

## POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZDA RALOKSİFEN VE KALSİTONİN TEDAVİLERİNİN BİR YILLIK SONUÇLARI

*Gülcan GÜRER<sup>1</sup>, Ömer Faruk ŞENDUR<sup>1</sup>, Ali AYDENİZ<sup>1</sup>, Ali Hakan AYDEMİR<sup>1</sup>*

### ÖZET

**Amaç:** Yaşlı osteoporozlu kişilerde özellikle de postmenopozal kadınlarda kemik kırık riski daha yüksektir. Raloksifen postmenopozal osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan selektif östrojen reseptör modülatördür. Kalsitonin kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve osteoporozlu bireylerde kullanım için önerilir. Bu çalışma postmenopozal osteoporozda raloksifen ve kalsitonin tedavilerinin etkilerini araştırmak ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerini kıyaslamak için planlandı.

**Yöntem:** Bu amaçla çalışmaya 44 postmenopozal osteoporozlu (raloksifen grubu: 22, kalsitonin grubu: 22) hasta alındı. Hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Hastalarda lomber omurganın ve sol femur proksimalinin KMY'ü dual energy X-ray absorptiometry kullanılarak tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılı sonunda olmak üzere iki kez ölçüldü. Birinci gruba günde 60 mg raloksifen verilirken, ikinci gruba kalsitonin 200 IU/ gün nazal olarak verildi.

**Bulgular:** Bu tedaviler sonrası lomber omurgada raloksifenle ( $p=0.011$ ) ve kalsitoninle ( $p=0.008$ ) istatistiksel olarak belirgin bir düzelmeye saptanırken, femur KMY ölçümlerinde her iki grupta birinci yılın sonunda anlamlı bir iyileşme saptanmadı ( $p>0.05$ ). Gruplar arası kıyaslamalarda ise KMY iyileşmesi açısından bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Postmenopozal osteoporozlu hastalarda raloksifen ve kalsitonin tedavileri bir yılın sonunda trabeküler kemikte belirgin olarak iyileşme sağlarken kortikal kemikte değişiklik gözlenmedi.

**Anahtar kelimeler:** Postmenopozal osteoporoz, kalsitonin, raloksifen

### One Year Results of Raloxifene and Calcitonin Treatments in Postmenopausal Osteoporosis

### SUMMARY

**Objective:** The risk of bone fractures is higher in osteoporotic elderly people, particularly in postmenopausal women. Raloxifene is the only selective estrogen receptor modulator that has been approved for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcitonin inhibits bone resorption and is recommended for use in women with osteoporosis. This study was performed to investigate the effects of raloxifene and calcitonin treatments in postmenopausal osteoporosis by comparison of the respective bone mineral density (BMD) values.

**Materials and methods:** Forty four women with postmenopausal osteoporosis (raloxifene: 22, calcitonin :22) were enrolled in this study. Patients were divided into two groups randomly. BMD was measured twice in the lumbar spine and left proximal femur before treatment and at the end of one year by using dual energy X-ray absorptiometry. Raloxifene was administered at a dose of 60 mg/day to the first group; calcitonin was given 200IU per day as a nasal spray.

**Results:** Although statistically significant improvement was found in the lumbar spine with raloxifene ( $p=0.011$ ) and calcitonin ( $p=0.008$ ) treatments, no improvement was determined in femur BMD ( $p>0.05$ ) level at end of the first year. Statistical difference was not observed between two groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** While significant improvement was produced in trabecular bone with raloxifen and calcitonin treatments at the end of one year, no change was observed in cortical bone by the two treatments.

**Key words:** Postmenopausal osteoporosis, calcitonin, raloxifene

Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikromimari yapısında bozulma ve kırık riskinde artma ile karakterize bir hastalıktır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) kullanılarak ölçülür. Düşük KMY'nin kırık riskini artırdığı bilinmektedir. Ulusal Osteoporoz Risk Değerlendirmesi, 12 aylık takipte 50 yaş ve üzerindeki postmenopozal kadınlarda -2.5 veya daha düşük T skoruna sahip olanların, olmayanlara göre kırık riskinin 2,74 kez daha fazla olduğunu bildirmiştir.<sup>1-2</sup>

Osteoporozun en önemli komplikasyonu kırıktır. Bu nedenle, kırık riskini azaltmak için tanı konulduğu anda hızlı ve etkin bir osteoporoz tedavisine başlanmalıdır.<sup>3</sup> Osteoporoz tedavisinde

kullanılan bifosfonatlar, kalsitonin ve selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) gibi ilaçların bir kısmı osteoklastları inhibe ederek reorbsiyonu azaltarak etki gösterirler.<sup>4-8</sup>

Bu çalışmanın amacı, postmenopozal osteoporozda kalsitonin ve raloksifen tedavilerinin bir yıllık kullanımı sonrası KMY üzerine olan etkilerini araştırmak ve tedavi sonuçlarını bu açıdan kıyaslamaktır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2003-Kasım 2005 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, AYDIN

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği Osteoporoz İzlem Polikliniğine başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya 44 postmenopozal osteoporozlu kadın hasta dahil edildi.

Hastaların yaş, boy, kilo, günlük kalsiyum alım miktarları ve menopoz yaşı sorgulandı ve kaydedildi. Günlük kalsiyum alımını hesaplamak için hastalara günde tüketilen süt (su bardağı/gün), peynir (dilim/gün) ve yoğurt miktarı (kase/gün) sorgulandı ve her bir birim 200 mg kalsiyum olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen 44 hasta, rastgele olarak 2 gruba ayrıldı. Kalsitonin ve raloksifenle tedavi edilen hastalar 22'ser hastadan oluşmaktaydı. Bir gruba salmon kalsitonin 200 IU/gün nazal, diğer gruba raloksifen hidroklorid 60mgr/gün ve her iki gruba da kalsiyum 1000 mgr/gün olarak verildi. Hastalara, tedavi öncesi ve 1 yıllık tedavi sonrası olmak üzere 2 kez KMY ölçümü yapıldı.

Sonuçlar, ortalama±standart sapma şeklinde sunuldu. Grup içi tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla Wilcoxon testi, gruplar arası karşılaştırmada ise Mann Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

Yaş, vücut kitle indeksi, günlük kalsiyum alımı ve menopoz süresi açısından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1). Raloksifen ve kalsitonin gruplarında ilaca bağlı herhangi bir yan etki gelişmedi.

Lomber KMY açısından; kendi içinde kıyaslandığında raloksifen ( $p=0.011$ ) ve kalsitonin

grubunda ( $p=0.008$ ) tedavi sonrasında, öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda ise istatistiksel bir farklılık bulunmadı (Tablo 2).

Femur KMY açısından ise her iki grupta da tedavi sonrası, öncesi ile karşılaştırıldığında raloksifen ( $p=0.257$ ) ve kalsitonin grubunda ( $p=0.909$ ) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmadı. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda da yine bir farklılık gözlenmedi (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Osteoporoz hastalığının yüksek prevalansı nedeniyle sadece batı ülkelerinde değil aynı zamanda Asya'da ve Latin Amerika'da da görülen yaygın bir sağlık sorunudur. Hastalığın en büyük komplikasyonu yüksek morbidite ve hatta mortaliteye yol açabilen omurga ve kalça kırıklarıdır. Bu nedenle osteoporozun tedavisi ve önlenmesi son derece önemlidir. Bu konuda son 10 yılda postmenopozal kadınlarda bir çok çift kör plasebo kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre uygun tedavinin, kırık riskini büyük ölçüde azalttığı (%30-50) gösterilmiştir. Kırık için en büyük risk faktörünün düşük KMY olması nedeniyle tedavide kemik kaybını önleyen ilaçlar tercih edilmektedir.<sup>9</sup>

SERM'ler hedef dokuya bağlı olarak östrojen reseptör agonisti veya antagonisti gibi hareket eder. Raloksifen bir benzotiofen olarak memede ve endometriumda östrojenin etkisini inhibe ederken

**Tablo 1.** Grupların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), günlük kalsiyum tüketimi (Ca) ve menopoz süresi ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) değerleri ve gruplar arası karşılaştırmalar

	Raloksifen Ort±SS	Kalsitonin Ort±SS	p
Yaş	57.41 ± 6.79	59.73 ± 9.76	0.366
VKİ	27.16 ± 3.15	27.81 ± 4.78	0.598
Ca (mg)	431.82 ± 167.29	436.36 ± 264.66	0.946
Menapoz süresi (yıl)	11.55 ± 8.38	15.81 ± 9.89	0.134

**Tablo 2.** Grupların lomber KMY ortalama ve standart sapma değerleri ile bu değerlerin grupların kendi içinde ve birbiriyle kıyaslanması

Lomber 1-4 T skoru	Raloksifen Ort±SS	Kalsitonin Ort±SS	p (gruplar arasında)
Tedavi öncesi	-2.61 ± 0.85	-2.69 ± 0.26	0.981
Tedavi sonrası	-2.44 ± 0.88	-2.46 ± 0.33	0.742
p (gruplar içinde)	0.009	0.006	

**Tablo 3.** Grupların femur KMY ortalama ve standart sapma değerleri ile bu değerlerin grupların kendi içinde ve birbiriyle kıyaslanması

Femur total T skoru	Raloksifen Ort±SS	Kalsitonin Ort±SS	p (gruplar arasında)
Tedavi öncesi	-1.67 ± 0.57	-1.73 ± 0.74	0.518
Tedavi sonrası	-1.54 ± 0.69	-1.66 ± 0.56	0.411
p (gruplar içinde)	0.257	0.909	

kemik ve lipid metabolizmasında ise östrojenin agonisti gibi hareket eder. Erken postmenopozal kadınlarda, postmenopozal kemik kaybını önler ve kemik döngüsü belirleyicilerinin düzeyini azaltır.<sup>10-13</sup>

MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasının sonuçlarına göre, vertebral kırığı olan ve olmayan kadınlarda kırık insidansını sırasıyla %30 ve %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada, raloksifenin non-vertebral fraktüre etkisi olmadığı bildirilmektedir.<sup>14</sup>

Kalsitonin, tiroid C hücrelerinde sentezlenen bir peptiddir. Osteoklast aktivitesini direkt olarak inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır. Belirgin etki için gereken minimum doz günde 200 IU dir. Postmenopozal kadınlarda kalsitonin, kansellöz kemikle kıyaslandığında kortikal kemik kaybına daha az etkilidir. Bazı kontrollü çalışmalarda osteoporotik kadınlarda yeni kırık oluşumunu azalttığı öne sürülmüştür. Ayrıca PROOF (Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures) çalışmasında osteoporozlu postmenopozal kadınlarda periferik fraktürlerinden ziyade vertebral fraktür hızını yaklaşık %30 azalttığı bildirilmiştir.<sup>15-18</sup>

Biz de çalışmamızda raloksifen ve kalsitoninin postmenopozal osteoporozlu kadın hastalarda bir yıllık tedavisinin lomber ve femur KMY'si üzerine olan etkisini araştırdık. Raloksifen ve kalsitoninle vertebral KMY'de bir yıl sonunda belirgin iyileşme sağlanırken her iki ilacın da kalça üzerine belirgin etkilerinin olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak her iki ilacın lomber vertebra üzerine olan olumlu etkisi femura göre daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte bir yılın sonunda tedavi öncesine göre femur KMY ortalaması istatistiksel olarak belirgin olmasa da daha iyi olarak saptandı. KMY'deki osteoporoz lehine ilerlemenin durması da yine istenen bir tedavi sonucudur şeklinde yorumlanabilir. İki ilaç arasında ise KMY açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Heri iki grupta da hiçbir yan etki gelişmedi. Bu çalışmanın bulguları daha önceki çalışmalarla uyumludur. Ancak her iki ilacın karşılaştırıldığı bir çalışma ulaşılabilen literatür taramasında bulunamadı.

## KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285: 785-95.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int 1994;4:368-81.
3. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001;286: 2815-22.
4. Lindsay R, Cosman F. The pharmacology of estrogens in osteoporosis. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles of bone biology. Academic Press, San Diego, 1996:10638.
5. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles of bone biology. Academic Press, San Diego, 1996:103752.
6. Azria M, Avioli L. Calcitonin. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles of bone biology. Academic Press, San Diego, 1996:108398.
7. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebocontrolled trial. BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1895900.
8. Rosen CJ, Chesnut CH III, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:190410.
9. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002; 8:359:2018-26.
10. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1992;326: 85256.
11. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Ames RW, Reid IR. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. Am J Med 1995;99: 63641.
12. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a doubleblind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 1997;15:95562.
13. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 1994;86:52737.
14. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. 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.
15. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000;109:26776.
16. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Jupsin I, de Longueville M, Franchimont P et al. A double-blind, placebocontrolled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. Am J Med

- 1995;98:45258.
17. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ* 1989;299:47779.
  18. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:55661.

**YAZIŞMA ADRESİ**

*Yrd. Doç. Dr. Gülcan GÜRER*  
*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD*  
*09100 AYDIN*

*Tel* : 0 533 4595107  
*Fax* : 0 256 2146495

*E-posta* : ggurer@adu.edu.tr  
ggurer04@yahoo.com

*Geliş Tarihi* : 19.01.2006  
*Kabul Tarihi* : 11.05.2006