

Κλινικοεργαστηριακές
μελέτεςΕπίπεδα της hsCRP και της ομοκυστεΐνης
σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που
λαμβάνουν ραλοξιφαίνη

Ε. Μαυρουδή¹
 Μ. Μαυρουδή²
 Δ. Βαβίλης³
 Κ. Βογιατζής⁴
 Η. Μπασαγιάννης⁴
 Ι.Ν. Μπόντης³

Περίληψη

Σκοπός: Η εκτίμηση της επίδρασης της ραλοξιφαίνης στα επίπεδα της hsCRP και της ομοκυστεΐνης 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. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και το BMI. Τα επίπεδα της hsCRP και της ομοκυστεΐνης μετρήθηκαν στην αρχή της μελέτης, στους 3, 6 και 12 μήνες. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το λογισμικό SPSS 11.

Αποτελέσματα: Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της hsCRP και της ομοκυστεΐνης στις δύο ομάδες που μελετήθηκαν.

Συμπέρασμα: Η 12μηνη χορήγηση ραλοξιφαίνης δε φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της hsCRP και της ομοκυστεΐνης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Όροι ευρετηρίου: Ραλοξιφαίνη, εμμηνόπαυση, hsCRP, ομοκυστεΐνη.

Εισαγωγή

Κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας τα καρδιαγγειακά επεισόδια είναι σημαντικά λιγότερα από εκείνα των ανδρών. Αυτό αποδίδεται στην καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων. Μετά την εμμηνόπαυση, όταν παύει πλέον να υπάρχει η καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων, η συχνότητα των καρδιαγγειακών παθήσεων ανέρχεται σημαντικά, σε σημείο ώστε η καρδιαγγειακή νόσος να αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες της τρίτης ηλικίας¹.

Η αθηροσκλήρυνση είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της καρδιαγγειακής νόσου και θεωρείται ως ένα σύμπλοκο φαινόμενο στο οποίο εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί, μεταξύ των οποίων η φλεγμονή και η θρόμβωση παίζουν ένα ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο². Η hsCRP και η ομοκυστεΐνη θεωρούνται σήμερα δύο ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα δεδομένου ότι σχετίζονται με φλεγμονή και θρόμβωση^{3,4}. Επομένως, οι δύο αυτές ουσίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η ραλοξιφαίνη SERM δεύτερης γενεάς χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως στην εμμηνόπαυση για πρόληψη της απώλειας οστίτη ιστού. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν την επίδραση της ραλοξιφαίνης στα επίπεδα της hsCRP και της ομοκυστεΐνης είναι περιορισμένα.

¹Μ.Ε.Θ. Α.Ν.Θ. Θεαγένειο, ²Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Θ. Αγ. Δημήτριος, ³Α' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ., ⁴Β.Π.Π. Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία:
 Ε. Μαυρουδή
 Λασκαράτου 12
 546 46 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 426010
 E-mail: elenama_2004@yahoo.com

Πίνακας 1. Σύγκριση των μέσων τιμών της hsCRP (mg/L) στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 (μήνες) μεταξύ των ομάδων I και II και στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 σε κάθε ομάδα χωριστά.

Χρόνος (μήνες)	0	3	6	12
Ομάδα I	0,2915±0,1123	0,2899±0,1118	0,2884±0,1112	0,2870±0,1106
Ομάδα II	0,1644±0,0428	0,1642±0,0428	0,1626±0,0423	0,1623±0,0419
P ₁	NS	NS	NS	NS
P ₂		NS	NS	NS
P ₃		NS	NS	NS

Πίνακας 2. Σύγκριση των μέσων τιμών της ομοκυστεΐνης (μmol/L) στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 (μήνες) μεταξύ των ομάδων I και II και στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 σε κάθε ομάδα χωριστά.

Χρόνος (μήνες)	0	3	6	12
Ομάδα I	11,263±1,124	11,207±1,18	10,362±1,033	10,983±1,095
Ομάδα II	11,570±1,232	11,611±1,230	11,456±1,220	11,787±0,930
p1	NS	NS	NS	NS
p2		NS	NS	NS
p3		NS	NS	NS

Ο λόγος αυτός μας οδήγησε στη διενέργεια αυτής της μελέτης, με σκοπό να εκτιμήσουμε την επίδραση της βραχυχρόνιας χορήγησης της ραλοξιφαίνης στα επίπεδα της hsCRP και της ομοκυστεΐνης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό και μέθοδοι

Στη μελέτη πήραν μέρος 26 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στις 12 χορηγήθηκε ραλοξιφαίνη σε δόση 60 mg ημερησίως για 12 μήνες (Ομάδα I), ενώ οι υπόλοιπες 14 αποτέλεσαν την ομάδα μαρτύρων (Ομάδα II). Λόγω του περιορισμένου αριθμού των γυναικών που πήραν μέρος στη μελέτη, αυτές επελέγησαν έτσι ώστε να μην υπάρχει σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), τις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική άσκηση και τη χρήση καπνού. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν: τουλάχιστον 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 ορμονικών σκευασμάτων. 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, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και μαστογραφία. Οι γυναίκες ενημερώνονταν για το σκοπό της μελέτης και λαμβανόταν συγκατάθεση αυτών.

Η hsCRP και η ομοκυστεΐνη μετρήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης (χρόνος 0), στο 3μηνο, 6μηνο και

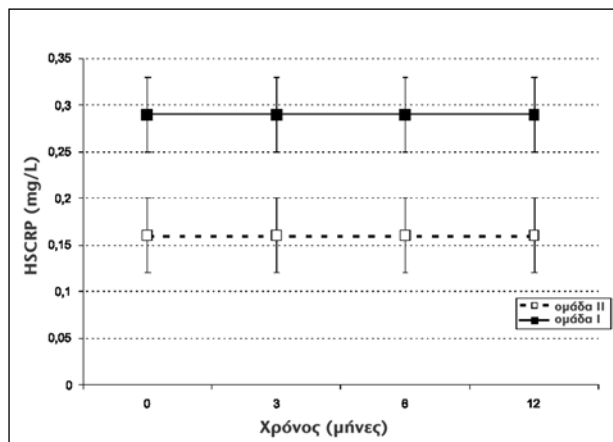
12μηνο. Η λήψη του αίματος γινόταν στις 08.00 και μετά από 12ωρη νηστεία. Το αίμα τοποθετούταν σε σωληνάρια, τα οποία περιείχαν EDTA, λιθιούχο ηπαρίνη και νατριούχο ηπαρίνη. Στη συνέχεια γινόταν φυγοκέντρηση σε 2.500g και ο ορός αποθηκευόταν στους -70°C. Η hsCRP μετρήθηκε στον ορό και έγινε σε αναλυτές ανοσοχημείας της IMMAGE. Οι φυσιολογικές τιμές με τη μέθοδο αυτή είναι 0,02-0,74 mg/dL. Η ομοκυστεΐνη μετρήθηκε στον ορό με την ανοσολογική μέθοδο που χρησιμοποιεί αναλυτή φθορισμού ImxAbbot. Τιμές κάτω των 15 μmol/L θεωρήθηκαν ως φυσιολογικές.

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. Ως p_1 χαρακτηρίζεται ο βαθμός σημαντικότητας ανάμεσα στις δύο ομάδες στους χρόνους που μελετήθηκαν, ενώ ως p_2 και p_3 ο βαθμός σημαντικότητας στα άτομα της ομάδας της ραλοξιφαίνης μεταξύ τους και της ομάδας των μαρτύρων αντίστοιχα.

Αποτελέσματα

Στον πίνακα 1 φαίνονται οι μεταβολές της hsCRP στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 μήνες και οι οποίες απεικονίζονται στο σχήμα 1. Δε διαπιστώθηκε καμία σημαντική μεταβολή, τόσο μεταξύ των δύο ομάδων, όσο και μεταξύ των γυναικών της ίδιας ομάδας.



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

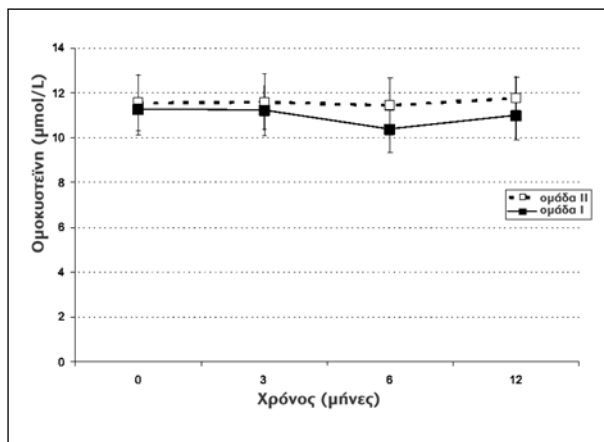
Στον πίνακα 2 φαίνονται οι μεταβολές της ομοκυστεΐνης στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 μήνες και οι οποίες απεικονίζονται στο σχήμα 2. Και εδώ δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, η 12μηνη χορήγηση ραλοξιφαΐνης δε μετέβαλε σημαντικά τα επίπεδα της hsCRP, και της ομοκυστεΐνης στις υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που μελετήθηκαν.

Η hsCRP θεωρείται ότι παρουσιάζει στενή συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νόσο. Αύξηση της hsCRP είναι δυνατόν να προαναγγέλλει οξύ ισχαιμικό σύνδρομο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και θεωρείται η ουσία αυτή ως ο πλέον ισχυρά συνδεδεμένος σχετικός δείκτης για κίνδυνο αφηνίδιου θανάτου από καρδιαγγειακό επεισόδιο³. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την επίδραση της ραλοξιφαΐνης στα επίπεδα της hsCRP σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Συγκεκριμένα τρεις, μόνο, σχετικές μελέτες μπορούσαμε να βρούμε κατά την τελευταία επταετία στο pubmed⁵⁻⁷. Και στις τρεις αυτές μελέτες δε διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση της βραχυχρόνιας χορήγησης ραλοξιφαΐνης σε δοσολογία από 60-120 mg ημερησίως στα επίπεδα της hsCRP σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στοιχείο που έρχεται σε πλήρη συμφωνία με τα δικά μας αποτελέσματα. Τα ευρήματα αυτά στηρίζουν την άποψη ότι η ραλοξιφαΐνη ασκεί μία ουδέτερη δράση στα επίπεδα της hsCRP του ορού στις γυναίκες αυτές.

Η ομοκυστεΐνη είναι σήμερα γενικά αποδεκτό ότι προκαλεί βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων συμβάλλοντας, έτσι, στην αθηροσκλήρωση και θρόμβωση⁸. Επίσης, έχει υποστηριχθεί ότι αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και ελαττώνει τη διαθεσιμότητα του νιτρικού οξείδους⁷. Η αύ-



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

ξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης του ορού κατά την εμμηνόπαυση υποδηλώνει μία στενή σχέση μεταξύ του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης και των επιπέδων των οιστρογόνων και προάγει έναν από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η εμμηνόπαυση επηρεάζει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου⁹. Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του ορού είναι παράγοντες γενετικοί, διατροφικοί και τρόπος ζωής (άσκηση, κάπνισμα, κ.λπ.)⁹. Σε αρκετές μελέτες έχει εκτιμηθεί η επίδραση της ραλοξιφαΐνης, από μόνη της ή σε σύγκριση με την HRT, στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{5,7,10-13}. Σε όλες αυτές τις μελέτες η χορήγηση της ραλοξιφαΐνης ήταν βραχυχρόνια, από 6-24 μήνες, η δε δοσολογία από 60-150 mg ημερησίως. Πτώση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και μάλιστα στατιστικά σημαντική, παρουσιάστηκε σε όλες τις παραπάνω μελέτες. Στη δική μας μελέτη να, μεν, δεν παρουσιάστηκε πτώση αλλά ούτε και αύξηση και τα επίπεδα της ουσίας παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων, εύρημα που στηρίζει την άποψη ότι η ραλοξιφαΐνη δεν έχει δυσμενή επίδραση στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Συμπερασματικά, η ραλοξιφαΐνη, φάρμακο που κερδίζει έδαφος στην πρόληψη απώλειας οστίτη ιστού στην εμμηνόπαυση, δε φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς τα επίπεδα της hsCRP και της ομοκυστεΐνης, ουσιών που συσχετίζονται άμεσα με την αθηροσκλήρωση. Οπωσδήποτε, όμως, χρειάζονται προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες και μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Summary

Mavroudi E, Mavroudi M, Vavilis D, Vogiatzis K, Basagiannis H, Bontis IN.

HsCRP and homocysteine levels in healthy postmenopausal women treated with raloxifene.

Helen Obstet Gynecol 19(1):42-45, 2007

Objective: To evaluate the effect of raloxifene on hsCRP and homocysteine serum levels in 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. Statistical analysis was performed using the logismic SPSS11.

Results: There were no significant alterations in hsCRP and homocysteine levels in the two studied groups.

Conclusion: It seems that raloxifene administration in healthy postmenopausal women does not influence hsCRP as well as homocysteine levels.

Key words: Raloxifene, menopause, hsCRP, homocysteine.

Βιβλιογραφία

1. Wenger NK, Speroff L, Packard BN. Cardiovascular health and disease in women. *Engl J Med* 1993; 329:247-56.
2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340:115-26.
3. Toss H, Lindahl B, Siegban A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC study group. Fragmin during instability in coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96:4204-10.
4. Van Baal WM, Smolders RG, van der Mooren MJ, Teerlink T, Kenemans P. Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol* 1999; 94:485-91.
5. Walsh BW, Paul S, Wild RA et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1):214-8.
6. De Valk-de Roo GW, Stehouwer CD, Meijer P et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women: a 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2993-3000.
7. Gol M, Akan P, Dogan E, Karas C, Saygili U, Posaci C. Effects of estrogen, raloxifene and hormone replacement therapy on serum C-reactive protein and homocysteine levels. *Maturitas* 2006; 53(3):252-9.
8. Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Pharmacother* 2000; 34(1):57-65.
9. Mijatovic V, Van der Mooren MJ. Homocysteine in postmenopausal women and the importance of hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(8):764-7.
10. Mijatovic V, Netelenbos C, Van der Mooren MJ, De Valk de Roo GW, Jakobs C, Kenemans P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. 1998; 70(6):1085-9.
11. 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):50-3.
12. Smolders RG, Vogelvang TE, Mijatovic V et al. A 2-year, randomized, comparative, placebo-controlled study on the effects of raloxifene on lipoprotein (a) and homocysteine. *Maturitas* 2002; 41(2):105-14.
13. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Musacchio MC, Luisi S, Petraglia F. Menopause, the cardiovascular risk factor homocysteine and the effects of treatment. *Treat Endocrinol* 2004; 3(6):393-400.