

**Κλινικοεργαστηριακές
μελέτες**

Επίδραση της ραλοξιφαίνης στα λιπίδια σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Ε. Μαυρουδή¹
Μ. Μαυρουδή²
Δ. Βαβίλης³
Φ. Ντογραματζή⁴
Δ. Γουλή³
Η. Μπασαγιάννης⁵
Ι.Ν. Μπόντης³

Περίληψη

Σκοπός: Η εκτίμηση της επίδρασης της ραλοξιφαίνης στα επίπεδα των λιπιδίων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό και μέθοδοι: Σε 12 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χορηγήθηκε ραλοξιφαίνη 60 mg ημερησίως για 12 μήνες. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 14 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, των οποίων η ηλικία και το BMI δε διέφεραν σημαντικά από τις γυναίκες που έλαβαν ραλοξιφαίνη. Η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL, η LDL, η apoA, η apoB και η λιποπρωτεΐνη (a) μετρήθηκαν στον ορό στην αρχή της μελέτης, στους 3, 6 και 12 μήνες. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το λογισμικό SPSS 11.

Αποτελέσματα: Η ολική χοληστερόλη και η LDL παρουσίασαν σημαντική μείωση στις γυναίκες που πήραν ραλοξιφαίνη σε σύγκριση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου, ενώ αντίθετα τα επίπεδα της apoA παρουσίασαν σημαντική αύξηση. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, apoB και Lp(a) δε μετεβλήθησαν σημαντικά και στις δύο ομάδες.

Συμπέρασμα: Η χορήγηση ραλοξιφαίνης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα των λιπιδίων, σε ορισμένα δε από αυτά ασκεί θετική δράση.

Όροι ευρητηρίου: Ραλοξιφαίνη, εμμηνόπαυση, λιπίδια.

Εισαγωγή

Η ραλοξιφαίνη αποτελεί δεύτερης γενεάς εκλεκτικό τροποποιητή των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs)¹. Παρουσιάζει αγωνιστική δράση στα οστά και στο μεταβολισμό των λιπιδίων, αλλά όχι στο ενδομήτριο και στο μαστό^{2,3}. Σήμερα, η κύρια ένδειξη της χορήγησης ραλοξιφαίνης είναι η πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁴.

Είναι γνωστό ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου αυξάνει σε σύγκριση με εκείνες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Πολλοί παράγοντες ενέχονται σε αυτήν την αύξηση. Ένας από αυτούς είναι η μεταβολή των λιπιδίων του αίματος^{5,6}. Ο μεταβολισμός της χοληστερόλης παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αθηροθρομβωτικής διεργασίας, η οποία αποτελεί και το υπόβαθρο της καρδιαγγειακής νόσου. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι υγιείς αρτηρίες διατηρούν την καλή τους κατάσταση με προστατευτικούς μηχανισμούς, στους οποίους εμπλέκονται η προστασία του ενδοθηλίου και η ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης μέσω της HDL, ενώ υψηλές συγκεντρώσεις απολιποπρωτεΐνης Β, πλούσιας σε χοληστερόλη, μπορούν να διηθήσουν το υπενδοθηλιακό διά-

¹Μ.Ε.Θ. Α.Ν.Θ. Θεαγένειο,

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

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

⁴Βιοχημικό Ιπποκράτειο,

⁵Β.Π.Π. Α.Π.Θ.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

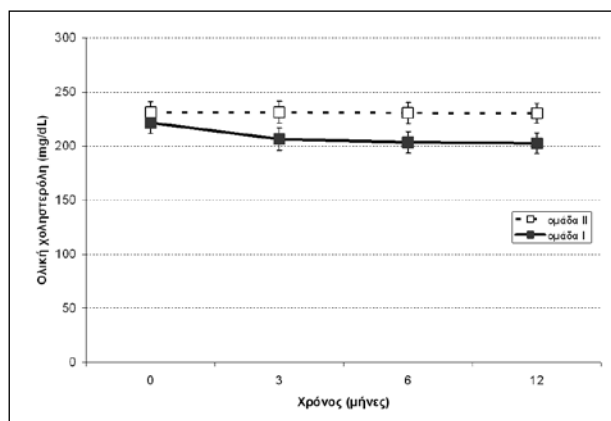
Ε. Μαυρουδή

Λασκαράτου 12

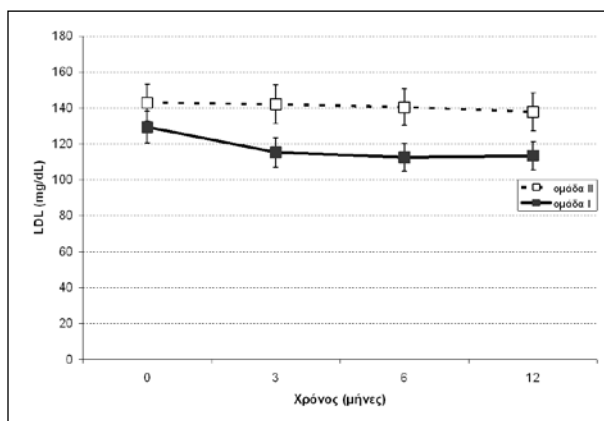
546 46 Θεσσαλονίκη

Τηλ. 2310 426010

e-mail: elenama_2004@yahoo.com



Σχήμα 1. Γραφική παράσταση των μεταβολών της ολικής χοληστερόλης ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 2. Γραφική παράσταση των μεταβολών της LDL χοληστερόλης ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.

στημα, με κατάληξη χρόνιο τραυματισμό του αρτηριακού τοιχώματος και δημιουργία αθηροσκληρώσεως.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η εκτίμηση της βραχυχρόνιας επίδρασης της standard δόσης της ραλοξιφαίνης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό και μέθοδοι

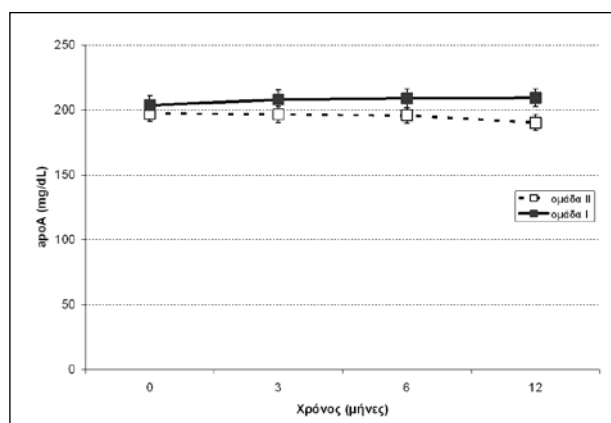
Στη μελέτη πήραν μέρος 26 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε 12 από αυτές χορηγήθηκε ραλοξιφαίνη σε δόση 60 mg ημερησίως για 12 μήνες (ομάδα I), ενώ οι υπόλοιπες 14 αποτέλεσαν την ομάδα μαρτύρων (ομάδα II). Σημειώνεται ότι έγινε επιλογή των γυναικών έτσι ώστε να μην υπάρχει σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία ($54,8 \pm 0,8$, $54,7 \pm 1,4$ έτη), το δείκτη μάζας σώματος (BMI) ($25,77 \pm 0,99$, $26,69 \pm 0,88$), τις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική άσκηση και τη χρήση καπνού και αλκοόλης.

Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν ένα έτος αμηνόρροιας,

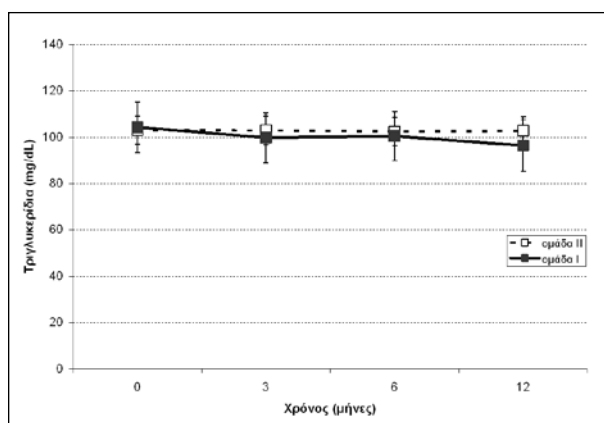
απουσία ιστορικού ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου, φλεβοθρόμβωσης, καθώς και απουσία νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, κολπικής αιμόρροιας μη ερευνηθείσας, καθώς και χρήση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι γυναίκες δεν ελάμβαναν κανένα άλλο φάρμακο.

Στην αρχή (χρόνος 0) γινόταν λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση συμπεριλαμβανομένης και γυναικολογικής εξέτασης, λήψη pap test, διακολπικό υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και μαστογραφία.

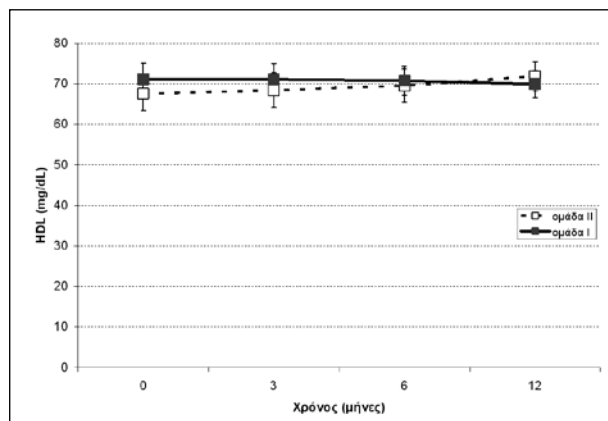
Η λήψη του αίματος γινόταν στις 08.00 μετά από 12ωρη νηστεία. Προσδιορίστηκαν η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL, LDL, apoA, apoB και η λιποπρωτεΐνη (α), (Lp(a)). Όλες οι παραπάνω λήψεις έγιναν κατά την έναρξη της μελέτης (χρόνος 0), στο 3μηνο, 6μηνο και



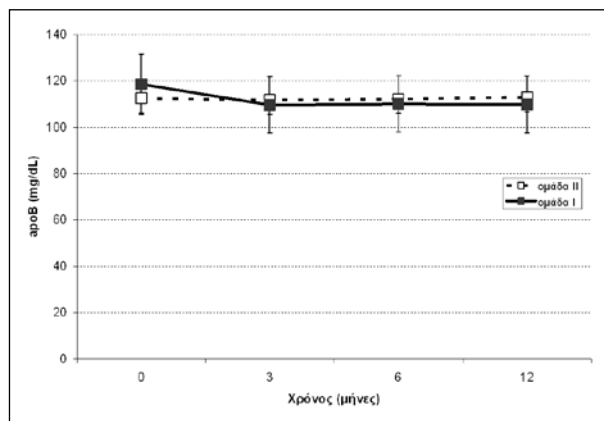
Σχήμα 3. Γραφική παράσταση των μεταβολών της απολιποπρωτεΐνης A ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 4. Γραφική παράσταση των μεταβολών των τριγλυκεριδίων ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 5. Γραφική παράσταση των μεταβολών της HDL χοληστερόλης ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 6. Γραφική παράσταση των μεταβολών της απολιπρωτεΐνης B ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.

12μηνιο. Ο προσδιορισμός HDL, Lp(a) έγινε σε αυτόματο αναλυτή, IMMAGE. Οι apoA και apoB μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της κινητής νεφελομετρίας σε αυτόματο αναλυτή, IMMAGE. Η LDL υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης Friedewald: $LDL = (\text{ολική χοληστερόλη} - HDL) - (\text{τριγλυκερίδια} \times 0,20)$.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το λογισμικό SPSS 11 και ανάλογα με την παράμετρο χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Wilcoxon Signed Ranks, Friedman, Mann Whitney U και Kruskal-Wallis. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέσοι όροι και σταθερό σφάλμα (SE). Τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Στο σχήμα 1 φαίνονται οι μεταβολές των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης στις δύο ομάδες. Στην ομάδα της ραλοξιφαίνης τα επίπεδα της χοληστερόλης παρουσίασαν σημαντική πτώση ($p < 0,05$) μετά τους έξι μήνες χορήγησης του φαρμάκου. Σημαντική πτώση παρουσίασαν και τα επίπεδα της LDL στην ομάδα της ραλοξιφαίνης μόνο, όμως, κατά τον έκτο μήνα (σχήμα 2).

Αντίθετα, τα επίπεδα της apoA παρουσίασαν σημαντική άνοδο στις γυναίκες που πήραν ραλοξιφαίνη ήδη από τον τρίτο μήνα και παρέμειναν στατιστικά υψηλότερα και κατά το υπόλοιπο διάστημα χορήγησης του φαρμάκου (σχήμα 3).

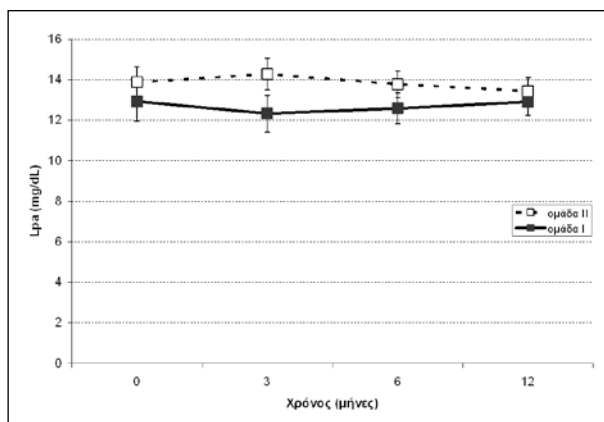
Τέλος, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της HDL, apoB και Lp(a) δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας αγωγής με ραλοξιφαίνη (σχήματα 4, 5, 6 και 7 αντίστοιχα).

Συζήτηση

Η ραλοξιφαίνη, ένας SERM δεύτερης γενεάς, χρησιμοποιούμενη στην πρόληψη και αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, σχεδιάστηκε για να

υπερκεραστούν ορισμένα από τα προβλήματα που ανακύπτουν από τη μακροχρόνια ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Η ραλοξιφαίνη ασκεί οιστρογονική αγωνιστική δράση στο σκελετικό σύστημα, ελαττώνοντας, παράλληλα, ορισμένα από τα λιπίδια του ορού^{7,8}. Η θετική αυτή δράση στο λιπιδαιμικό profile σε συνδυασμό και με την επίδραση της ουσίας στη χάλωση του αγγειακού τοιχώματος που εξαρτάται από τα επίπεδα του νιτρικού οξέως⁹ στηρίζουν τη θέση ότι η ραλοξιφαίνη ασκεί τουλάχιστον ουδέτερη δράση στη συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες¹⁰. Η θετική ή έστω ουδέτερη, αλλά πάντως όχι αρνητική επίδραση της ραλοξιφαίνης στο λιπιδαιμικό profile, πιθανόν να είναι συνάρτηση της δόσης του φαρμάκου αλλά και της διάρκειας χορήγησής του¹¹.

Ως προς την ολική χοληστερόλη, η ραλοξιφαίνη προκαλεί ελάττωση των επιπέδων της¹²⁻¹⁴ και, σε αντίθεση με



Σχήμα 7. Γραφική παράσταση των μεταβολών των λιποπρωτεϊνών (α) ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.

τα οιστρογόνα, δεν αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων¹³⁻¹⁶. Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, η δόση της ραλοξιφαίνης κυμαινόταν από 30-150 mg ημερησίως και η διάρκεια χορήγησής της από 6-36 μήνες, συνήθως, όμως, πέραν των 12 μηνών. Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, στην οποία χορηγήθηκε η standard δόση της ραλοξιφαίνης για 12 μήνες, συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ουδέτερη επίδραση της ραλοξιφαίνης στα τριγλυκερίδια είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις διαβητικές γυναίκες, οι οποίες είναι πιο επιρρεπείς να αναπτύξουν υπερτριγλυκεριδαιμία όταν λαμβάνουν οιστρογόνα¹⁷.

Η ραλοξιφαίνη, όπως φαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία, ελαττώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης¹⁵⁻¹⁷, ενώ ως προς την HDL προκαλεί αύξηση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των περισσότερων σχετικών εργασιών^{16,18,19}. Στη δική μας μελέτη, η χορήγηση της ραλοξιφαίνης είχε ουδέτερη επίδραση στην HDL, ενώ ελάττωση της LDL παρατηρήθηκε μόνο στη μέτρησή της κατά το εξάμηνο, αποτέλεσμα που να μεν δε συμφωνεί πλήρως με τα αποτελέσματα των παραπάνω εργασιών, αλλά οπωσδήποτε δε δείχνει δυσμενή επίδραση του φαρμάκου, τόσο στην HDL όσο και στην LDL.

Ως προς τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι σχετικά περιορισμένα. Σύμφωνα με αυτά, η ραλοξιφαίνη προκαλεί σημαντική πτώση στα επίπεδα της apoB^{12,15,19}, ενώ προκαλεί σημαντική άνοδο^{12,13,15,19} στα επίπεδα της apoA, επιδράσεις που χαρακτηρίζονται φυσικά ως επιθυμητές. Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης συμφωνούν με τα παραπάνω βιβλιογραφικά δεδομένα.

Τέλος, και όσον αφορά στα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α), αυτή θεωρείται πλέον ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης²⁰, αφενός μεν μέσω της αύξησης της εναπόθεσης LDL στο αγγειακό τοίχωμα, αφετέρου δε λόγω αναστολής της θρομβόλυσης²¹.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι σχετικά περιορισμένα. Σύμφωνα με αυτά, παρατηρείται σημαντική πτώση των επιπέδων της Lp(a)^{15,22}, ή τουλάχιστον ουδέτερη δράση του φαρμάκου²³. Στη δική μας μελέτη, η 12μηνη χορήγηση ραλοξιφαίνης επέδρασε ουδέτερα στα επίπεδα της Lp(a), στοιχείο που συνηγορεί για τουλάχιστον μη αύξηση των επιπέδων της Lp(a).

Εν κατακλείδι, η χορήγηση ραλοξιφαίνης σε υγιείς μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες βελτιώνει σε γενικές γραμμές το λιπιδαιμικό profile των γυναικών αυτών, συμβάλλοντας έτσι στην ευεργετική δράση του φαρμάκου στο καρδιαγγειακό σύστημα και στην ελάττωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Summary

Mavroudi E, Mavroudi M, Vavilis D, Dogramatzi F, Goulis D, Bassagiannis H, Bontis IN.

Effect of raloxifene on lipids profile in healthy post-

menopausal women

Helen Obstet Gynecol 19(1):20-24, 2007

Objective: To evaluate the effect of raloxifene on lipids profile in healthy postmenopausal women.

Material and Methods: Raloxifene 60 mg per day was administrated 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 difference between the two groups. The levels of total cholesterol, triglycerides, apoA, apoB and Lp(a) were measured in serum at the beginning, at three, six and twelve months. Statistical analysis was performed using the logismic SPSS 11.

Results: The total cholesterol and the LDL showed a significant decrease in the group of women who received raloxifene in comparison to controls. On the other hand, the levels of apoA showed a significant increase. The levels of triglyceride, apoB and Lp(a) did not show significant changes in the two groups.

Conclusion: It seems that raloxifene administration in healthy postmenopausal women does not influence negatively the lipids profile, while has a positive effect on some of them.

Key words: Raloxifene, menopause, lipids profile.

Βιβλιογραφία

- Jordan VC. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 1. Receptor interactions. *J Med Chem* 2003; 46(6):883-908.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-7
- Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev* 1999; 20(3):418-34.
- Tremollieres F, Lopes P. Specific estrogen receptor modulators (SERMs). *Press Med* 2002; 31(28):1323-8.
- Matthews KA, Meilanh E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321:641-6.
- Stevenson JC, Crook D, Godslan IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98:83-90.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-45.
- Delmas P, Ensrud K, Adachi JD et al. Efficacy of

- raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: for-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3609-17.
9. Figtree GA, Lu YQ, Webb CM, Collins. Raloxifene acutely relaxes coronary arteries in vitro by an estrogen receptor-dependent and nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation* 1999; 100:1095-101.
 10. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene evaluation. *JAMA* 1999; 281(23):2189-97 (Erratum, 282:2124).
 11. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH 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.
 12. 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.
 13. Kung AW, Chao HT, Huang KE, Need AG, Tachakraichana N, Loh FH et al. Efficacy and safety of raloxifene 60 milligrams/day in postmenopausal Asian Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3130-6.
 14. Morii H, Ohashi Y, Taktani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers on bone turnover in Japanese postmenopausal controlled trial. *Osteoporos Int* 2003; 14(10):793-00.
 15. 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.
 16. Abdullah KN, Raof A, Raof M. Effectiveness and safety of raloxifene in post-menopausal women. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15(5):266-9.
 17. Steiner G. Diabetes and atherosclerosis-a lipoprotein perspective. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 3):S38-S44.
 18. Nieckelsen T, Creatsas G, Rechberger T, Depypere H, Erenus M, Quail D et al. Euralox 1 Study Group. Differential effects of raloxifene and continuous combined hormone replacement therapy on biochemical markers of cardiovascular risk: results from the Euralox 1 study. *Climacteric* 2001; 4(4):320-31.
 19. Francucci CM, Daniele P, Iori N, Camilletti A, Massi F, Boscaro M. Effects of raloxifene on body fat distribution and lipid profile in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(7):623-31. Erratum 2005; 28(9):868.
 20. Scanu A. The role of lipoprotein (a) in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease and its utility as predictor of coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3:385-90.
 21. Dahlen GH. Lp (a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108:111-26.
 22. Sangrar W, Bajzar L, Nesheim M, Koshinsky M. Antifibrinolytic effect of recombinant lipoprotein (a) in vitro is primarily due to attenuation of t-PA-mediated Clu-plasminogen activation. *Biochemistry* 1995; 94:5151-7.
 23. 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.