausal healthy women. Raloxifene 60 mg per day administered to 12 postmenopausal women for 12 months. A group of 14 postmenopausal women was used as a control. Regarding the age and BMI there was no differences between the two groups. BMD was estimated using DEXA method at the beginning and on the 12th month. Statistical analysis was performed using the logisimic SPSS 11. BMD of lumbar spine as well as femoral bone was increased in raloxifene group, although there was not statistical difference in comparison to control group. In conclusion, the standard dose of raloxifene for one year seems to increase BMD in postmenopausal women.

Key words: raloxifene, menopause, bone mineral density, osteoporosis.

Βιβλιογραφία

- Delmas, P.D., Bjarnason, N.H., Mitlak, B.H. et al. (1997) Effects of raloxifene on mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 337, 1641-1647.
- Eli Lilly and Company Evista Package Insert. Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA 2001.
- Ettinger, B., Black, D.M., Mitlak, B.H. et al. (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *J.A.M.A.* 282, 637-645.
- Johnston, J.C.C., Bjarnason, N.H., Cohen, F.J. et al (2000). Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipids in early postmenopausal women. 3-year data from two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch. Int. Med.* 160, 3444-3450.
- Lufkin, E.G., Whitaker, M.D., Nickelsen, T. et al. (1998) Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene : a randomized trial. *J. Bone Min. Res.* 13, 1747-1754.
- Meunier, P.J., Vignot, E., Garnero, P. et al. (1999) Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporosis Int.* 10, 330-336.
- Riggs, L.B. and Hartmann, L.C. (2003) Selective Estrogen-Receptor Modulators -Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *N. Engl. J. Med.* 348, 618-629.
- Siris, E.S., Harris, S.T., Eastell R. et al. (2005) Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to EVISTA (CORE) study. *J. Bone Min. Res.* 20, 1514-1524.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 6/9/07 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 19/11/07