

Raloksifen Hidroklorid'in Postmenopozal Osteopenik ve Osteoporotik Kadınlarda Etkisi

Erdin İlter, Can E. Tüfekçi, Hakan Karalök, Osman Batur, Hürkan Akyol

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Raloksifen hidroklorid'in postmenopozal osteopenik ve osteoporotik kadınlarda etkisi

Amaç: Raloksifen'in postmenopozal osteopenik ve osteoporotik kadınlarda 12 aylık kullanımını takiben meydana gelen değişimlerin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Menopoz Polikliniği'ne başvuran postmenopozal düşük kemik mineral yoğunluklu 274 hastada, raloksifenin kemik mineral yoğunluğu, serum kolesterol konsantrasyonları, endometriyal kalınlık ve mamografi gibi birçok parametrede yaptığı değişiklikler araştırıldı. 234 vaka raloksifen (60mg/g) grubuna, 40 vaka da kontrol grubuna alındı.

Bulgular: Her iki gruptaki kadınların lomber omurga ve femur boynu kemik mineral yoğunlukları başlangıçta benzer değerlerde iken, 12. ay sonunda sadece raloksifen grubunun değerlerinde belirgin bir artış gözlemlendi. Raloksifen grubunun serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein konsantrasyonlarında belirgin bir azalma görülürken, trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein konsantrasyonları değişmedi. Endometriyal kalınlık başlangıçta her iki grupta da benzer değerlerde iken, 12. ay sonunda raloksifen grubunda belirgin bir inceleme saptandı. Raloksifen kullanan vakalarda meme dansitesinde belirgin bir değişiklik tespit edilmezken, kontrol grubundaki birçok hastada meme dansitesi arttı. Her ne kadar ateş basması raloksifen grubunda daha sık gözlemlense de diğer yan etkiler açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Günlük 60 mg raloksifen tedavisi kemik mineral yoğunluğunu artırırken, serum total kolesterol ile düşük dansiteli lipoprotein konsantrasyonlarını azaltmakta, endometriyumu stimüle etmemekte ve meme dansitesini etkilememektedir.

Anahtar kelimeler: Raloksifen hidroklorid, kemik mineral yoğunluğu, serum kolesterol konsantrasyonları, endometriyal kalınlık, meme dansitesi

ABSTRACT

Effects of raloxifene hydrochloride in postmenopausal osteopenic and osteoporotic women

Objective: To assess the related changes in postmenopausal osteopenic and osteoporotic women after receiving raloxifene for a period of 12 months.

Material and Methods: We examined the changes in various parameters (bone mineral density, serum cholesterol concentrations, endometrial thickness and mammography) attributable to raloxifene in 274 postmenopausal patients with low bone mineral density who had consulted our hospital's menopause clinic. 234 subjects were assigned to the raloxifene group, 40 to the control group.

Results: While the baseline levels of lumbar spine and femur neck mineral densities were similar for both groups, at the end of the 12th month both these levels increased only at the raloxifene group. Serum concentrations of total and low-density lipoprotein cholesterol showed a significant decrease in the raloxifene group, whereas serum concentrations of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides did not change. Endometrial thickness was similar in both groups at the beginning but there was a significant reduction in the thickness of the raloxifene group at the 12th month. There was no change in the breast density of the raloxifene group, whereas in the control group breast density increased in many subjects. Although hot flashes were seen more in the raloxifene group, all other adverse events were similar in both groups.

Conclusion: Daily therapy with 60mg raloxifene increases bone mineral density, lowers serum concentrations of low-density lipoprotein and total cholesterol, does not stimulate the endometrium and does not influence breast density.

Key words: Raloxifene hydrochloride, bone mineral density, serum cholesterol concentrations, endometrial thickness, breast density

Bakırköy Tıp Dergisi 2005;1:20-28

GİRİŞ

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikromarisinde değişiklikler ve bunun sonucunda kemik kır-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Can E. Tüfekçi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Zuhuratbaba, Bakırköy, İstanbul -Turkey

Telefon / Phone: +90-505-293-0427

Faks / Fax: +90-212-542-4491

Elektronik posta adresi / E-mail address: cantufekci@superonline.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 13 Nisan 2005 / April 13, 2005

Kabul tarihi / Date of acceptance: 4 Mayıs 2005 / May 4, 2005

ılğanlığında artışla karakterize sistemik bir hastalıktır. Günümüz dünyasındaki yaşlı popülasyonda en sık karşılaşılan kırık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde osteoporoz nedeniyle her yıl yaklaşık 1.3-1.5 milyon kırık vakasıyla karşı karşıya kalınmaktadır (1). Tüm dünyada yaşam süresinin uzaması sonucu daha belirginleşen osteoporoz ve buna bağlı kırıklar günümüzde büyük önem taşımaktadır. Halen osteoporoz ve buna bağlı kırıklara yönelik birçok tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM), osteoporoz tedavisine son dönemlerde sunulan yeni bir ilaç grubudur.

Klinik olarak kullanıma çıkan ilk SERM grubu ilaç tamoksifendir. Ancak bazı yan etkileri nedeniyle şu anda klinik kullanımı meme kanseri ile sınırlıdır. Tamoksifen gibi raloksifen hidroklorid de meme kanserinin tedavisi amacıyla geliştirilmiştir. Raloksifen hidroklorid, tamoksifenden farklı olarak benzotiyofen sınıfından bileşiklerin bir üyesidir. 1980'li yıllarda yapılan araştırmalar tamoksifene dirençli metastatik meme kanserlerinde raloksifenin de başarısız olduğunu gösterince ilaç bir dönem raflara geri dönmüş, ancak tamoksifenin endometriyal neoplazi riskini artırdığı anlaşılınca tekrar gündeme gelmiştir. 1994'de raloksifenin yumurtalıkları alınmış dişi sıçanlarda tamoksifenin aksine endometriyal proliferasyonu engellediği gösterilmiş (2) ve takip eden yıllarda, raloksifenin kemik kaybını engellediğini tespit eden bir çok çalışma yayınlanmıştır (3-9). Raloksifenin yan etkilerinin azlığı bu ilacı osteoporozda daha da popüler hale getirmiştir. Bu çalışmamızda raloksifenin osteopenik ve osteoporotik postmenopozal kadınlarda 1 yıllık kullanımını takiben meydana gelen değişiklikler ele alındı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızdaki hastalar Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği'ne Nisan 2003 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında başvuranlar arasından seçildi. Araştırmaya postmenopozal dönemdeki (son adet tarihi 1 yıldan daha önce olanlar, ya da FSH değerleri 40 IU/L ve üzerinde olanlar), dual enerjili X-ışınli absorpsiyometri (DXA) taramasından geçirilip lomber vertebra veya kalça T skor değerlerinden herhangi biri -1'in altında olan hastalar dahil edildi. Derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü, serebro vasküler olay hikayesi mevcut olanlar, glukoz ve lipid metabolizmasına ait anormallikleri olan ve bu hastalıklara bağlı ilaç kullananlar, hipertansiyonlular, renal ve hepatik bozuklukları olanlar, tiroid ile ilgili hastalıklara bağlı ilaç kullananlar, steroid kullananlar, son 6 ay içerisinde hormon replasman tedavisi (HRT) alanlar ve kanser hastaları araştırma kapsamına alınmadı.

Hastalar ilk ziyaretlerinde geniş bir anamnez alınarak değerlendirildi. Takiben kan biyokimyası ile hemogram (Cell-dyn® 3700/ Abbott) ve hormon tahlilleri (AIA-1800ST, Tosoh) yapıldı. Hastaların mamografileri (Senographe-DRM-Medical Systems, General Electric) çekilip, vakaların meme dansiteleri BIRADS (American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System

breast density score) sınıflandırması ile değerlendirildi (10). Tamamen yağ dokusu içeren meme dokusu BIRADS I, genelde yağ ancak az da olsa fibroglandüler doku içeren meme dokusu BIRADS II, heterojen meme dokusu BIRADS III (küçük kitlelerin görünmemesine neden olabilir), aşırı artmış dansitedeki meme dokusu ise BIRADS IV (mamografi sensitivitesinin azaldığı grup) olarak tanımlandı. BIRADS sınıflandırmasında meme dansiteleri III ve IV olarak kategorize edilen vakalarda, yoğun dansite nedeniyle farkedilmesi zor olan küçük kitlelerin tespiti için meme ultrasonografisi (USG) (Logiq-200 version 2.01 General Electric) yapıldı. Hastaların genital sistem muayeneleri yapıp, smear tetkikleri alındı. Endometriyal kalınlık için, transvajinal USG (Logiq-200 version 2.01 General Electric) ile uzun ekseninde en geniş ön arka çap ölçüldü. Endometriyal kalınlığı 5 mm üzerinde olanlar ile postmenopozal kanama şikayeti olan hastalara probe küretaj uygulanması planlandı, ancak ilginç olarak başvuran hastalar arasında probe küretaj uygulaması gerektiren bir olguya rastlanmadı.

Uygun kriterlere sahip olan toplam 274 hasta araştırmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastalar konu ile ilgili bilgilendirildi. 40 hasta kontrol grubu olarak ayrılırken, 234 hasta 60mg/gün raloksifen hidroklorid kullanmak üzere araştırmaya alındı. 40 kişilik kontrol grubuna 600 mg/gün iyonize kalsiyum ve 400 IU/gün D vitaminine başlandı. İkinci gruba aynı dozda kalsiyum ve D vitaminine ek olarak 60 mg/gün raloksifen hidroklorid başlandı. Her iki grup da her ay kontrole çağırılarak ilaç kullanımları ve şikayetleri sorgulandı. İlk kez ilaç kullanımı başladıktan sonra ortaya çıkan veya kötüleşen herhangi bir klinik bulgu, belirti veya hastalık yan etki olarak tanımlandı. Hastalar ayrıca genital muayene ve transvajinal USG ile değerlendirildi. İlaç kullanımını engelleyecek düzeyde şikayeti olanlar ile ilaçlarını tarif edilen düzeyde kullanmayan olgular araştırmadan çıkartıldı.

Bir yıllık ilaç kullanımını takiben vakaların tekrar biyokimya ve hemogram tahlilleri yapıldı, mamografileri çekildi. BIRADS sınıflandırmasında III ve IV. kategorilere giren ve 1 yıllık takip sonucu bu sınıflandırmaya göre meme dansitesinde artış gösteren vakalar meme USG ile değerlendirildi. Genital muayene yapıldı ve smear alınıp incelendi. Endometriyal kalınlığın artış gösterdiği hastalar ile vajinal kanama şikayeti olanlara probe küretaj ile endometriyal doku örnekleme yapıldı. Vakaların kemik mineral yoğunluk (QDR®4500 Acclaim® Elite series) ölçümleri tekrarlandı. Hastaların tüm kan tetkikleri hasta-

nemiz biyokimya laboratuvarında, jinekolojik değerlendirmeleri kliniğimizde, meme ultrasonografik değerlendirmeleri hastanemiz radyoloji ünitesinde gerçekleştirildi. Mamografi çekim ve değerlendirmelerinin ise ancak %92'si hastanemizde gerçekleştirilebildi.

Araştırmaya dahil edilen toplam 274 vakadan birinci yıl sonunda raloksifen tedavisi alanların %9.4'ü (22/234), kontrol grubunun ise %12.5'i (5/40) araştırmayı bıraktı. Raloksifen grubundaki 22 vakadan 19'u, kontrol grubundaki 5 vakadan 2'si araştırmayı yan etkiler nedeniyle bıraktı.

Grupların istatistiksel karşılaştırmalarda Student's t, Mann Whitney U, paired t test, ki-kare, Fisher exact test ve Mc Nemar testleri kullanıldı. Araştırma halen kliniğimizde devam etmektedir. İleri dönem sonuçları önümüzdeki yıllarda açıklanacaktır.

BULGULAR

Raloksifen (rlx) grubuna alınan hastaların yaş ortalaması 58±5.35, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması ise 56±5.47 olarak hesaplandı (p≥0.05). Rlx grubundaki hastalar ortalama 47.5±2.70 yaşında son adetlerini görmüşlerdi ve ortalama 10.6±4.82 yıldır menopozdaydılar (p≥0.05). Kontrol grubundaki vakalar ise ortalama 47.3±2.57 yaşından beri menopozdaydılar ve ortalama 9.7±5.28 yıldır adet görmüyorlardı (p≥0.05) (Tablo 1).

Her iki grupta da gravida ve parite değerleri benzerdi. Histerektomi, daha önce hormon replasman tedavisi alma, sigara içme, birinci derece akrabalarda meme ve endometriyum kanseri öyküsü de gruplarda yine benzer sıklıktaydı (p≥0.05) (Tablo 1).

Tüm vakalara araştırmaya alınmadan önce transvajinal USG ile değerlendirme yapıldı. Rlx grubundaki 234 vakadan daha önce histerektomi geçirmemiş 175 vakanın ortalama endometriyal kalınlığı 2.71±0.84 mm, kontrol grubundaki 40 vakadan daha önce histerektomi geçirmemiş 32 vakanın ortalama endometriyal kalınlığı 2.76±0.95 mm olarak saptandı (p≥0.05). Bir yıllık takipten sonra rlx grubunda araştırmaya devam eden 212 vakadan histerektomi geçirmemiş 158'ine transvajinal USG ile

endometriyal kalınlık değerlendirmesi yapıldı. Ortalama endometriyal kalınlık 2.56±0.81 mm olarak hesaplandı. Kontrol grubunda araştırmaya devam eden 35 vakadan histerektomi geçirmemiş 31'inde ise ortalama endometriyal kalınlık 2.75±0.97 mm idi. Rlx grubunda 1. yıl sonunda endometriyal kalınlık değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştı (p<0.001) (Tablo 2). Rlx grubunda endometriyal kalınlık ölçümü yapılan 158 vakadan 3'ünde (%1.89) endometriyal kalınlıkta artış saptandı. Bu grupta araştırmaya katılan 234 hastadan uterusu intakt olan 175 vakanın 5'inde (%2.8) ilaç kullanımı sırasında vajinal kanama şikayeti oldu. Bu vakaların hiçbirinde vajinal ya da servikal bir patoloji tespit edilmedi. Kontrol grubunda da endometriyal kalınlık ölçümü yapılan 31 vakadan 1'inde (%3.22) endometriyal kalınlıkta artış saptandı. Kontrol grubunda vajinal kanama şikayeti sadece 1 vakada (%3.22) ortaya çıktı. Her iki grubun endometriyal kalınlıkta artış ve vajinal kanama şikayetleri

Tablo 1: Katılımcıların bazal özellikleri

	Kontrol Grubu Ortalama (SD)	Raloksifen Grubu Ortalama (SD)
Yaş	56.9±5.47	58±5.35
Menopoz yaşı	47.3±2.57	47.5±2.70
Men. süresi	9.7±5.28	10.6±4.82
Gravida	5.5±2.69	5.7±3.5
Parite	3.7±2.25	3.9±2.59
	n(%)	n(%)
Histerektomi olanlar	8(20)	59(25,2)
Önceki HRT kullanıcıları	11(27,5)	76(32,5)
Halen sigara içenler	6(15)	29(12,3)
Ailede meme kanseri öyküsü	3(7,5)	17(7,2)
Ailede korpus kanseri öyküsü	1(2,5)	5(2,13)
Ateş basması şikayeti olanlar	4(10)	21(8,9)

*p≥0.05 bütün karşılaştırmalar için, SD: Standart sapma

Tablo 2: Endometriyal kalınlık değerlendirilmesi

	Kontrol grubu		Raloksifen grubu	
	Başlangıç(n=32)	Birinci yıl(n=31)	Başlangıç(n=175)	Birinci yıl(n=158)
Endometriyal kalınlık(mm)	2.76±0.95	2.75±0.97	2.71±0.84	2.56±0.81†

†p<0.001, *p≥0.05 diğer karşılaştırmalar için,

karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($p \geq 0.05$). Rlx grubunda endometriyal kalınlıkta artma tespit edilen 3, vajinal kanama şikayeti oluşan 5 vakaya (toplam $n=8$, %5.06) ve kontrol grubunda endometriyal kalınlıkta artma tespit edilen 1, vajinal kanama şikayeti oluşan 1 vakaya (toplam $n=2$, %6.44) probe küretaj ile endometriyal doku örnekleme yapıldı. Yapılan endometriyal doku örneklemelerinin histopatolojisi bütün vakalarda atrofik endometriyum olarak değerlendirildi.

Araştırmamıza katılan bütün vakalara başlangıçta ve araştırmanın birinci yılı sonunda mamografi çekildi. Mamografiler dansiteleri açısından BIRADS sınıflandırması ile değerlendirildi (10). Başlangıç meme dansiteleri BIRADS III ve IV kategorisine giren vakalar meme USG ile değerlendirildi. Başlangıçta her iki grupta da mamografik değerlendirme sonuçları ve yapılan meme USG sayısı farklı değildi ($p \geq 0.05$). Araştırmanın sonunda vakaların mamografileri tekrarlandı. Rlx grubunda araştırmaya devam eden 212 vakadan sadece 2'sinde (%0.94) BIRADS sınıflandırmasına göre meme dansitesinde artış olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise 5 vakada (%14) artış tespit edildi ($p < 0.001$). Araştırmanın 1. yılı sonunda mamografik değerlendirmede meme dansiteleri BIRADS III ve IV kategorisine giren ve meme dansitesinde artış saptanan vakalar meme USG ile değerlendirildi. Birinci yıl sonunda rlx grubunda yapılması gereken meme USG sayısı değişmezken ($n=23$, %10.8), kontrol grubunda ($n=8$, %22.9) rlx grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artış gözlemlendi ($p < 0.05$).

Başlangıçta her iki grubun ortalama kemik yoğunlukları benzer değerlerdeydi ($p \geq 0.05$). Rlx grubundaki vakaların ortalama femur boynu kemik mineral yoğunluğu 0.669 ± 0.06 gr/cm², lomber omurga için bu değer 0.834 ± 0.08 gr/cm² idi. Kontrol grubunda ise femur boynu ortalama kemik mineral yoğunluğu 0.670 ± 0.05 gr/cm², lomber omurganınki 0.838 ± 0.08 gr/cm² idi. Araştırmanın birinci yılı tamamlandığında ölçümler tekrarlandı. Rlx grubundaki 212 vakanın ortalama femur boynu kemik

mineral dansiteleri 0.683 ± 0.05 gr/cm²'ye, lomber omurga kemik mineral dansiteleri 0.849 ± 0.08 gr/cm²'ye yükselmişti. 1. yıl sonunda femur boynunda %2.09, lomber omurgada ise %1.79'lık anlamlı derecede bir artış söz konusuydu. Kontrol grubunda ise tam tersine 1. yıl sonunda femur boynunda %1.64, lomber omurgada %1.55'lik azalma gözlemlendi. Her iki grup karşılaştırıldığında, rlx grubundaki kemik mineral yoğunluğu artışı belirgin derecede anlamlıydı ($p < 0.001$) (Tablo 3).

Vakaların başlangıç hematokrit değerleri, trombosit sayımları, kanama ve pıhtılaşma zamanları her iki grupta da benzerdi ($p \geq 0.05$). Araştırmanın birinci yılı sonunda tekrarlanan bu tetkiklerde herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi ($p \geq 0.05$). Tüm vakaların kanları aynı şekilde biyokimya laboratuvarında da değerlendirildi. Rlx grubundaki 234 vaka ile kontrol grubundaki 40 vakanın başlangıç kan total protein, kalsiyum, total bilirubin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfat ve kreatin ortalama değerleri benzerdi ($p \geq 0.05$). Araştırmanın birinci yılı tamamlandığında bu değerler tekrar ölçüldü. Başlangıç ve bir yıl sonraki değerler arasında anlamlı değişiklik yoktu. Her iki gruptaki kan biyokimya değerleri karşılaştırıldığında da anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p \geq 0.05$).

Her iki grupta da araştırmaya dahil edilen vakaların açlık kan glukoz (akş) değerleri kaydedildi. Başlangıçta bu değerler her iki grupta da benzerdi ($p \geq 0.05$). Rlx grubunda akş değerleri ortalama 104.1 ± 20.8 mg/dl, kontrol grubunda ise 106.9 ± 22.6 mg/dl olarak hesaplandı. Araştırmanın birinci yılında rlx grubundaki değerler ortalama %5.95 azalırken, kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik olmadı. Birinci yıl sonunda her iki grubun akş değerleri karşılaştırıldığında, rlx grubunun açlık kan şekeri değerlerinde anlamlı derecede bir düşüş saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 4). Rlx grubunda, kontrol grubuna kıyasla başlangıç değerleri benzer ($p \geq 0.05$) olmasına karşın, total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde birinci yıl sonunda belirgin bir azalma tespit edildi

Tablo 3: Kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²)

	Kontrol grubu		Raloksifen grubu	
	Başlangıç(n=40)	Birinci yıl(n=35)	Başlangıç(n=234)	Birinci yıl(n=212)
Femur boynu KMY	0.670±0.05	0.659±0.04	0.669±0.6	0.683±0.5
Lomber omurga KMY	0.838±0.08	0.825±0.08	0.834±0.08	0.849±0.08
Femur boynu KMY değişimi (%)		-%1.64		+%2.09†
Lumber omurga KMY değişimi (%)		-%1.55		+%1.79†

† $p < 0.001$ (KMY:Kemik mineral yoğunluğu)

Tablo 4: Açlık Kan Şekeri düzeyleri

	Kontrol grubu		Raloksifen grubu	
	Başlangıç(n=40)	Birinci yıl(n=35)	Başlangıç(n=234)	Birinci yıl(n=212)
AKŞ (mg/dl)	106.9±22.6	106.1±22.8	104.1±20.8	97.9±20.1
AKŞ değişimi (%)		-%0.75		-%5.95†

†p<0.001,*p≥0.05 diğer karşılaştırmalar için

Tablo 5: Serum kolesterol değerleri

	Kontrol grubu		Raloksifen grubu	
	Başlangıç(n=40)	Birinci yıl(n=35)	Başlangıç(n=234)	Birinci yıl(n=212)
T.Koles. (mg/dl)	201.9±26.3	204.3±25.2	208.9±26.2	188.5±27.0
LDL Koles (mg/dl)	118.4±28.4	120.1±26.3	125.3±32.4	104.8±33.9
HDL Koles (mg/dl)	59.5±11.3	59.6±10.6	60.3±14.7	61.4±14.7
TG (mg/dl)	122.1±29.3	123.1±27.9	119.8±35.4	118.0±34.9
T.Koles değişimi(%)		+%1.18		-%9.76†
LDL Koles değişimi (%)		+%1.44		-%16.28†
HDL Koles değişimi (%)		+%0.16		+%1.82
TG değişimi (%)		+%0.82		-%1.5

†p<0.001,*p≥0.05 bütün karşılaştırmalar için

Tablo 6: 12 aylık dönem içerisinde herhangi bir zaman karşılaşılan yan etkiler ve sıklıkları

	Kontrol grubu		Raloksifen grubu	
	n	%	n	%
İlacı bırakanlar	5	12.5	22	9.4
Ateş basması	6	15	41	17
Grip sendromu	5	12.5	30	12.8
Ayak krampı	3	7.5	29	12.3
Baş ağrısı	2	5	6	2.5
Kusma, bulantı	1	2.5	5	2.1
Kilo alma	4	10	23	9.8
Terleme	1	2.5	14	5.9
Kas ağrısı	1	2.5	10	4.2
Eklem ağrısı	0	0	3	1.2
Uykusuzluk	0	0	2	0.8
Döküntü	0	0	1	0.4
Periferik ödem	0	0	1	0.4
Memede hassasiyet	1	2.5	6	2.5
Vaj. Kanama	1(n=32)	3.1	5(n=175)	2.8
Tromboemboli tanısı	0	0	2	0.8

*p≥0.05 bütün karşılaştırmalar için, araştırmanın başlangıcında uterusu intakt olan vakalar

(p<0.001). Rlx kullanan grupta bir yıl sonunda total kolesterol değerlerinde %9.76'lık, LDL kolesterolde ise %16.28'lik bir azalma gözlemlendi. Kontrol grubunda ise bir yıl sonunda total kolesterol değerlerinde %1.18'lik, LDL kolesterolde ise %1.44'lük bir artış oluşmuştu. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserid değerlerinde ise, hem başlangıç hem de birinci yıl sonuçlarının-

da iki grup arasında anlamlı bir fark ve değişiklik bulunmadı (p≥0.05) (Tablo 5).

Araştırmaya 234'ü rlx grubuna, 40'ı kontrol grubuna dahil edilmek üzere toplam 274 vaka katıldı. Birinci yılın sonunda rlx grubunda 22 vaka (%9.4), kontrol grubunda ise 5 vaka (%12.5) araştırmayı bıraktı (p≥0.05). Rlx grubundaki 17 vakanın (%7.2) ilacı bırakma sebebi ateş bas-

malarındaki artışı. Bu sayı kontrol grubunda 2 (%5) idi ($p \geq 0.05$). Rlx grubundaki 2 vaka (%0.8) ilacı tromboembolik hastalık tanısı konulduktan sonra bıraktı. Bu iki vaka da da şikayetler ilaç kullanımının ilk 2 ayında ortaya çıktı. Kontrol grubunda bu tür şikayeti olan hiçbir vakaya rastlanmadı. Rlx grubunda araştırmayı bırakan 3 (%1.2), kontrol grubunda da 3 (%7.5) vaka ilaç kullanmayı herhangi bir şikayet olmadan kendiliklerinden bırakmıştı. Her iki grupta da en sık gözlenen şikayet ateş basmasıydı. Başlangıçta rlx grubunda %8.9 (n=21) olan ateş basması şikayeti oranı %17'ye (n=41) çıkmıştı. Kontrol grubunda ise ateş basması şikayeti başlangıçta %10 (n=4) iken birinci yıl sonunda %15'e yükselmışti. Rlx grubunda ateş basması şikayetindeki %95 artışa karşın kontrol grubundaki artış sadece %50 idi. Rlx grubundaki bu artış kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Araştırmanın sonunda her iki grupta memede hassasiyet şikayetleri benzer oranlarda oluştu. Rlx grubunda 6 vaka (%2.56), kontrol grubunda 1 vaka (%2.5) memede hassasiyet tarif etti, ancak hiçbiri ilaç kullanımını bırakmadı ($p \geq 0.05$). Daha öncede belirttiğimiz gibi rlx grubunda 5 (%2.8), kontrol grubunda ise 1 (%3.1) vakada vajinal kanama şikayeti oluştu ($p \geq 0.05$). Yapılan probe küretajlar sonucunda bütün vakalara patoloji laboratuvarında atrofik endometriyal doku tanısı konuldu. Ateş basmasından sonra en sık gözlenen yan etki grip sendromuydu ve her iki grupta da sıklığı benzerdi ($p \geq 0.05$). Diğer yan etkiler ve görülme sıklıkları için de grip sendromuna benzer şekilde, iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p \geq 0.05$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Raloksifen bazı dokulara östrojen agonisti, bazı dokulara da östrojen antagonisti olarak etki eder. Raloksifen kemik dokusunda östrojene benzer etkiler gösterir. Delmas ve ark.(9) raloksifen 60 mg/g kullandıkları vakaların kemik mineral yoğunluklarında lomber omurgada ortalama %1.6, kalçada %1.6, femur boynunda %1.2, total vücutta ise %1.4 civarında artış bulmuşlardır. Plasebo grubunda ise lomber omurga ve kalçada %0.8, femur boynunda %1.3, total vücutta %0.6'lık azalma saptamışlardır. Lufkin ve ark. (11) 1998'de yaptıkları araştırmada raloksifen 60 mg/g kullanımını takiben lomber omurgada %1.8 ve femur boynunda %1'lik artış olduğunu bildirdiler. Ettinger ve ark. (12) ise 1999'da MORE çalışmasının 36 aylık sonuçlarını değerlendirerek, lomber omurgada %2.6

ve femur boynunda %2.1' lik artışlar tespit ettiler. Bu çalışma, önceki çalışmalara nazaran daha yüksek oranlar içermektedir. Bu çalışma aynı zamanda raloksifenin omurga kırıklarında da etkili olduğunu gösterdi, ancak femur kırıkları için sonuçlar anlamlı değildi. 2000'de Johnston ve ark. (13), Ettinger'le aynı oranlarda lomber omurga kemik mineral yoğunluğu artışı saptarken, femur boynunda daha yüksek bir orandan bahsettiler. Ortalama %2.5'lik bir artış tespit edilmişti. Son olarak Liu ve ark.(14) Çinli kadınlarda raloksifen ile lomber omurga kemik mineral yoğunluğu değerlerinde ortalama %3.3'e varan bir artış buldular. Çalışmamızda da benzer değerler elde edildi. Lomber omurga kemik mineral yoğunluğunda ortalama %1.8, femur boynunda ise ortalama %2.1 civarında artışlar saptandı. Bu sonuç, daha önce yapılan bir çok çalışmada olduğu gibi kontrol grubuna göre oldukça anlamlıydı. Her ne kadar Liu ve ark. çalışmalarında plasebo grubunun lomber omurga kemik mineral yoğunluğu değerlerinde artış bulmuş olsa dahi, Delmas ve ark.(9) gibi biz de kalsiyum ve D vitamini takviyesi almasına rağmen kontrol grubumuzun hem lomber omurga hem de femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerlerinde sırasıyla %1.5, %1.6 oranlarında azalma tespit ettik. Bu sonuç raloksifenin kemik yoğunluğundaki azalmanın önüne geçtiğini, hem durdurucu hem de tedavi edici bir özelliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, raloksifen 60 mg/g kullanımının serum LDL kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonlarını kontrol grubuna göre sırasıyla ortalama %16.3 ve %9.7 oranlarında anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. HDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarında ise, kontrol grubunda da olduğu gibi, anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Daha önce yapılan birçok çalışmada da benzer etki görülmüştür. Delmas ve ark.(9) LDL kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonlarında sırasıyla ortalama %10 ve %6.4'luk azalma tespit ettiler. De Leo ve ark. (15) ise çalışmamıza daha yakın değerler olan LDL kolesterol-

Tablo 7: Raloksifen 60 mg/g'ün serum lipid konsantrasyonları üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Çalışma	LDL	Total
	Kolesterol	Kolesterol
	%	%
Delmas ve ark.(9) (1997)	-10	-8.5
Vincenzo ve ark. (15) (2001)	-15	-8.5
Lasco ve ark.(16) (2004)	-13	-
Bizim çalışmamız (2004)	-16.3	-9.7

de %15 ve total kolesterolda %8.5'lük azalma saptadılar. Benzer şekilde Lasco ve ark.(16) LDL kolesterolda ortalama %13'lük bir azalma bildirirken, Liu ve ark.nın çalışmaları da (14) bu bulguları destekledi. Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan araştırmalarla kıyaslandığında, total ve LDL kolesterol değerlerinde bu güne kadar bildirilen en farklı azalmayı tespit etmiştir (Tablo 7) . Serum kolesterol değerleri gibi kardiyovasküler risk belirteçlerine olan pozitif etkisi, raloksifenin kardiyovasküler açıdan koruyuculuğuna işaret edebilir (17-20).

Östrojen replasman rejimlerinde endometriyal stimülasyonu önlemek amacıyla mutlaka beraberinde progesterin uygulanması gerektiği bilinmektedir (21,22). Oysa ki çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuç raloksifenin endometriyal doku üzerinde, daha önceki birçok çalışmanın da gösterdiği gibi, östrojen antagonisti etkisi olduğunu kanıtlamaktadır (9,23). Çalışmamızda her iki grupta vajinal kanama şikayeti açısından da bir fark olmadığı görüldü. 1999'da yapılan benzer bir çalışmada da raloksifen kullananlarda vajinal kanama şikayetinde bir artış saptanmamıştır (24).

Raloksifenin östrojen antagonisti etkilerini endometriyumda olduğu gibi meme dokusu üzerinde de görmekteyiz. Bilindiği gibi mamografik görüntüleme geç-evre meme kanserinde insidansı ve mortaliteyi azaltmaktadır (25-28). Mamografinin sensitivitesini azaltabilecek en önemli faktör ise meme dansitesidir (29,30). Meme dansitesindeki artış meme kanserinde bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır (31). Meme dansitesindeki artış ile gelen bu risk, mamografinin hassasiyetini etkilemesi yanı sıra başlı başına bir risk faktörü olarak da tanımlanabilir(32). Bu verilerden yola çıkarak çalışmamızda vakaların mamografik görüntülemeleri meme dansitesine göre sınıflandırıldı ve ilaç kullanımını takiben, kendi başına bir risk faktörü olarak kabul edilen meme dansitesinde bir artış olup olmadığı incelendi. Çalışmamızda başlangıç meme dansitesi skorları ve meme USG gereksinim oranları her iki grupta birbirine oldukça yakındı. Ancak araştırmanın birinci yılı sonunda mamografiler tekrarlandığında, kontrol grubundaki vakaların meme dansitelerinde raloksifen grubuna kıyasla belirgin bir artış olduğu görüldü. Bu nedenle kontrol grubunda yapılan meme USG oranı 2 kattan daha fazla artmıştı (%22.9, n=8). Raloksifen kullanan grupta ise bu oran hemen hemen aynıydı (%10.8, n=23). Başlı başına bir risk faktörü olan meme dansitesinin raloksifen kullananlarda neredeyse hiç artmaması, bu ilacın meme dokusu üzerindeki etkilerini doğrular düzeydeydi. Jackson ve ark.(33) raloksifenin

meme dansitesine olan etkisini hormon replasman tedavisi alanlarla karşılaştırıp benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Raloksifen kullananlarda meme dansitesinde artış oranı %0.9 iken, hormon replasmanı alanlarda bu oran %70.2 gibi çok yüksek değerlerde tespit edilmiştir. Ancak bu araştırmada herhangi bir kontrol grubu bulunmamaktaydı. Çalışmamız postmenopozal dönemdeki düşük kemik mineral yoğunluklu ancak herhangi bir ilaç tedavisi almayan kadınlardaki meme dansitesinin doğal seyrini kontrol grubu kullanarak tespit etmiş ve bunu raloksifen kullananlarla kıyaslama imkanı sağlamıştır. Raloksifenin meme dokusuna etkisi, bu grup hastalarda meme dansitesinde ve dolayısıyla meme kanseri insidansında ortaya çıkabilecek artışı azaltabilecek düzeydeydi. Ancak araştırmamıza katılan vakaların hepsinin kemik mineral yoğunluğunun düşük olması, bu osteoporotik kadınların östradiol yaşam boyu daha az maruz kalmış olmalarından kaynaklanabilirdi. Bu düşük östradiol maruziyeti vakalarımızın meme kanseri açısından düşük riskli bir grup olabileceğini düşündürmekteydi. MORE çalışmasının 4 yıllık sonuçlarında da benzer problemden bahsedilmektedir (34). Çalıştığımız grubun ortalama gebelik sayısının 5.7 gibi yüksek değerlerde olması da bu konudaki şüphelerimizi destekler düzeydedir. Bu şüphelerden dolayı yüksek riskli gruplardaki raloksifen etkisinin sonuçları merakla beklemekteyiz (35).

Çalışmamızda raloksifenin açlık kan şekeri değerleri de takip edildi. Çalışmamıza alınan vakaların ortalama açlık kan şekeri değerleri başlangıçta her iki grupta benzer iken, birinci yıl sonunda raloksifen kullanan gruptaki vakaların açlık kan şekeri ortalama değerinin %5.9 düştüğünü, kontrol grubunda ise anlamlı bir değişiklik olmadığını saptadık. Her ne kadar MORE çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında (24) raloksifenin açlık kan şekeri değerlerine etki ettiğini göstermediyse de birinci yıl sonunda tespit ettiğimiz bu düşüş raloksifenin, postmenopozal dönemde özellikle ülkemizde sık rastlanan diyabetik kadınlarda da rahatlıkla kullanılabilmesi açısından önemlidir. Lee ve ark.(36) her ne kadar raloksifenin postmenopozal sağlıklı kadınlarda insülin sensitivitesini azalttığını göstermiş olsa da, çok sayıda çalışma raloksifenin insülin sensitivitesi ve glisemik kontrole herhangi bir etkisi olmadığını savunmaktadır (37,38).

Ateş basması raloksifen kullanan grubumuzda en sık (%17) karşılaşılan yan etkiydi. MORE çalışmasının 4 yıllık sonuçlarında bu oran raloksifen 60mg/g kullanan grupta %10.6 iken plasebo grubunda %7.1 civarındaydı (p<0.001)

(34). MORE çalışmasındaki düşük oran, bu çalışmadaki vakalarda menopoz sonrası ortalama sürenin 18-19 yıl civarında olmasına bağlanabilir. Ancak bizim çalışmamızda hastaların menopozda geçirdikleri ortalama süre sadece 10 yıl civarındaydı. MORE çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında ateş basmasına bağlı ilaç bırakma oranı raloksifen 60 mg/g kullananlarda %0.7 olarak belirtilirken (12) bizim çalışmamızda raloksifen kullanan hastaların %7.2'si (17/234) bu şikayet nedeni ile ilaç kullanımını kesmişti. Raloksifen kullanımı sonucu artış saptadığımız ateş basmasını, bu ilacın erken postmenopozal dönemde kullanımını kısıtlayan en önemli faktör olarak görmekteyiz Literatürde bildirilen farklı veriler nedeniyle bu

konuda halen bir fikir birliğine varılamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız raloksifenin kemik mineral yoğunluğunu artıran etkisini kanıtlamaktadır. Raloksifen bu etkisinin yanı sıra, serum lipid profilinde kardiyovasküler riski düşürücü etkiler ile meme ve endometriyal dokuyu koruyucu etkiler de göstermektedir. Aynı etkiler östrojen tedavisinde izlenememektedir. Raloksifenin kan şekeri profiline etkisi de dikkat çekicidir. Ancak raloksifenin kullanımının ateş basmasını artırması ilacın postmenopozal erken dönemde kullanımını kısıtlayabilir. Bu nedenle raloksifenin düşük doz östrojen ile beraber kullanımını düşünülebilir. Bu şekilde her iki ilaç grubunun da faydalı etkileri bir araya toplanabilir.

KAYNAKLAR

- Melton LJ Etiology, diagnosis and management. In: B Riggs, LJ Melton (eds) 3rd.ed. Epidemiology of fractures. New York: Raven Press, 1988,s133-154.
- Turner CH, Sato M, Bryant HU: Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994;135:2001-2005.
- Short L, Glasebrook AL, Adrian MD, Cole H, Shetler P, Rowley ER, et al. Distinct effects of selective estrogen receptor modulators on estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cGh proliferation. *J Bone Miner Res* 1996;11:S482.
- Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C: A controlled trial of raloxifene (LY 139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996;11:835-842.
- xDraper MW, Boss SM, Huster WJ, Neild JA. Effects of raloxifene hydrochloride on serum markers of bone and lipid metabolism: dose response relationships. *Calcif Tissue Int* 1994;54:339-342.
- Kauffman RF, Bensch WR, Roudebush RE, et al: Hypocholesterolemic activity of raloxifene (LY 139481): pharmacological characterization as a selective estrogen receptor modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:146-153.
- 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;177:1458-1464.
- Anzano MA, Peer CW, Smith JM, et al: Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:123-125.
- 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;337:1641-1647.
- American College of Radiology. Breast imaging and reporting data system (BI-RADS™). 3rd ed. Reston (VA): American College of Radiology; 1998
- Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T et al: Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-1754.
- 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. *JAMA* 1999;282:637-645.
- Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ et al: Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444-3450.
- Liu JL, Zhu HM, Huang QR, Zhang ZL, Li HL, Qin YJ, et al. Effect of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004;84:269-273.
- 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;184:350-353.
- Lasco A, Gaudio A, Morabito N, Previti M, Mileto A, Frisina N, Cucinotta D: Effects of a long-term treatment with raloxifene on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetologia* 2004;47:571-574.
- Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW: 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;85:214-218.
- 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;279:1445-1451.
- Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C, Taskinen MR, Elomaa I: Antiatherogenic effects of adjuvant antiestrogens: a randomized trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:429-433.
- Cox DA, Sashegyi A, Paul S. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11(Suppl 2):S207.
- The Writing Group for the PEPi Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPi) Trial. *JAMA* 1996;275:370-375.
- Woodruff JD, Pickar JH: Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213-1223.
- de Azevedo GD, do Prado MF, Ferriani RA, dos Reis RM, Berezowski AT, Ribeiro TF, et al: Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal women: a transvaginal Doppler study. *Maturitas* 2004;47:195-200.
- 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;281:2189-2197. [Erratum, *JAMA* 1999;282:2124.]

25. Chu KC, Smart CR, Tarone RE: Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1125-1232.
26. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al: 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353:1903-1908.
27. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE: Followup after 11 years: update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:263-270.
28. Bjurstram N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al: The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80:2091-2099.
29. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC: Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992;184:613-617.
30. Ma L, Fishell E, Wright B, Hanna W, Allan S, Boyd NF: Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:781-785.
31. Wolfe JN: Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:1130-1137.
32. Brisson J, Morrison AS, Khalid N: Mammographic parenchymal features and breast cancer in the breast cancer detection demonstration project. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1534-1540.
33. Jackson VP, San Martin JA, Secret JA, McNabb M, Carranza-Lira S et al: Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:389-394.
34. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al: Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-134.
35. XNational Institute of Health, Office of Cancer Communications: Publication of MORE Trial Results Support Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR). Press Release of National Cancer Institute, 1999
36. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA: Differential effects of raloxifene and estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:683-688.
37. Barrett-Connor E, Ensrud KE, Harper K, Mason TM, Sashegyi A, Krueger KA, Anderson PW: 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;25:919-930.
38. Cagnacci A, Paoletti AM, Zanni A, Arangino S, Ibba G, Orru M, et al: Raloxifene does not modify insulin sensitivity and glucose metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4117-4121.