

# OSTEOPENİK POSTMENOPAZAL KADINLARDA DÜŞÜK DOZLU HORMON TEDAVİSİ VE RALOKSİFEN'İN LİPID PROFİLİ, GLİKOZ METABOLİZMASI VE TİROİD HORMONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI \*

A Yasemin KARAGEYİM KARŞIDAĞ,<sup>1</sup> Nazike AYDOĞDU ÇAMLIYER,<sup>2</sup> Esra ESİM BÜYÜKBAYRAK,<sup>1</sup>  
Bülent KARS,<sup>1</sup> Meltem PİRİMOĞLU,<sup>1</sup> Orhan ÜNAL,<sup>1</sup> Cem TURAN<sup>1</sup>

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
<sup>1</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, <sup>2</sup>Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul

Bu yazıda, düşük dozlu hormon tedavisi (HT) ve raloksifenin tiroid hormonları, glikoz metabolizması ve serum lipidleri üzerindeki etkinlikleri karşılaştırıldı. Postmenopozda 100 kadın çalışmaya dahil edildi, 90'ı çalışmayı tamamladı. Kadınlara 3 ay boyunca düşük dozlu HT (grup I), raloksifen (grup II) ve kalsiyum-D3 (grup III) verildi. Hastalar tiroid hormonları, glikoz ve kan lipid düzeyleri değişimleri açısından değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde eşleştirilmiş t, ANOVA, ki-kare, Kruskal-Wallis, Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Anlamlılık  $p \leq 0,05$  düzeyinde kabul edildi. HDL kolesterol ( $p=0,006$ ), trigliserid ( $p=0,047$ ), açlık kan şekeri (AKŞ) ( $p=0,001$ ) ve HbA<sub>1C</sub>'de ( $p=0,039$ ) grup II'de anlamlı düşme gözlemlendi. LDL ve total kolesterolde ise hem grup I, hem de grup II'de anlamlı düşme saptandı. Tüm gruplarda tiroid hormon düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tedavi öncesi-sonrası değişim farkına göre grup II'de Kupperman indeksi, TSH, AKŞ, HbA<sub>1C</sub> ve total kolesteroldeki azalma; grup I'de ise Kupperman indeksi, endometrial kalınlık, HbA<sub>1C</sub>, total ve LDL kolesteroldeki azalma ile HDL kolesteroldeki artış grup III'e göre anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Postmenopozdaki hastalarda hem düşük dozlu HT hem de raloksifen yan etkisi düşük, glikoz metabolizmasını ve tiroid hormonlarını etkilemeyen, lipid profiline olumlu etkileri olan ilaçlardır.

**Anahtar Sözcükler:** Düşük dozlu hormon tedavisi; kan şekeri; lipid; menopoz; raloksifen; tiroid.

## A COMPARISON OF THE EFFECTS OF LOW-DOSE HORMONE THERAPY AND RALOXIFENE ON LIPID PROFILE, GLUCOSE METABOLISM AND THYROID HORMONES IN OSTEOPENIC POSTMENOPAUSAL WOMEN

*We aimed to compare the effectiveness of low-dose hormone therapy (HT) and raloxifene on thyroid hormones, glucose metabolism and serum lipids. One hundred postmenopausal women were included into the study, and 90 of them completed the study. Low-dose HT (Group I), raloxifene (Group II) and calcium-D3 (Group III) were given to the patients for three months. Patients were evaluated with respect to thyroid hormones, glucose and plasma lipid levels. Paired t, ANOVA, chi-square, Kruskal-Wallis, and Dunn's multiple comparisons tests were used to evaluate the data. Significance was accepted as a p value  $\leq 0.05$ . Significant decreases in high-density lipoprotein (HDL) ( $p=0.006$ ), triglyceride ( $p=0.047$ ), fasting blood sugar ( $p=0.001$ ) and HbA<sub>1C</sub>*

\*"EMAS 7. European Congress on Menopause" Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur (3-7 Haziran 2006, İstanbul).

**Başvuru tarihi:** 11.3.2010 **Kabul tarihi:** 26.8.2010

**İletişim:** Dr. A Yasemin Karageyim Karşıdağ. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Cevizli, İstanbul.

**Tel:** +90 - 216 - 464 72 36 **e-posta:** ykarageyim@yahoo.com

( $p=0.039$ ) levels were observed in Group II. Significant decreases in low-density lipoprotein (LDL) and total cholesterol levels were determined in Groups I and II. Thyroid hormone levels were unchanged in all groups. Regarding before-after treatment differences, we observed decreased Kupperman index, thyroid stimulating hormone (TSH), fasting blood sugar, HbA1C, and cholesterol in Group II and decreased Kupperman index, endometrial line, HbA1C, cholesterol, and LDL and increased HDL in Group I. The differences in comparison with Group III were significant ( $p<0.05$ ). Low-dose HT and raloxifene are drugs with low adverse effects, and they have no effect on glucose metabolism or thyroid hormones and beneficial effects on the lipid profile in postmenopausal women.

**Key Words:** Low-dose hormone therapy; glucose; lipid; menopause; raloxifene; thyroid.

Raloksifen hidroklorür benzotiofen türevi bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür.<sup>[1]</sup> Postmenopozal kadınlarda kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olur, endometrium üzerinde ise uyarıcı etkisi yoktur.<sup>[2,3]</sup> Serum lipidlerine olumlu etkisi ve glikoz metabolizmasını etkilememesi diğer avantajlarıdır.<sup>[4]</sup> Ayrıca raloksifenin serum tiroid bağlayıcı globulin (TBG) seviyesini arttırırken tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (fT4) değerlerinde değişime yol açmadığı literatürde bildirilmiştir.<sup>[5]</sup>

Düşük dozlu -1 mg E<sub>2</sub>/ 0,5 mg noretisteron asetat (NETA)- kombinasyonu hem vazomotor semptomları azalttığı hem de vajinal kanama insidansı çok düşük olduğu için tercih edilmektedir.<sup>[6,7]</sup> Postmenopozal dönemdeki kadınların hormon tedavisini (HT) reddetmesi veya kesmesinin en önemli sebeplerinden biri düzensiz vajinal kanamalarıdır.<sup>[8]</sup> Yüksek dozlu HT preparatları ile serum lipidlerinde saptanan olumlu değişimler düşük dozlu HT preparatları ile de saptanmıştır.<sup>[9]</sup> Ayrıca insülin sensitivitesi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle östrojen ve NETA kombinasyonunun postmenopozal HT için daha uygun olduğu bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Yüksek dozlu HT preparatlarının TBG düzeyini arttırırken TSH ve fT4 düzeyini etkilemediği sunulmuştur.<sup>[11]</sup>

Literatürde sadece raloksifen<sup>[2,4,5,11]</sup> veya sadece düşük dozlu HT'nin<sup>[8,9]</sup> lipid profili, glikoz metabolizması ve tiroid hormonlarına etkilerini başka ilaçlarla karşılaştıran çalışmalar olmasına rağmen, bu iki tedavinin birbiri ile kontrol grubu eşliğinde karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle, bu çalışmada benzer demografik özelliklere sahip doğal yolla menopoza girmiş kadınlarda ra-

loksifen ve düşük dozlu HT'nin lipid profili, glikoz metabolizması ve tiroid hormon düzeylerine etkilerinin kontrol grubu ile kıyaslanması amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya menopoz polikliniğine başvuran en az 1 yıldır doğal menopozda olup 55 yaşını geçmemiş, osteopenisi olan 100 hasta alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık, safra kesesi hastalığı, kontrolsüz DM, anormal karaciğer fonksiyon test sonuçları, tromboembolik hastalık, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, daha önce hormon tedavisi kullanma öyküsü, devamlı ilaç kullanımını öyküsü olması idi. Anormal pap smear sonucu ve bilinen veya şüpheli östrojen bağımlı tümörü olanlar da çalışmaya dahil edilmedi. Hastane etik kurulu onayı alındı. Hastalara onam formu imzalatıldı, Helsinki Anlaşmasında belirlenen insan deneylerine ait ilkelere uyuldu.

Bütün hastaların yaş, menopoza giriş yaşı, menopoz süresi, sigara alışkanlığı, ilaç kullanımı, spor ve egzersiz öyküsü kaydedilip fizik muayene, jinekolojik muayene, boy-kilo ölçümü yapıp takiplerine başlandı. Ayrıca menopoz semptomlarının subjektif değerlendirilmesini sağlayan 11 soruluk Kupperman indeksi (Kİ) dolduruldu. Vücut kitle indeksi (VKİ): ağırlık (kilogram) / boy<sup>2</sup> (santimetre)<sup>2</sup> formülü ile elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen kadınlar aşağıdaki 3 gruba prospektif olarak randomize edildi. Randomizasyon kapalı zarf usulü ile kura çekilerek yapıldı. Kura çalışmanın hiçbir aşamasında yer almayan menopoz sekreterine çektilirdi.

Grup I: Düşük dozlu HT 1 mg E<sub>2</sub> - 0,5 mg NETA/ gün (Activelle, Novo Nordisk, Türkiye),

Grup II: Raloksifene 60 mg / gün (Evista, Lilly, Türkiye),

Grup III (kontrol grubu): 600 mg iyonize kalsiyum ve 400 İU D<sub>3</sub> / gün (Cal-D-Vita, Bayer, Türkiye).

Raloksifen ve düşük dozlu HT'yi her gün aynı saatte almaları, kalsiyum ve vitamin D<sub>3</sub> efervesan tabletlerini ise yemeklerden yarım saat önce veya sonra bir bardak suda eritip kullanmaları söylendi. Hastalar 3 ay sonra kontrole çağrıldı.

Her hastadan saat 08.30-09.30 arasında gecelik açlık sonrası serum biyokimyası ve hormonal tetkikler için kan alındı. Tüm hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), glikolize hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), total, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid, TSH, serbest triiyodotronin (ft3), ft4 değerleri hem başlangıçta hem de 3 ay sonunda bakıldı. Laboratuvarımızda total kolesterol için referans aralıkları 50-200 mg/dl, HDL kolesterol için 35-55 mg/dl, LDL kolesterol için 50-150 mg/dl, trigliserid için 0-200 mg/dl, AKŞ için 76-110 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> için %4-6, TSH için 0,35-5,5 µIU/ml, ft3 için 3,5-6,5 pmol/l ve ft4 için 9,5-19,8 pmol/l idi.

Örnekleme büyüklüğünü hesaplamak için MS-DOS veri sistemi (GPower version 2.0 Bonn Üniversitesi, Bonn, Almanya) kullanarak *power* analiz yapıldı. *Effect size* 0,50,  $\alpha$  hata 0,05'te tutularak 0,65'lik *power* ile üç grup toplamı için minimum 90 hasta hesaplandı.

İstatistiksel analizler Graph Pad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, nitel verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi, grup içi karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t-testi, gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. ANOVA testinde anlamlı çıkan sonuçlar için Dunn's çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Grupların tedavi öncesi-sonrası farklarının karşılaştırılmasında örneklemelerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi,  $p < 0,05$  olup normal dağılıma uymayan sonuçlar Kruskal-Wallis testi ile deger-

lendirildi, ayrıca bu testte anlamlı çıkan sonuçlar için de Dunn's çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık  $p \leq 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Tedaviye 100 hasta ile başlandı, 6 hasta tedaviye kestiği için (3'ü Grup I, 2'si Grup II, 1'i Grup III), 4 hasta da kontrole gelmediği için (1'i Grup II, 3'ü Grup III) çalışma dışı bırakıldı ve istatistiksel analize dahil edilmedi. Üç grup arasında yaş, menopoz yaşı, menopoz süresi ve VKİ açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo I). Hastaların yaşları 46-55, menopoz yaşları ise 1-8 yıl arasındaydı. Egzersiz yapma ( $p=0,07$ ,  $\chi^2=11,44$ ) ve sigara kullanımı ( $p=0,31$ ,  $\chi^2=2,32$ ) için gruplar arasında fark yoktu.

Raloksifen grubunda 3 aylık tedavi sonunda HDL kolesterol ( $p=0,006$ ), trigliserid ( $p=0,04$ ), AKŞ ( $p=0,001$ ) ve HbA<sub>1c</sub>'de ( $p=0,03$ ) grup içinde anlamlı düşme gözlemlendi (Tablo II). LDL ve total kolesterolde ise hem düşük dozlu HT ( $p=0,03$ ,  $p=0,0001$  sırasıyla) hem de raloksifen grubunda ( $p=0,01$ ,  $p=0,0001$  sırasıyla) grup içinde tedavi sonrası anlamlı düşme saptandı (Tablo II). HDL kolesterol tedavi öncesinde kontrol grubunda raloksifen grubundan anlamlı olarak düşük çıkmış ( $p=0,03$ ) ve bu fark 3 ay sonunda da sebat etmiştir ( $p=0,01$ ) (Tablo II).

Tiroid fonksiyon testleri her üç grupta da hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası grup içinde ve gruplar arasında değişmemiştir. Tek değişiklik ft3'ün 3 ay sonunda düşük doz HT grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek olması ( $p=0,01$ ) (Tablo I). Endometriyal kalınlık değerlerinde 3 grup arasında tedavi öncesi fark yoktu ( $p=0,48$ ) (Tablo I). Üç ay sonunda ise düşük dozlu HT grubunda endometriyal kalınlık grup içinde anlamlı düzeyde azaldı ( $p=0,02$ ) (Tablo I). Kupperman indeksi tedavi öncesinde raloksifen grubunda düşük dozlu HT grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,002$ ) bu fark tedavi sonunda da devam etti ( $p=0,0001$ ) (Tablo I). Kupperman indeksinde tedavi sonrası üç grupta da grup içinde düşme saptandı (üç grupta da  $p=0,0001$ ) (Tablo I).

**Tablo I.** Hastaların özellikleri, endometrial kalınlık, Kupperman indeksi ve tiroid hormon değerlerinin tedavi öncesi-sonrası karşılaştırması

		Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)	p ANOVA
Yaş*		49,17±4,04	50,37±3,75	50,23±4,22	0,44
Menopoz yaşı*		46,10±5,33	47,27±3,32	47,77±3,87	0,30
Menopoz süresi (yıl)*		2,80±2,47	4,43±3,58	3,10±3,17	0,10
Vücut kitle indeksi*		29,31±3,69	27,25±3,57	28,57±4,26	0,11
TSH (µIU/ml)*	Başlangıç	2,85±6,53	2,32±1,93	1,28±0,54	0,30
	3 ay sonra	2,31±4,00	2,17±1,91	1,50±0,70	0,43
	p (eşleştirilmiş t testi)	0,29	0,57	0,08	
fT3 (pmol/l)*	Başlangıç	5,14±2,32	5,36±1,84	4,90±1,40	0,64
	3 ay sonra	5,55±1,18	5,10±0,74	4,69±1,39	<b>0,01</b>
	p (eşleştirilmiş t testi)	0,32	0,45	0,45	
fT4 (pmol/l)*	Başlangıç	15,87±2,16	16,03±2,20	16,25±3,35	0,85
	3 ay sonra	16,02±1,88	16,39±2,31	16,24±1,34	0,75
	p (eşleştirilmiş t testi)	0,74	0,38	0,98	
Endometriyal kalınlık (mm)*	Başlangıç	2,67±1,18	2,34±0,60	2,54±0,87	0,48
	3 ay sonra	2,31±0,55	2,38±0,48	2,79±1,07	0,06
	p (eşleştirilmiş t testi)	<b>0,02</b>	0,60	<b>0,00</b>	
Kupperman indeksi*	Başlangıç	20,20±8,39	2,87±6,78	17,03±7,97	0,00
	3 ay sonra	10,63±7,57	3,97±5,18	14,1±8,39	0,00
	p (eşleştirilmiş t testi)	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	
Dunn'ın çoklu karşılaştırma testi #	fT3 (p) (3 ay sonra)	Kupperman indeksi (p) (Başlangıç)	Kupperman indeksi (p) (3 ay sonra)		
Grup I / Grup II	p>0,05	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,05</b>		
Grup I / Grup III	<b>p&lt;0,05</b>	p>0,05	p>0,05		
Grup II / Grup III	p>0,05	p>0,05	<b>p&lt;0,00</b>		
Grup I: Düşük dozlu HT alanlar; Grup II: Raloksifen alanlar; Grup III: Kalsiyum ve D <sub>3</sub> vitamini alanlar; *: Ortalama ± Standart sapma; #: Gruplar arası kıyaslamada anlamlı çıkan sonuçların karşılaştırılması.					

**Tablo II.** Kan biyokimyası sonuçları ve tedavi öncesi-sonrası grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları

		Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)	p ANOVA
Açlık kan şekeri (mg/dl)*	Başlangıç	101,23±24,66	106,50±15,63	104,37±28,33	0,68
	3 ay sonra	98,97±12,98	98,30±13,32	101,07±21,03	0,78
	p (eşleştirilmiş t testi)	0,57	<b>0,00</b>	0,19	
HbA <sub>1c</sub> (%)*	Başlangıç	5,52±0,48	5,52±0,44	5,35±0,55	0,06
	3 ay sonra	5,42±0,32	5,38±0,38	5,37±0,52	0,89
	p (eşleştirilmiş t testi)	0,08	<b>0,03</b>	0,08	
HDL (mg/dl)*	Başlangıç	57,53±20,70	66,73±18,93	55,27±12,70	<b>0,03</b>
	3 ay sonra	57,57±16,94	59,33±15,86	48,73±11,20	<b>0,01</b>
	p (eşleştirilmiş t testi)	0,98	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	
LDL (mg/dl)*	Başlangıç	133,63±57,24	138,07±40,66	114±47,87	0,13
	3 ay sonra	111,40±34,76	121,23±48,72	106,73±42,99	0,40
	p (eşleştirilmiş t testi)	<b>0,03</b>	<b>0,01</b>	0,18	
Kolesterol (mg/dl)*	Başlangıç	214,50±42,25	240,23±42,51	204,47±41,55	0,00
	3 ay sonra	184,47±49,52	209,40±34,63	196,83±34,67	0,06
	p (eşleştirilmiş t testi)	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,08	
Trigliserid (mg/dl)*	Başlangıç	125,83±72,41	144,97±73,85	128,63±70,98	0,54
	3 ay sonra	109,67±50,09	122,63±48,36	127,50±58,49	0,40
	p (eşleştirilmiş t testi)	0,14	<b>0,04</b>	0,80	
Dunn'ın çoklu karşılaştırma testi #	HDL (p) (Başlangıç)	HDL (p) (3 ay sonra)	Kolesterol (p) (Başlangıç)		
Grup I / Grup II	p>0,05	p>0,05	p>0,05		
Grup I / Grup III	p>0,05	p>0,05	p>0,05		
Grup II / Grup III	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,01</b>		
Grup I : Düşük dozlu HT alanlar; Grup II : Raloksifen alanlar; Grup III: Kalsiyum ve D <sub>3</sub> vitamini alanlar; *: Ortalama ± Standart sapma; #: Gruplar arası kıyaslamada anlamlı çıkan sonuçların karşılaştırılması.					

**Tablo III.** Tedavi öncesi-sonrası değişim farkına göre bulguların karşılaştırılması

Değişim farkı	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)	p <sup>+</sup>
Endometriyal kalınlık (mm)*	-0,36±0,83	0,03±0,28	0,24±0,37	<b>0,00</b>
Kupperman indeksi*	-9,56±6,67	-8,90±4,32	-2,93±3,78	<b>0,00</b>
TSH (µIU/ml)*	-0,53±2,72	-0,15±1,48	0,21±0,65	<b>0,02</b>
ft3 (pmol/l)*	0,40±2,25	-0,26±1,90	-0,21±1,56	0,09
ft4 (pmol/l)*	0,15±2,65	0,36±2,21	-0,01±3,36	0,91
Açlık kan şekeri (mg/dl)*	-2,67±21,66	-8,20±11,63	-3,30±13,67	<b>0,03</b>
HbA <sub>1c</sub> (%)*	-0,13±0,41	-0,13±0,33	0,11±0,26	<b>0,00</b>
HDL (mg/dl)*	0,03±11,88	-7,40±13,68	-6,53±8,80	<b>0,04</b>
LDL (mg/dl)*	-22,23±54,16	-16,83±33,23	-7,26±29,16	<b>0,04</b>
Kolesterol (mg/dl)*	-30,03±36,96	-30,83±42,37	-7,63±23,33	<b>0,00</b>
Trigliserid (mg/dl)*	-16,16±59,22	-22,33±58,84	-1,13±24,54	0,28

Dunn's çoklu karşılaştırma testi#	Endometriyal kalınlık (p)	Kupperman indeksi (p)	TSH (p)	AKŞ (p)	HbA <sub>1c</sub> (p)	HDL (p)	LDL (p)	Kolesterol (p)
Grup I / Grup II	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Grup I / Grup III	<b>p&lt;0,00</b>	<b>p&lt;0,00</b>	p>0,05	p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Grup II / Grup III	p>0,05	<b>p&lt;0,00</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,01</b>	p>0,05	p>0,05	<b>p&lt;0,01</b>

Grup I : Düşük dozlu HT alanlar;

Grup II: Raloksifen alanlar;

Grup III: Kalsiyum ve D<sub>3</sub> vitamini alanlar;

\*: Değişim farkı ortalaması ± Standart sapma;

#: Gruplar arası kıyaslamada anlamlı çıkan sonuçların karşılaştırılması;

P\*: Kruskal-Wallis testi.

Tedavi öncesi-sonrası değişim farkına göre raloksifen grubundaki Kupperman indeksi, TSH, AKŞ, HbA<sub>1c</sub> ve total kolesteroldeki azalma kontrol grubuna göre anlamlı idi (p<0,05) (Tablo III). Düşük dozlu HT grubunda ise Kupperman indeksi, endometriyal kalınlık, HbA<sub>1c</sub>, total ve LDL kolesteroldeki azalma ile HDL kolesteroldeki artma kontrol grubuna göre anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo III). Düşük dozlu HT grubunda endometriyal kalınlık ölçümünde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma saptandı (p=0,0001). Kupperman indeksinde hem düşük dozlu HT hem de raloksifenle tedavi sonrası azalma kontrol grubuna göre anlamlı bulundu (p=0,0001) (Tablo III).

Düşük dozlu HT kullanan 2 (%6,6) hastada lekelenme tarzı vajinal kanama, 1 (%3,3) hastada ise mastalji gelişti. Raloksifen grubunda 2 (%6,6) ve

kontrol grubunda 1 (%3,3) hastada vazomotor şikayetlere rastlandı. Ancak yan etkiler nedeni ile bu kadınların hiçbiri üç aylık süre sonunda ilacını kesmemiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma düşük dozlu HT ve raloksifenin, lipid metabolizması, glikoz metabolizması ve tiroid hormon düzeylerine etkilerinin kontrol grubu ile de kıyaslandığı bir çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

Postmenopozal dönemde lipid metabolizmasında oluşan değişiklikler koroner arter hastalıklarına yakalanma riskini arttırmaktadır.<sup>[12]</sup> Bu olumsuz değişiklikler serum LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ve HDL kolesterol düzeyinde azalmadır. Bu çalışmada hem düşük doz-

lu HT hem de raloksifenle tedavide total ve LDL kolesterol düzeyinde literatür ile uyumlu olarak azalma saptandı.<sup>[4,12-17]</sup> Raloksifenin LDL kolesterol düzeyini azaltmadaki etki mekanizmasının hepatic LDL reseptörlerini indüklemesi olduğu düşünülmektedir.<sup>[18,19]</sup> Bir çalışmada LDL kolesteroldeki %30 azalmanın kardiyovasküler hastalık riskini %46 azalttığı bildirilmiştir.<sup>[20]</sup>

Raloksifenin HDL kolesterolü değiştirmedeğini bildiren çalışmaların<sup>[4,14-16]</sup> yanı sıra HDL kolesterolü arttırdığını bildiren çalışma da<sup>[21]</sup> vardır. Raloksifenin HDL kolesterol düzeyini arttırmaması östrojenin etkilediği hedeflere karşı tam agonistik etkiye sahip olmaması ile açıklanmıştır.<sup>[18,19]</sup> Bu çalışmada raloksifen grubunda tedavi ile HDL kolesterol anlamlı düzeyde azalırken, düşük dozlu HT grubunda tedavi öncesi ve sonrası değişim farkı hesaplandığında HDL kolesterol kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. HT rejimleri HDL kolesterol üzerinde genel olarak arttırıcı etkiye sahiptir,<sup>[22]</sup> NETA içeren HT rejimlerinin ise HDL kolesterol üzerinde hafif azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.<sup>[12,17,23]</sup> Literatürden farklı olarak HDL kolesterolün raloksifen grubunda azaldığı saptandı. Raloksifen tedavisiyle HDL'nin değişmediğini bildiren bir çalışmada aslında HDL'de azalma saptanmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.<sup>[15]</sup> Raloksifen grubundaki hasta sayısının yayınlanan çalışmadakinden daha fazla olması bu azalmanın anlamlı çıkmasına neden olmuş olabilir. NETA içeren HT ile yapılan çalışmalardan farklı olarak HDL kolesterolün düşük dozlu HT grubunda 3 ay sonunda arttığı saptandı. Bu sonuçla uyumlu olarak, Sporong ve ark.<sup>[17]</sup> da 1 mg E<sub>2</sub> + 0,5 mg NETA grubunda HDL kolesterol düzeyinde ilk 3 ay içinde artış, 4 aydan sonra azalma saptamışlardır.

Epidemiyolojik çalışmalar serum trigliserid düzeylerinin özellikle kadınlarda koroner kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.<sup>[24]</sup> Literatürde raloksifenin trigliserid düzeyleri üzerine etkisi tartışmalıdır. Raloksifenin trigliserid düzeylerini değiştirmedeğini bildiren yayınların yanı sıra<sup>[4,16,17,22]</sup> arttırdığını bildirenler de mevcuttur.<sup>[25,26]</sup> Ertunç ve ark.<sup>[13]</sup> ise raloksifenle trigliserid düzeyinde 6 aylık tedavi sonrası azalma saptamış ancak bu istatistiksel olarak an-

lamlı çıkmamıştır. Bu literatüre uyumlu olarak raloksifen grubunda trigliserid düzeyinde saptanan sınırdan anlamlı düşme 3 aylık tedavi süresinden kaynaklanmış olabilir. Düşük dozlu HT grubunda trigliserid düzeyinde literatürle uyumlu olarak<sup>[17,27]</sup> değişiklik saptanmadı.

Literatürde raloksifenin glikoz metabolizması üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları glikoz metabolizması ve insülin sensitivitesini değiştirmedeğini yönündedir.<sup>[21,28-30]</sup> MORE çalışması 3 yıllık raloksifen tedavisinin AKŞ ve HbA<sub>1c</sub> üzerine etkisi olmadığını bildirmiştir.<sup>[31]</sup> Çalışmada raloksifen grubunda hem AKŞ hem de HbA<sub>1c</sub>'de düşme saptandı, ancak diğer çalışmalardan farklı olarak çalışma süresi daha kısa idi. NETA içeren HT'nin AKŞ ve insülin sensitivitesi üzerine etkileri literatürde tartışmalıdır, değiştirmedeğini<sup>[32]</sup> veya kötüleştirdiğini bildiren yayınlar<sup>[33]</sup> mevcuttur. Dansuk ve ark.<sup>[10]</sup> ise 2 mg E<sub>2</sub> + 1 mg NETA'nın postmenopozdaki kadınlarda 3 aylık tedavi sonunda insülin sensitivitesini düzelttiğini bildirmişlerdir. Literatürle uyumlu olarak düşük dozlu HT grubunda AKŞ ve HbA<sub>1c</sub>'de düşme saptandı ve HbA<sub>1c</sub>'deki düşme kontrol grubuna göre anlamlı idi. Glikoz metabolizmasını değerlendirmek için insülin sensitivitesinin kullanılması daha uygundur, insülin bakılmaması çalışmanın limitasyonlarından biridir. Ancak HbA<sub>1c</sub> glikoz regülasyonunu gösteren bir testtir ve Yaffe ve ark.<sup>[34]</sup> diyabeti olmayan postmenopozal osteoporotik kadınlarda minimal kognitif bozukluklar ile HbA<sub>1c</sub> seviyeleri arasında bağlantı olduğunu bildirmişlerdir.

HT TBG, total T3, total T4 düzeyini arttırırken TSH, fT3 ve fT4 düzeylerini etkilememektedir.<sup>[11]</sup> Raloksifenin tiroid hormonlarına etkilerinin HT ile uyumlu bildirilmiştir.<sup>[5,11]</sup> Literatüre uygun olarak raloksifen ve düşük dozlu HT'nin tiroid hormon düzeylerini değiştirmedeğini saptandı.

1 mg E<sub>2</sub> ve 0,5 mg NETA kombinasyonunda diğer HT rejimlerine göre vajinal kanama insidansının az olduğu bildirilmiştir.<sup>[3,11]</sup> Bu çalışmada da düşük dozlu HT grubunda endometriyal kalınlık ölçümü anlamlı düzeyde azaldı ve 2 hastada (%6,6) vajinal kanama gözlemlendi. Raloksifen grubunda ise

endometriyal kalınlık ölçümünde anlamlı değişiklik ve hastalarda vajinal kanama gözlenmedi, sonuçlar literatürle uyumlu idi.<sup>[3,35,36]</sup>

Üç ay sonunda, literatürle uyumlu olarak menopoz semptomları (Kupperman indeksi) düşük dozlu HT ve raloksifen grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldı.<sup>[6,16,35-37]</sup> Kupperman indeksi ateş basmaları dışındaki menopoz semptomlarını da içermektedir, bu nedenle bulunan Kupperman indeksindeki azalma ateş basması şikayetinde azalma olarak yorumlanmamalıdır. Komi ve ark.<sup>[35]</sup> 3 ay süren raloksifen tedavisi sonrasında Kupperman indeksinde belirgin azalma saptamışlardır. Valiati ve ark.<sup>[36]</sup> randomize plasebo kontrollü çalışmalarında orta veya ciddi ateş basmaları olan postmenopozal hastaları raloksifen, raloksifen + östrojen ve kontrol olarak üç gruba ayırmışlar, 3 aylık tedavi sonrası ortalama Kupperman indeks skorlarının her üç grupta da anlamlı azaldığını saptamışlardır. Sıcak basmaları şiddetini ayrıca incelediklerinde ise raloksifen grubuna göre raloksifen + östrojen ve kontrol grubunda anlamlı azalma bulmuşlardır.

Olgu sayısı azlığı ve tedavi süresinin 3 ay olması çalışmanın sınırlılıklarındandır. Bunun nedenleri hem çalışmaya katılım kriterlerinin hasta sayısını sınırlaması hem de hizmet verilen hasta popülasyonunun menopozda ilaç kullanımına sıcak bakmamasıdır. Ayrıca kırsal bölgeden göç etmiş ve sosyoekonomik düzeyi düşük hasta popülasyonunda hasta takibi ve uyumunun zorluğu ve özellikle ilaç kullanımının uzun süreli tedavide yüksek oranda terk edilmesi eğilimi de çalışma süresinin sınırlı tutulmasında etkili olmuştur. Bu sınırlılığı giderebilmek için sonuçların bir kısmı literatürdeki 3 ay süreli yayınlarla karşılaştırılmıştır. Diğer bir sınırlılık ise insülin ve insülin sensitivitesine bakılmamış olmasıdır, bu da glisemik kontrol için yayının yorumlarını kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak, hem düşük dozlu HT hem de raloksifen, osteopenisi olan postmenopozdaki hastalarda yan etkisi düşük, tiroid hormonları ve glikoz metabolizmasını etkilemeyen, lipid profiline olumlu etkileri olan ilaçlardır. Ancak kesin yargıya varmak için geniş katımlı ve uzun izlem süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Frolik CA, Bryant HU, Black EC, Magee DE, Chandrasekhar S. Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen, and alendronate. *Bone* 1996;18(6):621-7.
2. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279(18):1445-51.
3. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(6):1458-64.
4. Barrett-Connor E, Ensrud KE, Harper K, Mason TM, Sashegyi A, Krueger KA, et al. Post hoc analysis of data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial on the effects of three years of raloxifene treatment on glycemic control and cardiovascular disease risk factors in women with and without type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003;25(3):919-30.
5. Ceresini G, Morganti S, Rebecchi I, Bertone L, Ceda GP, Bacchi-Modena A, et al. A one-year follow-up on the effects of raloxifene on thyroid function in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11(2):176-9.
6. Ferguson KJ, Hoegh C, Johnson S. Estrogen replacement therapy. A survey of women's knowledge and attitudes. *Arch Intern Med* 1989;149(1):133-6.
7. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. 17 beta-estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996;23(1):31-9.
8. Baerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Swensson E, Heldaas K, Norling B, et al. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric* 1998;1(3):219-28.
9. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. Low doses of 17 beta-estradiol and norethisterone acetate as a continuous combined replacement therapy in postmenopausal women: lipid metabolic effects. *Menopause* 1996;3:90-6.
10. Dansuk R, Unal O, Karsidag YK, Turan C. Evaluation of the effects of various gestagens on insulin sensitivity, using homeostatic model assessment, in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2005;20(1):1-5.
11. Hsu SH, Cheng WC, Jang MW, Tsai KS. Effects of long-term use of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on thyroid function test profiles. *Clin Chem* 2001;47(10):1865-7.
12. Loh FH, Chen LH, Yu SL, Jorgensen LN. The effica-



- cy of two dosages of a continuous combined hormone replacement regimen. *Maturitas* 2002;41(2):123-31.
13. Ertunç D, Tok E, Hakverdi AU, Dilek S, Kadayıfçı O. Postmenopozal hastalarda raloksifen ve risedronatın kemik mineral yoğunluğu ve lipid profili üzerindeki etkinliklerinin değerlendirilmesi. *Artemis* 2004;5(3):224-9.
  14. Carr MC, Knopp RH, Brunzell JD, Wheeler BS, Zhu X, Lakshmanan M, et al. Effect of raloxifene on serum triglycerides in women with a history of hypertriglyceridemia while on oral estrogen therapy. *Diabetes Care* 2005;28(7):1555-61.
  15. Majima T, Komatsu Y, Shimatsu A, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, et al. Clinical significance of 1-year treatment with raloxifene on bone and lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J* 2007;54(6):855-62.
  16. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. 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.
  17. Sporrang T, Hellgren M, Samsioe G, Mattsson LA. Metabolic effects of continuous estradiol-progestin therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1989;73:754-8.
  18. Windler EE, Kovanen PT, Chao YS, Brown MS, Havel RJ, Goldstein JL. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. A binding site that membrane mediates the uptake of rat lipoproteins containing apoproteins B and E. *J Biol Chem* 1980;255(21):10464-71.
  19. Ma PT, Yamamoto T, Goldstein JL, Brown MS. Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17 alpha-ethinyl estradiol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(3):792-6.
  20. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
  21. Matsumura M, Monden T, Nakatani Y, Shimizu H, Domeki N, Yanagi K, et al. Effect of raloxifene on serum lipids for type 2 diabetic menopausal women with or without statin treatment. *Med Princ Pract* 2010;19(1):68-72.
  22. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279(18):1445-51.
  23. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006;13(4):643-50.
  24. Carlson LA, Böttiger LE. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand* 1985;218(2):207-11.
  25. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hosszowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287(7):847-57.
  26. Tsai KS, Yen ML, Pan HA, Wu MH, Cheng WC, Hsu SH, et al. Raloxifene versus continuous combined estrogen/progestin therapy: densitometric and biochemical effects in healthy postmenopausal Taiwanese women. *Osteoporos Int* 2001;12(12):1020-5.
  27. 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.
  28. Andersson B, Johannsson G, Holm G, Bengtsson BA, Sashegyi A, Pavo I, et al. Raloxifene does not affect insulin sensitivity or glycemic control in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):122-8.
  29. Cagnacci A, Paoletti AM, Zanni A, Arangino S, Ibba G, Orrù M, et al. Raloxifene does not modify insulin sensitivity and glucose metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4117-21.
  30. Cucinelli F, Soranna L, Romualdi D, Muzj G, Mancuso S, Lanzone A. The effect of raloxifene on glyco-insulinemic homeostasis in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4186-92.
  31. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
  32. Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Sutherland WH, Goulding A, Edwards EA, de Jong SA, et al. The effects of sequential combined oral 17beta-estradiol norethisterone acetate on insulin sensitivity and body composition in healthy postmenopausal wom-

- en: a randomized single blind placebo-controlled study. *Menopause* 2001;8(1):27-32.
33. Spencer CP, Goldsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17  $\beta$  estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion and elimination in postmenopausal women. *Metabolism* 2000;49:742-7.
34. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 2006;10(4):293-5.
35. Komi J, Lankinen KS, Härkönen P, DeGregorio MW, Voipio S, Kivinen S, et al. Effects of ospemifene and raloxifene on hormonal status, lipids, genital tract, and tolerability in postmenopausal women. *Menopause* 2005;12(2):202-9.
36. Valiati B, Capp E, Edelweiss MI, de Freitas FM, Wender MC. Effect of raloxifene and low-dose percutaneous 17beta-estradiol on menopause symptoms and endometrium-a randomized controlled trial. *Maturitas* 2009;62(1):81-4.
37. Karsidag AY, Karsidag C, Buyukbayrak EE, Kars B, Pirimoglu M, Unal O, et al. Raloxifene: is it really effective on mood changes in postmenopausal osteopenic women? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2010;31(4):273-8.