

Raloksifenin Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kemik Döngüsü Belirleyicileri Üzerine Etkileri

The Effect of Raloxifene on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women

Duygu GELER KÜLCÜ, Nuray ALPTEKİN, Haydar GÖK, Peyman YALÇIN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İbn-i Sina Hastanesi, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Postmenopozal osteoporozlu hastalarda bir yıl süreyle raloksifen kullanımının kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik döngüsü belirleyicileri üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğe başvuran ardışık 75 postmenopozal osteoporozlu kadın çalışmaya alındı. Hastalar raloksifen ve kontrol olmak üzere randomize olarak iki gruba ayrıldı. Raloksifen grubu; raloksifen 60 mg/gün ile birlikte kalsiyum 1000 mg/gün ve D vitamini 800 İÜ/gün, kontrol grubu ise kalsiyum 1000 mg/gün ve D vitamini 800 İÜ/gün aldı. Çalışma başlangıcında ve 1 yıl sonunda kemik döngüsü belirleyicileri, femur boynu ve lomber omurga KMY değerleri ölçüldü.

Bulgular: Raloksifen grubundan 40 hasta, kontrol grubundan 25 hasta çalışmayı tamamladı. Hastaların ortalama yaşı ve ortalama menoz yaşı sırasıyla raloksifen grubu için 56 ve 45, kontrol grubu için 62 ve 42 yıldı. Bir yıllık tedavi sonunda, raloksifen grubunda sadece lomber omurga KMY değerlerinde anlamlı artış saptandı ($p=0,034$). Serum kalsiyum düzeyinde anlamlı artış saptanırken ($p=0,014$), diğer biyokimyasal belirleyicilerde anlamlı değişim kaydedilmedi. Kontrol grubunda ise lomber omurga ve femur boynu KMY'de ve osteoporoz belirleyicilerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. İki grupta da ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etki görülmedi.

Sonuç: Bir yıl süreyle 60 mg/gün raloksifen postmenopozal kadınlarda iyi tolere edilmiş ve lomber KMY'yi anlamlı olarak arttırmıştır. Kalça KMY'de anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52:115-8*

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, raloksifen, kemik döngüsü belirleyicileri, kemik mineral yoğunluğu

Summary

Objective: To investigate the effect of one year treatment with raloxifene on bone mineral density (BMD) and bone turnover markers in postmenopausal women.

Materials and Methods: 75 postmenopausal women with osteoporosis were recruited into study and randomized to raloxifene or control group. Raloxifene group received raloxifene 60 mg, calcium 1000 mg and vitamin-D 800 IU daily. Control group received 1000 mg calcium and 800 IU vitamin-D daily. Bone turnover markers as well as BMDs of lumbar spine and femoral neck were evaluated in each group at baseline and after one year of treatment.

Results: 65 patients completed the study. Mean age and mean menopause age of raloxifene group (n=40) were 56 and 45 years respectively; and of control group (n=25) were 62 and 42 years respectively. After 1 year treatment, there was an increase in BMD of lumbar spine ($p=0.034$) but not that of femoral neck in the raloxifene group. There was no change in levels of bone turnover markers except calcium ($p=0.014$). There was no change in bone turnover markers and BMDs of the control group. We did not observe any serious adverse event causing withdrawal of medication.

Conclusion: One year treatment with raloxifene 60 mg/day in postmenopausal osteoporosis improves BMD of lumbar spine. *Turk J Phys Med Rehab 2006;52:115-8*

Key Words: Postmenopausal osteoporosis, raloxifene, bone turnover markers, bone mineral density

Giriş

Postmenopozal kadınlarda over fonksiyonunun azalması ile birlikte kemik döngüsü hızlanmakta, kemik kütlesi azalmakta ve sonuçta kırık riski artmaktadır. Hormon replasman tedavisi

(HRT), çeşitli yararlı etkileri yanında ciddi yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Kalça ve omurga kırıklarının önlemede; ancak koroner kalp hastalığı, venöz tromboembolizm, inme ve meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir (1). Kemik kütlesini arttırmak için HRT'ye alternatif olarak selektif östrojen resep-

tör modülatörleri geliştirilmiştir. Bu moleküller dokuya selektif olarak östrojen agonisti veya antagonisti etki gösterirler. İskelet sistemi, serum lipid metabolizması ve koagülasyon faktörleri üzerinde agonist etki görülürken, meme ve uterus dokusunda antagonist etki ortaya çıkmaktadır (2). Raloksifenin, endometriyum uyarıksızın kemik kaybını önlediği ve serum kolesterol düzeyini azalttığı gösterilmiştir (3-7).

Raloksifen steroid yapıda olmayan bir benzotiofen olup; sıçanlarda östrojen reseptörüne bağımlı dimetil benzantrazen ile indüklenen meme tümörü gelişimini inhibe ettiği ve nitrozometilüre ile indüklenen meme tümörlerinin ortaya çıkmasını azalttığı gösterilmiştir (8).

Raloksifenin iskelet sistemi üzerine etkileri incelendiğinde, nükleer faktör kappa-B reseptör aktivator ligandına (RANKL) bağlanarak, osteoklastik farklılaşma sürecini bloke eden ve osteoklastik apoptoza yardım eden osteoprotegerinin osteoblastlar tarafından üretimini uyardığı ve sonuçta antirezortif bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (9). Ayrıca raloksifenin, postmenopozal kadınlarda omurga kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (10,11).

Bu çalışmada, günde 60 mg/gün tek doz olarak verilen raloksifen tedavisinin, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik döngüsü üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma prospektif, randomize kontrollü ve çift kör bir deneysel çalışma niteliğindedir. Polikliniğe başvuran ve postmenopozal osteoporoz tanısı konulan 75 ardışık kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara yazılı bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı. Çalışma Ankara Üniversitesi Etik Kurul tarafından onaylandı. Hastalar rastgele sayılar tablosu kullanılarak iki ayrı gruba randomize edildi. Raloksifen grubunda 50 hasta ve kontrol grubunda 25 hasta yer aldı. Raloksifen grubu, raloksifen 60 mg/gün, kalsiyum 1000 mg/gün ve D vitamini 800 İÜ/gün alırken, kontrol grubu sadece kalsiyum 1000 mg/gün ve D vitamini 800 İÜ/gün aldı. Çalışmaya alınma kriterleri; femur boynu ve/veya lomber omurga T-skoru $-2,5$ ve altında olan, en az 4 yıldır menopozda, son 6 ay içinde bifosfonat, kalsitonin ve HRT kullanmamış olan, osteoporozu sebep olabilecek metabolik hastalıkları, kanser öyküsü ve menopozu bağımlı vejetatif semptomla-

rı şiddetli olmayan hastalar olup, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay hikayesi mevcut olanlar, glukoz ve lipid metabolizmasına ait anormallikleri olan ve bu hastalıklara bağlı ilaç kullananlar, hipertansiyon, renal ve hepatik bozuklukları olanlar, tiroid ile ilgili hastalıklara bağlı ilaç veya kortikosteroid kullananlar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalar, ateş basması, ayaklarda kramp, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kilo alma, terleme, kas ağrısı, eklem ağrısı, uykusuzluk, döküntü, periferik ödem, memede hassasiyet, vajinal kanama, tromboemboli gibi yan etkiler açısından her ay sorgulandılar.

Hastaların çalışma başlangıcında ve 1 yıl sonrasında serum parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, osteokalsin (OK), 25 hidroksi vitamin D ve idrar kalsiyum ve deoksipridinolin değerleri ölçüldü. Kan ve idrar örnekleri en az 12 saat açlık ardından sabah 09:00-11:00 saatleri arasında toplandı. Femur boynu ve lomber omurga (L2-L4) KMY, dual enerji X ray absorpsiyometri (DEXA) (Norland XR-36; Norland Co, Madison, WI) kullanılarak ölçüldü ve T-skorumu tespit edildi (tutarlılık hata payı: %1). Osteokalsin ve kalsitonin RIA tekniği ile, PTH immunolight 2000 chemiluminescence tekniğiyle, 25 hidroksi vitamin D ve idrar kalsiyum ve deoksipridinolin değerleri ise HPLC tekniği ile ölçüldü.

Grup içi değişimleri incelemek amacıyla Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. %95 güvenirlilik düzeyi ($p < 0,05$) anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Raloksifen tedavisi alan grupta, 50 hastanın 10'u düzensiz ilaç kullanımı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Böylece raloksifen grubunda 40, kontrol grubunda ise 25 olmak üzere toplam 65 hasta çalışmayı tamamladı. Her iki grupta da ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etki görülmedi. Ancak raloksifen tedavisi alan 3 hastada ateş basması ve 2 hastada meme hassasiyeti şikayetleri gözlemlendi. Bu şikayetler doz azaltılmasına gerek kalmadan kısa sürede kayboldular.

Hastaların ortalama yaşı raloksifen grubu için $56,23 \pm 6,25$, kontrol grubu için $61,68 \pm 7,84$ yıl idi. Ortalama menapoz yaşı raloksifen grubu için $44,72 \pm 5,34$, kontrol grubu için $42,16 \pm 6,31$ yıl idi. Her iki grubun başlangıç KMY değerleri ve biyokimyasal belirleyicileri Tablo 1'de gösterildi. Bir yıllık tedavi sonunda, raloksifen grubunda lomber omurga KMY değerlerinde anlamlı bir artış (%3,9) saptandı ($p = 0,034$). Femur boynu KMY'de gözlenen

Tablo 1. Grupların başlangıç bulguları.

Gruplar	Raloksifen	Kontrol
Yaş (yıl)	56,23±6,25	61,68±7,84
Menopoz yaşı (yıl)	44,72±5,34	42,16±6,31
L2-L4 KMY (g/cm ²)	0,76±0,09	1,32±0,61
Femur boynu KMY (g/cm ²)	0,72±0,09	0,72±3,71
Kalsiyum (mg)	9,67±0,45	9,27±0,15
Parathormon (pg/ml)	58,45±36,63	66,43±32,09
Osteokalsin (ng/ml)	15,87±18,14	11,4±13,11
25(OH)D3 (µg/l)	24,25±14,36	18,94±13,28
Deoksipridinolin (pmol/µmol kreatin)	12,06±10,10	8,43±14,24
İdrar kalsiyumu	175,23±86,40	155,3±66,40

artış anlamlı değildi (%1,38). Bu süre içinde serum kalsiyum düzeyinde anlamlı artış saptanırken ($p=0,014$), diğer biyokimyasal belirleyicilerde anlamlı değişim kaydedilmedi (Tablo 2). Kontrol grubunda ise hem lomber omurga hem de femur boynu KMY değerlerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan azalma saptandı. Osteoporoz belirleyicilerinde anlamlı değişiklik kaydedilmedi (Tablo 2).

Tartışma

Östrojen eksikliği direkt olarak IL-1, IL-6, IL-11 ve TNF-alfa gibi kemik yapımını arttıran sitokinlerin üretimini indükleyerek osteoklastik kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır (12). Ayrıca östrojen, paratiroid bezde PTH mRNA yapımını arttırmakta ve PTH'nın kemik üzerine etkisini düzenlemektedir (13).

İn vitro çalışmalar, östrojenin PTH ile stimüle olan osteoklast formasyonunu, hemopoetik blast hücre prekürsörlerini siklik adenozin monofosfata (cAMP) bağlı bir mekanizma ile direkt etkileyerek inhibe ettiğini göstermiştir (14). Östrojen tedavisinin postmenopozal kadınlarda çeşitli yararlı etkileri olmasına rağmen potansiyel ciddi riskleri de vardır. Kalça ve vertebra kırıklarını önlemesinin yanında, koroner kalp hastalığı, venöz tromboembolizm, inme ve meme kanseri riskini arttırmaktadır (15,16). Bu nedenle HRT'ye alternatif olarak raloksifen gibi östrojen benzeri tedaviler geliştirilmiştir. Bu moleküller dokuya selektif olarak östrojen agonisti ve antagonist özelliklere sahiptir. Kemik ve kardiyovasküler dokuda östrojen agonist aktivite gösterirken, reproduktif dokularda bu etki görülmemektedir. Raloksifenin doku selektiflik düzeyi tam olarak anlaşılammıştır. İn vitro çalışmalarda, östrojen reseptörlerinde östradiolden farklı etki gösterdiği bulunmuştur (17). Raloksifenin endometrial kanser yapma riski yoktur, fakat tromboembolik olay, sıcak basması, grip benzeri semptomlar, periferik ödem ve bacak krampları gibi yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (7). Ayrıca kemik mineral ve lipid metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir. Raloksifen tedavisi sırasında kanser gelişimi gibi ciddi yan etkiler görülmemiştir. Halen uzun dönem etkileri için araştırmalar devam etmektedir (5,6).

Östrojenle raloksifeni karşılaştıran çalışmalarda, her ikisinin de kemik biyokimyasal belirleyicileri üzerine benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür. Östrojenin lomber ve femur boynu KMY'de raloksifene göre daha fazla artış sağladığı bildirilmiştir (18). Ralok-

sifenle yapılmış 3 yıllık çalışmalarda ise hem kalça, hem de lomber KMY'de önemli artışlar gözlenmiştir. Bu çalışmalarda, raloksifenin vertebral kırıkları önlediği ancak vertebral olmayan kırıklara etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Meme kanseri riskini düşürmekle beraber, tromboembolizm riskinin östrojen replasman tedavile- rine benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (3).

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde bir yıl süre ile raloksifen kullanımının KMY üzerindeki etkisini araştıran bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde lomber KMY'de anlamlı artış gözlenirken, femur boynu KMY'de anlamlı artış saptanmamıştır (5,19-21).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, raloksifen tedavisi ile KMY düzeylerinde oluşan artışın ikinci ve üçüncü yılda da devam ettiği görülmektedir (6,18,22,23). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, raloksifenin femur KMY düzeyinde artış sağlayabilmesi için en az 2 yıl süre ile kullanılması gerektiği sonucuna götürmektedir (4,6,7,19,20).

Raloksifen tedavisinin kemik döngüsü belirleyicileri üzerine etkisini araştıran çalışmalarda ise farklı sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda, 60mg/gün raloksifen HCL kullanımı ile PTH, 25-OH-D, serum fosfor ve kalsiyumu gibi kemik döngüsü belirleyicilerinde anlamlı değişiklik gözlenmezken daha spesifik kemik döngüsü belirleyicileri olan serum tartrate rezistan asit fosfataz (TRAP), plazma c-telopeptid tip 1 kollajen (CTX), Tip 1 kollajen N-terminal propeptid (PINP), gibi kemik döngüsü belirleyicileri düzeylerinde anlamlı düşme gözlenmiştir (21,24-27).

Bizim çalışmamızda, kemik döngüsü biyokimyasal belirleyicilerinde anlamlı azalma gözlemlenmemiştir. Bunun olası nedenlerinden biri hasta sayısının az olmasından kaynaklanan tip 2 hata olabilir. Diğer bir neden de çalışma başlangıcında hastaların kemik döngüsü belirleyicileri normal değerlerde olduğundan, tedavi sonucunda kemik yapım ve yıkım arasındaki dengenin sağlanmasına bağlı olarak değişiklik olmaması olabilir. Ayrıca çalışmamızda değerlendirilen belirleyicilerin, diğer araştırmalarda değerlendirilen belirleyiciler (örn.TRAP, Ctx, KSALP) kadar spesifik olmadığı dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak; bir yıl süre ile 60 mg/gün dozda verilen raloksifen tedavisi postmenopozal osteoporozlu kadınlarda iyi tolere edilmiş ve lomber KMY'yi anlamlı olarak arttırmıştır. Kalça KMY'de değişiklik gözlenmemiştir. Ancak çalışma halen sürdürüldüğünden, femur boynu KMY ve kırık riski üzerine etkileri için ikinci yıl sonuçları daha aydınlatıcı olacaktır düşüncesindeyiz.

Tablo 2. Her iki grubun KMY ve kemik döngüsü belirleyicileri.

Gruplar	Raloksifen				Kontrol			
	Ortalama±SS (TÖ)	Ortalama±SS (TS)	Değişim %	p	Ortalama±SS (TÖ)	Ortalama±SS (TS)	Değişim %	p
L2-L4 KMY (g/cm ²)	0,76±0,09	0,79±0,1	3,9	0,034**	1,32±0,61	1,19±0,57	-1,32	0,03
Femur Boynu KMY (g/cm ²)	0,72±0,09	0,73±0,09	1,38	0,330	0,72±3,71	0,47±0,72	-1,58	0,445
Kalsiyum (mg)	9,67±0,45	9,82±0,37	1,55	0,014**	9,27±0,15	9,57±0,22	3,2	0,602
Parathormon (pg/ml)	58,45±36,63	65,97±29,52	12,86	0,222	66,43±32,09	64,17±23,52	-3,4	0,514
Osteokalsin (ng/ml)	15,87±18,14	14,88±24,76	-6,2	0,432	11,4±13,11	8,96±8,71	-21,4	0,862
25(OH)D3 (µg/l)	24,25±14,36	26,45±11,5	9	0,432	18,94±13,28	20,93±11,96	10,5	0,627
Deop* (pmol/µmol kreatin)	12,06±10,10	11,76±6,38	-2,4	0,453	8,43±14,24	8,77±4,32	3,8	0,305
İdrar kalsiyumu	175,23±86,40	168,72±73,46	-3,7	0,681	155,3±66,40	158,72±23,66	2,16	0,461

*deoksipridinolin, **p<0,05, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası

Kaynaklar

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
2. Francucci CM, Romagni P, Boscaro MJ. Raloxifene: bone and cardiovascular effects. *Endocrinol Invest* 2005;28:85-9.
3. Wei GS, Jackson JL, Hatzigeorgiou C, Tofferi JK. Osteoporosis management in the new millennium. *Prim Care* 2003;30:711-41.
4. Boivin G, Lips P, Ott SM, Harper KD, Sarkar S, Pinette KV, et al. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the decrease of mineralization of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4199-205.
5. Hernandez E, Valera R, Alonzo E, Bajares-Lilue M, Carlini R, Capriles F, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003;63:2269-74.
6. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Huster WJ, Draper M, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterus endometrium in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1997;337:1641-7.
7. 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;282:637-45.
8. Anzano MA, Peer CW, Smith JM, Mullen LT, Shrader MW, Logsdon DL et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:123-5.
9. Messalli EM, Mainini G, Scaffa C, Cafiero A, Salzillo PL, Ragucci A, et al. Raloxifene therapy interacts with serum osteoprotegerin in postmenopausal women. 2006;17 (in press).
10. Reginster JY, Devogelaer JP. Raloxifene reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Orthop Rel Res* 2006;443:48-54.
11. Qu Y, Wong M, Thiebaud D, Stock JL. The effect of raloxifene therapy on the risk of new clinical vertebral fractures at three and six months: a secondary analysis of the MORE trial. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1955-9.
12. Jones TH. Interleukin-6 an endocrine cytokine. *Clin Endocrinol* 1994;40:703-13.
13. Naveh-Manly T, Almogi G, Livni N, Silver J. Estrogen receptors, and biologic response in rat parathyroid tissue in C cells. *J Clin Invest* 1990;90:2434-8.
14. Kanatani M, Sugimoto T, Takahashi Y, Kaji H, Kitazawa R, Chihara K. Estrogen via the estrogen receptor blocks cAMP-mediated parathyroid hormone (PTH)-stimulated osteoclast formation. *J Bone Miner Res* 1998;13:854-62.
15. Tormey SM, Malone CM, McDermott EW, O'Higgins NJ, Hill AD. Current status of combined hormone replacement therapy in clinical practice. *Clin Breast Cancer* 2006;6:51-7.
16. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;21;288:872-81.
17. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 beta-estradiol and raloxifene. *Science* 1996;273:1222-5.
18. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2197-202.
19. Weinstein RS, Parfitt AM, Marcus R, Greenwald M, Crans G, Muchmore DB. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2003;14:814-22.
20. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:394-401.
21. Kung AW, Chao HT, Huang KE, Need AG, Taechakraichana N, Loh FH, et al. Efficacy and safety of raloxifene 60 milligrams/day in postmenopausal Asian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3130-6.
22. Genant HK, Lang T, Fuerst T, Pinette KV, Zhou C, Thiebaud D, et al. Treatment with raloxifene for 2 years increases vertebral bone mineral density as measured by volumetric quantitative computed tomography. *Bone* 2004;35:1164-8.
23. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a re-analysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003;33:293-300.
24. Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int* 2003;14:793-800.
25. Hansdottir H, Franzson L, Prestwood K, Sigurdsson G. The effect of raloxifene on markers of bone turnover in older women living in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:779-83.
26. Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, Henrotin Y, Bruyere O, Agnusdei D, et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* 2004;34:344-51.
27. Zhang ZL, He JW, Qin YJ, Huang QR, Liu YJ, Hu YQ, Li M. Association of bone metabolism related genes polymorphisms with the effect of raloxifene hydrochloride on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2006;23:129-33.