

CGH\_AUG 2020

## **Rhythmic Fluctuations in Levels of Liver Enzymes During Menstrual Cycles of Healthy Women and Effects of Body Weight**

Chunwei Walter Lai, Sneha Jadhav, Basile Njei, Aijun Ye, Jean Wactawski-Wende, Sunni L Mumford, Enrique F Schisterman, Yaron Rotman

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Οι ορμόνες του θήλεως φύλου επηρεάζουν διάφορα όργανα, πλην των οργάνων αναπαραγωγής, αλλά λίγα είναι γνωστά για την επίδρασή τους στο ήπαρ κατά τη διάρκεια ενός φυσιολογικού καταμήνιου κύκλου. Στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε τη σχέση μεταξύ των ορμονών του φύλου και των ηπατικών ενζύμων σε υγιείς γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας.

#### **Μέθοδοι**

Πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων της μελέτης BioCycle, μια μακροχρόνια μελέτη ομάδας που σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει τη συσχέτιση των ορμονών του φύλου με δείκτες οξειδωτικού στρες κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Αναλύσαμε τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από 259 γυναίκες με φυσιολογική έμμηνο ρύση, κατά τη διάρκεια 1-2 καταμήνιων κύκλων, οι οποίες είχαν έως και 16 διακριτές επισκέψεις στο ιατρείο, βασισμένες σε σύστημα ανίχνευσης γονιμότητας στα ούρα (fertility monitors). Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST, ALP, χολερυθρίνης και των λιπιδίων μετρήθηκαν με εργαστηριακές μεθόδους.

#### **Αποτελέσματα**

Βρήκαμε ένα φυσικό κυκλικό μοτίβο για τα ηπατικά ένζυμα, με τις αμινοτρανσφεράσες και την ALP να έχουν την μέγιστη τιμή τους στη μέσο-ωοθυλακική φάση και την κατώτατη στην όψιμη ωχρινική φάση. Η διαφορά μεταξύ της μέγιστης και της κατώτερης τιμής ήταν  $4,0 \pm 4,9$  U/L για την ALT και  $8,8 \pm 4,0$  U/L για την ALP. Η τιμή της ALT συσχετίστηκε σημαντικά και αρνητικά με τα επίπεδα της προγεστερόνης κατά την προηγούμενη επίσκεψη ( $P = 5 \times 10^{-7}$ ).

<sup>4</sup>), ενώ η τιμή της ALP συσχετίστηκε αρνητικά με το επίπεδο των οιστρογόνων ( $P = .007$ ) και της προγεστερόνης ( $P = 1 \times 10^{-11}$ ). Η πρόσληψη τροφής και αλκοόλ δεν τροποποίησε τη συσχέτιση. Το εύρος της διακύμανσης της τιμής της ALT ήταν μεγαλύτερο σε Αфро-Αμερικανές γυναίκες και μειωνόταν με την ηλικία. Οι διακυμάνσεις στην τιμή της ALT ήταν μικρότερες σε γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος  $> 30 \text{ kg/m}^2$  ( $P = .03$ ). Κατά τη διάρκεια της καταμήνιας διακύμανσης, το 49% των συμμετεχόντων είχε τιμές ALT τόσο πάνω όσο και κάτω από την κανονική τιμή του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (19 U/L).

### **Συμπέρασμα**

Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων στον ορό παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού καταμήνιου κύκλου, οι οποίες πιθανώς μεσολαβούμενες από την προγεστερόνη και η διακύμανση ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και τον δείκτη μάζας σώματος. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν τη σημασία του υπολογισμού της φάσης του καταμήνιου κύκλου κατά την ερμηνεία των μετρήσεων των ηπατικών ενζύμων στις γυναίκες με έμμηνο ρύση.

### **Σχόλιο άρθρου**

Ο καταμήνιος κύκλος χαρακτηρίζεται από συντονισμένη ρυθμική διακύμανση της ορμονικής δραστηριότητας, η οποία είναι γνωστό πως επιδρά στο γεννητικό σύστημα, την θερμοκρασία, τα οστά και το ανοσοποιητικό σύστημα. Επιπλέον, οι ορμόνες του φύλου επιδρούν στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων και τα ηπατοκύτταρα έχουν υποδοχείς οιστρογόνων και η εμμηνόπαυση επιδεινώνει την ίνωση σε γυναίκες με ΜΑΛΝΗ.

Οι Lai και συνεργάτες δημοσιεύουν στο *Clinical Gastroenterology & Hepatology* τα ευρήματα της μελέτης τους σε υγιείς γυναίκες με φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο διερευνώντας την υπόθεση ότι η διακύμανση των ορμονών του φύλου θα προκαλεί αντίστοιχα διακύμανση της δραστηριότητας των ηπατικών ενζύμων. Συγκεκριμένα, 259 υγιείς γυναίκες (27,4 $\pm$  8,2 ετών, 60% Καυκάσια φυλή) παρακολουθήθηκαν, βάσει επαναλαμβανόμενων τεστ ορμονών στα ούρα, σε επισκέψεις προγραμματισμένες βάσει των φάσεων του καταμήνιου κύκλου τους, διάρκειας 28 ημερών για δύο συνεχόμενους κύκλους (2<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> –μεσο-ωοθυλακική, 12<sup>η</sup> –όψιμη-ωοθυλακική, LH, 18<sup>η</sup> –πρώιμη ωχρινική, 22<sup>η</sup>

-μεσο-ωχρινική, 27<sup>η</sup> -όψιμη-ωχρινική). Καταγράφονταν πληροφορίες από ερωτηματολόγια (IPAQ, FFQ) και ημερολόγια (φάρμακα, λήψη αλκοόλ, φυσική δραστηριότητα, θερμιδική πρόσληψη), ενώ διενεργούνταν εργαστηριακός έλεγχος για μέτρηση γλυκόζης νηστείας, ALT, AST, ALP, TBIL, λιπιδαιμικού προφίλ, ινσουλίνης, προγεστερόνης, LH, FSH. Η στατιστική ανάλυση περιέλαβε 255 εξ αυτών. Φυσιολογική τιμή της ALT <19 U/L.

Όντως, διαπιστώθηκε μια ρυθμική διακύμανση των ηπατικών ενζύμων κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου η οποία συσχετίστηκε με τη διακύμανση των ορμονών του φύλου. Η διαφορά μεταξύ της μέγιστης και της κατώτερης τιμής ήταν  $4,0 \pm 4,9$  U/L για την ALT και  $8,8 \pm 4,0$  U/L για την ALP. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι α) η AST και ALT έχουν την μέγιστη τιμή στον ορό στην μεσο-ωοθυλακική φάση και την κατώτερη ακριβώς πριν την εμμηνορρυσία. Οι γυναίκες με >25% παθολογικές τιμές ALT είχαν υψηλότερο BMI. Το 49% των γυναικών είχαν τιμές ALT που κυμαίνονταν τόσο πάνω όσο και κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (19 U/L), β) η ALP ακολουθεί ένα παρόμοιο μοτίβο αλλά βρίσκεται στην κατώτερη τιμή της κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Οι ερευνητές σχολιάζουν ότι η διακύμανση της ALP ίσως δεν προέρχεται μόνο από τον ηπατικό ιστό, αλλά ίσως αντιπροσωπεύει λεπτές αλλαγές σε έτερους ιστούς ευαίσθητους στις ορμόνες του φύλου (π.χ. ενδομήτριο, επιθήλιο του τραχήλου). Όμως, η διακύμανση της ALT προέρχεται από το ήπαρ και φαίνεται πως ωθείται κυρίως από την αύξηση της προγεστερόνης στην ωχρινική φάση, η οποία επάγει την κατώτερη τιμή της ακριβώς πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου. Η απότομη πτώση της προγεστερόνης στο τέλος του κύκλου άρει την ανασταλτική της επίδραση στην ALT, οπότε και η τιμή της στον ορό επιστρέφει στα προηγούμενα επίπεδα.

Εφόσον το βάρος των γυναικών ήταν σταθερό, η διακύμανση δεν αποδόθηκε σε κατακράτηση ύδατος που θα ισοδυναμούσε με αραιώση του κυκλοφορούντος όγκου. Επίσης, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με τη χρήση αναλγητικών, αλκοόλ ή θερμιδικής πρόσληψης. Έτσι, πιθανολογήθηκε η άμεση επίδραση των ορμονών του φύλου στα ηπατοκύτταρα (υπάρχουν πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια που έχουν καταδείξει αλλαγές στο λίπος του ηπατικού ιστού μέσω ρυθμιστών της ηπατικής λιπογένεσης). Η συσχέτιση της διακύμανσης της ALT με τα επίπεδα της προγεστερόνης (ενώ δεν υπάρχουν υποδοχείς προγεστερόνης στα ηπατοκύτταρα) υποδηλώνει έμμεση ρύθμιση με άλλα μονοπάτια. Είναι ενδιαφέρον ότι η, οριζόμενη από τους ερευνητές, φυσιολογική κυκλική διακύμανση της ALT δεν υπήρχε στις παχύσαρκες γυναίκες, αλλά δεν είναι σαφές εάν αυτό

οφείλεται στην αλλαγή που επάγει η παχυσαρκία στις ορμόνες του φύλου ή την τροποποίηση της απόκρισης των ηπατοκυττάρων στις ορμόνες του φύλου λόγω υποκείμενης ΜΑΛΝΗ.

Αξίζει να σχολιαστεί ότι οι ερευνητές επέλεξαν το όριο των 19U/L ως το ανώτερο για την τιμή της ALT. Στα μειονεκτήματα της μελέτης είναι η απουσία καταγραφής της γGT και της LDL, η έλλειψη υπολογισμού του FIB-4, ενώ δεν έγινε απεικόνιση που να δίνει πληροφορίες για την ύπαρξη στεάτωσης, οπότε η συζήτηση για την επίδραση του BMI>30 στην διακύμανση είναι ακόμη πιο θεωρητική. Ενδιαφέρον θα είναι να γίνει αντίστοιχη μελέτη σε ασθενείς με ηπατοπάθεια κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου.

Συμπερασματικά όμως, όταν σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η ηπατική βιοχημεία είναι ήπια επηρεασμένη στο μέσο του κύκλου, ίσως ο επανέλεγχος τις τελευταίες μέρες του κύκλου ή στην αρχή του μπορεί να αποτρέψει την άσκοπη παραπομπή σε ειδικό ηπατολόγο, ιδίως εάν μια γυναίκα έχει φυσιολογικό BMI και εφόσον γίνει λεπτομερής κλινική εξέταση και ληφθεί πλήρες οικογενειακό και ατομικό αναμνηστικό ιστορικό.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.047/>

### **Βιβλιογραφία**

1. Prati D, Taioli E et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 2002;137(1):1-10.
2. Mumford SL, Schisterman EF et al. A longitudinal study of serum lipoproteins in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):E80-5

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος  
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**