

# Hormoner i overgangsalderen

## – forbruk, plasmakonsentrasjon og genuttrykk

**TITTEL**

Hormone therapy use, sex hormone concentrations and gene expression – the Norwegian Women and Cancer study (NOWAC)  
ISBN: 978-82-90263-23-7

**EMNE**

Farmakoepidemiologi og molekylær epidemiologi

**STUDENT**

Marit Waaseth, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø (UiT)  
*marit.waaseth@uit.no*

**VEILEDER**

Eiliv Lund, Institutt for samfunnsmedisin, UiT

**FORSVAR AV OPPGAVEN**

2010, høst

**HOVEDBUDSKAP**

Bølgen av hormonbruk i overgangsalderen har passert. Nedgangen er størst blant de yngre kvinnene og forbruket har skiftet mot lavere østrogendoser.

Vi kan stole på kvinners selvrapporterte hormonbruk.

Kroppsegne og tilførte kjønnshormoner påvirker genuttrykket i blod hos kvinner.

**BAKGRUNN OG HENSIKT**

Overgangsalderen (menopausen) innebærer store omveltninger i kvinners hormonnivå, med sterk økning i follikelstimulerende hormon (FSH) og påfølgende nedgang i østrogennivå. Dette resulterer i klimakterieplager som kan avhjelpes ved systemisk hormontilskudd (HT). Observasjonsstudier publisert omkring 1990 viste gunstig effekt av HT på hjerte-karsykdom og dødelighet, og salget av HT i Norge økte kraftig utover 90-tallet (1). I 2002 viste imidlertid den randomiserte, kontrollerte studien fra Women's Health Initiative (WHI) at det totalt sett var et ugunstig nytte/risiko-forhold knyttet til HT-bruk (2). Senere har store kohortestudier, blant annet Kvinner og kreft-studien, bekreftet WHI-resultatene angående økt

Tabell 1. Forbruk av HT i 1996, 2002 og 2005.

År	Antall Kvinner <sup>1</sup>	Systemisk HT-bruk %	Total HT-bruk %	Gjennomsnittlig bruksvarighet
1996	8434	24,9	30,5	3,7 år
2002	6097	32,3	38,2	5,8 år
2005	4768	10,1	14,7	6,3 år

<sup>1</sup> Eksklusive kvinner med ukjent HT-bruk.

brystkreftisiko ved HT-bruk (3). Kjønnshormoner (østradiol (E<sub>2</sub>), progesteron (P<sub>4</sub>) og testosteron (T)) er steroider som gjennom binding til reseptorer i cellekjernen kan stimulere eller hemme transkripsjonen av ulike gener, og dermed påvirke produksjonen av proteinene som disse genene koder for. Analysing av genuttrykket kan i langsiktig perspektiv bidra til å forstå hormoninfluerte mekanismer i kreftutviklingen.

Hensikten med avhandlingen var å beskrive endringer i selvrapportert HT-bruk, validere selvrapportert HT-bruk og menopausestatus ved hjelp av hormonskonsentrasjon i plasma, samt å utforske potensielle sammenhenger mellom kjønnshormoner og genuttrykk.

**MATERIALE OG METODER**

Kvinner og kreft-studien er en populasjonsbasert kohortestudie. Siden 1991 er det samlet spørreskjemaopplysninger omkring livsstil og helse fra ca. 170 000 norske kvinner. En biobank med ca. 50 000 blodprøver muliggjør måling av biomarkører i plasma og genuttrykk i fullblod. Deltakerne er tilfeldig trukket fra Folkeregisteret ved Statistisk sentralbyrå. Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Nord-Norge (REK Nord), og Datatilsynet.

De tre forskningsarbeidene i avhandlingen var tverrsnittstudier. Artikkel I sammenliknet HT-bruk i 1996 (n = 8822), 2002 (n = 6262) og 2005 (n = 4830), blant nordnorske kvinner 48–62 år (4). Artikkel II og III var basert på spørreskjema og blodprøver fra 425 kvinner 48–62 år (2004/05) (5, 6). Plasmakonsentrasjon av E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>, T, FSH og sexhormon-bindende globulin (SHBG) ble analysert ved Medisinsk Biokjemi, Universitetssykehuset Nord-Norge (immunometri). Genuttrykket

ble målt ved hjelp av microarrayteknologi (Applied Biosystems, fullgenom-scan (~30.000 genprober)) ved Mikromatrise resurssenter Tromsø, UiT; begrenset til postmenopausale kvinner (n = 331). Etter kvalitetkontroll/eksklusjoner omfattet analysematrisen 285 blodprøver og 16.185 genprober.

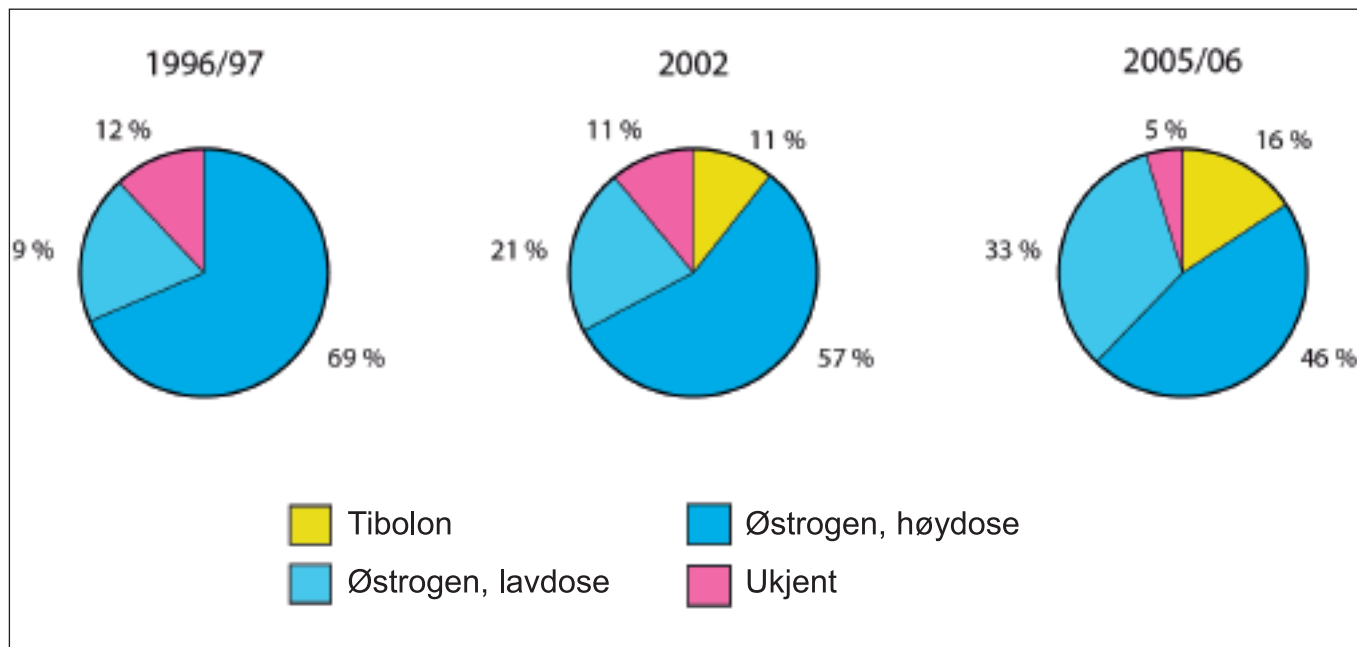
Hovedmetoder statistikk: Logistisk regresjon (artikkel I), ANCOVA (artikkel II), Limma (genvisse analyser) og Globaltest (gensettanalyser) (artikkel III). Gensett identifisert som signifikante for HT-bruk ble testet for forskjeller i genuttrykk mellom kvinner med høye og lave hormonskonsentrasjoner (HT-brukere ekskludert).

**RESULTATER**

Forbruket av HT i Nord-Norge økte fra 1996 til 2002 og sank kraftig mot 2005 (tabell 1). Gjennomsnittlig bruksvarighet økte gjennom hele perioden. Preparatvalget endret seg i retning lavere østrogendose (figur 1). I motsetning til i 1996 og 2002 var HT-bruk i 2005 kun assosiert med alder og menopausestatus, ikke utdanning, tidligere p-pillebruk eller brystkreft i familien; forbruket var dessuten høyest i eldste aldersgruppe og nesten ikke-eksisterende blant pre-/perimenopausale kvinner.

Plasmakonsentrasjonsmålingene viste at systemisk HT-bruk gav nær premenopausale plasmanivåer av E<sub>2</sub> og FSH (figur 2). De resterende hormonene var ikke markert påvirket av HT-bruk. Menopausestatus, definert ved spørreskjemabesvarelsene som fulgte blodprøvene, viste 92 % sensitivitet og 73 % spesifisitet. Selvrapportert HT-bruk viste 100 % spesifisitet, og 88 % av HT-brukerne hadde E<sub>2</sub>-konsentrasjoner over konfidensintervallet (95 %) for ikke-brukerne.

Ulike kategorier av HT-bruk var assosi-



Figur 1. Preparatvalg blant brukere av systemisk HT i 1996, 2002 og 2005.

ert med signifikante forskjeller i genuttrykk sammenliknet med ikke-brukere (tabell 2). Gensett-analysen viste at gensettet som representerte brukere av systemisk E<sub>2</sub> eller E<sub>2</sub>/P var signifikant forskjellig uttrykt mellom kvinner med høye og lave E<sub>2</sub>-konsentrasjoner i plasma. Dette gensettet kan derfor vise seg å være en såkalt østrogen-signatur. Tibolon-gensettet er verdt videre undersøkelser fordi det inkluderer interessante enkeltgener som COMT1 (et sentralt enzym i østrogenmetabolismen) og SOAT1 (et intracellulært protein som antas å bidra til aterosklerose).

## DISKUSJON

Forbruksstudien bekrefter salgstillene som viser salgstoppe i 2001, året før WHI-studien ble publisert. Vi finner høy forekomst av HT-bruk blant norske kvinner (~40 % i 2002), blant de høyeste forekomster målt i den vestlige verden. Nedgangen mot 2005 skyldes særlig at de yngre kvinnene ikke begynner med HT, mens de noe eldre kvinnene i mindre grad slutter å bruke HT. Langtidsbruk var omfattende i 2005, med ≥10 års bruk blant 25 % av kvinnene som brukte systemisk HT, men data fra Reseptregisteret tyder på at langtidsbruken har gått ned etter 2005 (7). Resultatene antyder for øvrig at HT i 2005 kun brukes mot klimakterieplager.

Plasmakonsentrasjonsanalysene viser at spørreskjemaene i Kvinner og kreft gir valid informasjon om både menopause-status og HT-bruk hos studiedeltakerne. Vi

kan derfor feste lit til tidligere forskningsresultater omkring HT-bruk og brystkreftfrisiko.

Genuttrykksanalysene viser at både kroppsegne og tilførte kjønnshormoner påvirker genuttrykket i blod, blant annet representert ved funnet av en potensiell østrogensignatur. Studien bekrefter også at genuttrykksanalyser er gjennomførbare i en populasjonsstudie som Kvinner og kreft.

Gjennom tilfeldig populasjonsutvalg og akseptable responsrater (60–70 %) er resultater fra Kvinner og kreft-studien representative for norske kvinner. Forbruksdata i avhandlingen omfatter nordnorske kvinner, men Nordland er ikke med i 2005-tverrsnittet. Salgsdata viser imidlertid lite variasjon i forbruksmønstre

mellom fylkene når det gjelder HT-bruk. Prospektiv datainnsamling skal sikre pålitelig informasjon om helse og livsstil (for eksempel legemiddelbruk), noe som bekreftes ved god validitet for menopause og HT-bruk i artikkel II.

Resultatene fra artikkel III bør repeteres i en uavhengig populasjon for å vurdere reproduserbarheten før man trekker sikre konklusjoner om effekten av hormoner på genuttrykket. Dersom resultatene er reproduserbare, vil fremtidig forskning kunne avdekke hvilken betydning funnene har for innsikt i steroidhormoners innvirkning på kreftprosessen.

## KONKLUSJON

Etter en kraftig økning i HT-bruk mot

Tabell 2. Antall gener differensielt uttrykt mellom HT-brukere og ikke-brukere.

HT-kategori	Antall kvinner totalt	Kun HT-brukere <sup>1</sup>	Antall gener FDR <sup>2</sup> <0,25
HT alle typer	52	23	5(9) <sup>3</sup>
E <sub>2</sub> eller E <sub>2</sub> /P systemisk	32	15	33
E <sub>2</sub> systemisk	9	7	10
Tibolon	10	2	21 <sup>4</sup>
Thyroxin	20	5	8
Ikke-brukere (ingen legemidler)	98		

<sup>1</sup> Brukere av andre legemidler ekskludert.

<sup>2</sup> FDR (False discovery rate): Sannsynligheten for falske positive tester (~gener), dvs. justering for multipl testing.

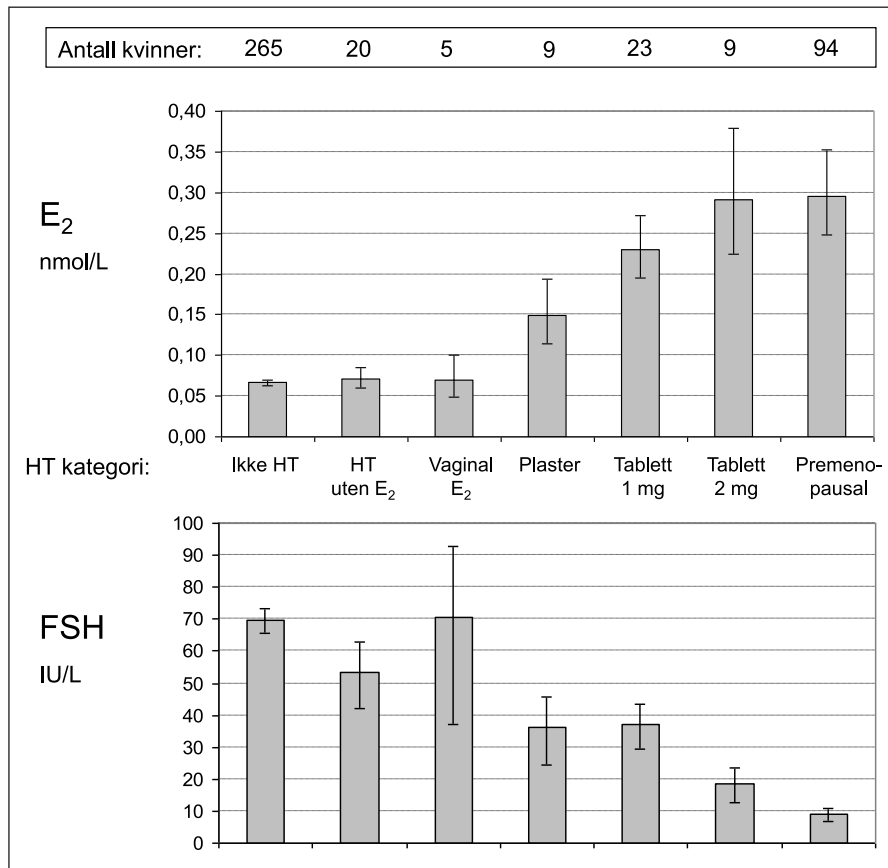
<sup>3</sup> FDR<0,28, herav 5 gener med FDR<0,25.

<sup>4</sup> Inkluderer kun de av genene blant «kun tibolon-brukere» (totalt 400) som i tillegg hadde FDR<0,50 blant «alle tibolon-brukere». Filtrering grunnet svært få brukere i kategorien.

2002, er forekomsten nå tilbake på tidlig 90-tallsnivå. Spørreskjemaene i Kvinner og kreft gir valid informasjon om HT-bruk og menopausestatus. Kroppsegne og tilførte kjønnshormoner er assosiert med interessante gennuttrykkforskjeller i blodet hos postmenopausale kvinner.

**REFERANSER**

1. Legemiddelforbruket i Norge ([www.legemiddelforbruk.no](http://www.legemiddelforbruk.no)).
2. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
3. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer*. 2004 Oct 20; 112: 130–4.
4. Waaseth M, Bakken K, Lund E. Patterns of hormone therapy use in the Norwegian Women and Cancer study (NOWAC) 1996–2005. *Maturitas* 2009; 63: 220–6.
5. Waaseth M, Bakken K, Dumeaux V et al. Hormone replacement therapy use and plasma levels of sex hormones in the Norwegian Women and Cancer Postgenome Cohort – a cross-sectional analysis. *BMC Women's Health* 2008; 8: 1.
6. Waaseth M, Olsen KS, Rylander C et al.



Figur 2. Plasmakonsentrasjon av E<sub>2</sub> og FSH for ulike kategorier av HT-bruk (1 mg og 2 mg henspeiler på E<sub>2</sub>-dose i tablettene).

Sex hormones and gene expression signatures in peripheral blood from postmenopausal women – the NOWAC postgenome study. *BMC Medical*

*Genomics* 2011; 4: 29.

7. Reseptregisteret i Norge 2004–2008 ([www.norpd.no](http://www.norpd.no)). Folkehelseinstituttet. 2009. ■