

Vliv pravidelného pití bílého vína na hladiny vitaminů B₆, B₁₂ a kyseliny listové – vztah k homocysteinu

Rajdl D., Racek J., Trefil L.

Ústav klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Cíl studie: Homocystein je považován za rizikový faktor aterotrombózy. Vitaminy B₆, B₁₂ a kyselina listová hrají důležitou úlohu v jeho metabolismu. Alkohol narušuje metabolismus homocysteinu. Naším cílem bylo sledovat změny ve výše uvedených vitamínech před pravidelným pitím bílého vína a po něm a korelovat tyto změny s hladinami homocysteinu.

Typ studie: prospektivní observačně-intervenční studie.

Název a sídlo pracoviště: Ústav klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnice Plzeň.

Materiál a metody: Do studie jsme zařadili 42 dobrovolníků z okolí Plzně, kteří 30 dní při večeři pili 375 ml bílého vína (navíc ke své základní spotřebě alkoholu). Vzorky krve byly odebrány před fází pití vína (S1), po ní (S2) a měsíc poté (S3). Ve všech vzorcích jsme změřili homocystein a vitamin B₆; pro stanovení B₁₂ a listové kyseliny jsme vybrali 26 účastníků s největšími změnami homocysteinu (S2-S1). Koncentrace homocysteinu a vitaminů B₁₂ a kyselina listové byly změřeny imunochemickými metodami, hladina vitaminu B₆ byla určena kolorimetrickou metodou. Pro hodnocení vlivu jednotlivých vitaminů na hladiny homocysteinu byla použita mnohočetná lineární regrese s homocysteinem jako veličinou závislou a vitaminy B₆, B₁₂ a kyselina listová jako veličiny nezávislé (aditivní efekt). Všechny výpočty byly provedeny programem R1.9.1 (<http://www.r-project.org>).

Výsledky: Nepodařilo se nám prokázat rozdíly mezi naměřenými hodnotami vitaminů ve vzorcích S1, S2 a S3. Homocystein se významně zvýšil v S2 (vs S1, $p < 0,0001$) a poklesl v S3 (vs S2, $p < 0,01$), graf 1. Lineární model mnohočetné regrese s homocysteinem jako závislou veličinou a vitaminy B₆ + B₁₂ + kyselina listová jako proměnnými nezávislými ukázal statisticky významný regresní koeficient pro folát ($R^2 = -0,85$ $\mu\text{mol homocysteinu}/\mu\text{g folátu}$, SE = 0,32; $p < 0,05$), zbylé vitaminy již signifikantní v tomto modelu nebyly (B₆ [$R^2 = -0,004$; SE = 0,003], B₁₂ [$R^2 = -0,006$; SE = 0,005]). Adjustovaný R^2 pro celý model byl 0,24 ($p < 0,05$), graf 2. V modelu mnohočetné regrese se změnou homocysteinu (S2-S1) proti změnám vitaminů B₆ + B₁₂ + kyselina listová jsme nenašli žádnou statistickou významnost: změna kyseliny listové [$R^2 = -0,33$; SE = 0,50], změna B₆ [$R^2 = 0,004$; SE = 0,025, $p = 0,87$], změna B₁₂ [$R^2 < -0,001$; SE = 0,003]). Adjustovaný R^2 pro celý model byl -0,106 ($p = 0,916$).

Závěr: Po každodenním pití 375 ml bílého vína nedochází k významným změnám koncentrací vitaminů B₆, B₁₂ a kyseliny listové. Koncentrace folátu byla v naší studii hlavním faktorem ovlivňujícím hladinu homocysteinu po pravidelném pití 375 ml bílého vína.

Klíčová slova: homocystein, bílé víno, vitaminy, alkohol.

SUMMARY

Rajdl D., Racek J., Trefil L.: Influence of Regular White Wine Drinking on Vitamins B₆, B₁₂ and Folate Levels: Relation to Homocysteine

Objective: Homocysteine is considered to be a risk factor for atherothrombosis. Vitamins B₆, B₁₂ and folate play an important role in its metabolism. Alcohol disrupts homocysteine metabolism. We aimed to follow the changes in these vitamins before and after a regular consumption of white wine and correlate these changes with homocysteine levels.

Design: Prospective, observational and intervention study.

Settings: Department of Clinical Biochemistry and Hematology, Charles University Hospital in Pilsen.

Material and Methods: We enrolled 42 volunteers from Pilsner region (Czech Republic). They drank 375 ml of white wine (in addition to their normal alcohol consumption) with their dinner for 30 days, serum samples were drawn before (S1) and after (S2) wine consumption period and 1 month later (S3). Homocysteine and vitamin B₆ were measured in all samples, for vitamins B₁₂ and folate determination 26 volunteers with greatest changes in homocysteine levels before and after consumption of wine were selected. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate were determined by immunochemical methods, vitamin B₆ by a colorimetric method. The influence of measured vitamins on homocysteine values was assessed by multiple linear regression with homocysteine as dependent variable and vitamins B₆, B₁₂ and folic acid as independent variables (additive effect). All computations were performed with R 1.9.1 (<http://www.r-project.org>).

Results: We were not able to demonstrate any difference in measured vitamins among S1, S2 and S3, whereas homocysteine increased significantly in S2 (vs. S1, $P < 0.0001$) and decreased in S3 (vs. S2, $P < 0.01$), Fig. 1. In a multiple regression model of homocysteine (S2) against vitamins B₆ + B₁₂ + folate, the regression coefficient of folate was -0.85 $\mu\text{mol homocysteine}/\mu\text{g of folate}$ (SE=0.32; $P < 0.05$), remaining independent variables were insignificant in this model (B₆ [$R^2 = -0.004$, SE = 0.003], B₁₂ [$R^2 = -0.006$, SE = 0.005]). Adjusted R^2 for the whole model was 0.24 ($P < 0.05$), Fig. 2. In a multiple regression model of homocysteine change (S2-S1) against vitamins B₆ + B₁₂ + folate changes (S2-S1), all independent variables were insignificant (folate change [$R^2 = -0.33$, SE = 0.50], B₆ change [$R^2 = 0.004$, SE = 0.025, $P = 0.87$], B₁₂ change [$R^2 < -0.001$, SE = 0.003]). Adjusted R^2 for the whole model was -0.106 ($P = 0.916$).

Conclusion: There were no significant changes in vitamin B₆, B₁₂ and folate levels after one month daily drinking of 375 ml of white wine. Folate concentration was the main factor influencing homocysteine levels after regular one month drinking of 375 ml of white wine.

Key words: homocysteine, white wine, vitamins, alcohol.

Úvod

Komplikace aterosklerózy patří k nejčastějším příčinám morbidit a mortality v rozvinutých zemích. Některé epidemiologické (1) a experimentální (2) práce naznačují, že pravidelná mírná až střední konzumace alkoholických nápojů je spojena s redukcí rizika kardiovaskulárních chorob. Tento efekt je způsoben změnami v lipidovém spektru a hemostatických faktorech (2, 3). Homocystein je považován za rizikový faktor aterosklerózy. Vitaminy B₆, B₁₂ a kyselina listová hrají důležitou úlohu v jeho metabolismu. Alkohol narušuje metabolismus homocysteinu pravděpodobně hlavně snížením vstřebávání kyseliny listové v tenkém střevu a snížením vychytávání folátu v játrech (4). Hlavní metabolit oxidace alkoholu, acetaldehyd, inhibuje methioninsyntázu – folát dependentní enzym, který remetyluje homocystein na methionin (5). Naším cílem bylo sledovat změny ve výše uvedených vitamínech před pravidelným pitím bílého vína a po něm a korelovat tyto změny s hladinami homocysteinu.

Materiál a metodika

Do studie jsme zařadili 42 zdravých dobrovolníků (mužů) z okolí Plzně, kteří 30 dní při večeři pili 375 ml bílého vína (navíc k jejich základní spotřebě alkoholu). Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 1. Vzorky krve byly odebrány před fází pití vína (S1) a po ní (S2) a měsíc poté (S3). Ve všech vzorcích (sérum) jsme změřili ho-

Table 1. Basic characteristics of study population and selected results

	Mean (standard deviation)		
	S1 (N = 42)	S2 (N = 42)	S3 (N = 42)
Age (years)	41.9 (9.7)		
Body mass index (kg/m ²)	26.10 (2.28)	26.10 (2.33)	26.10 (2.37)
Systolic blood pressure (mm Hg)	128 (10.3)	125.6 (10.32)	121.7 (9.3)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	83 (7.2)	82.1 (7.74)	81.9 (7.9)
Aspartate aminotransferase (μkat/l)	0.43 (0.10)	0.45 (0.10)*	0.41 (0.08)†
Alanine aminotransferase (μkat/l)	0.50 (0.18)	0.55 (0.20)*	0.51 (0.15)†
γ-Glutamyl transferase (μkat/l)	0.49 (0.30)	0.51 (0.28)	0.48 (0.26)
Triacylglycerols (mmol/l)	1.53 (1.10)	1.55 (0.73)	1.51 (0.67)
Homocysteine (μmol/l)	12.34 (3.36)	14.4 (5.16)*	13.59 (4.92)†
Glucose (mmol/l)	4.73 (0.55)	4.69 (0.51)	4.81 (0.52)
Alcohol consumption (g/day)	20.2 (16.46)	49.7 (14.4)*	21.1 (18.2)†

* Significantly higher than S1

† Significantly lower than S2

mocystein a vitamin B₆, pro stanovení B₁₂ a kyseliny listové jsme vybrali 26 účastníků s největšími změnami homocysteinu (S2-S1). Sérum bylo odděleno od krevních elementů do 1 hodiny po odběru a skladováno při -80 °C až do analýzy, která byla provedena v jedné dávce pro každou metodu. Koncentrace homocysteinu a vitamínu B₁₂ a kyseliny listové byly změřeny imunochémickými metodami (AxSym [FPIA] a Access [CEMIA]), hladina vitamínu B₆ byla určena modifikovanou kolorimetrickou metodou (6) založenou na stanovení aktivity aspartátaminotransferázy s nadbytkem koenzymu (pyridoxalfosfát) a bez koenzymu. Všechny výpočty byly provedeny programem R1.9.1 (<http://www.r-project.org>). Hodnota *p* menší než 0,05 byla považována za statisticky významnou.

Výsledky

Nepodařilo se nám prokázat rozdíly mezi naměřenými hodnotami vitamínů ve vzorcích S1, S2 a S3 (tab. 2). Homocystein se významně zvýšil v S2 (vs S1; *p* < 0,0001) a poklesl v S3 (vs S2; *p* < 0,01), graf 1. Podobné byly i změny u AST a ALT (viz tab. 1). Lineární model mnohočetné regrese s S2 homocysteinem jako závislou veličinou a S2 vitamíny B₆ + B₁₂ + kyselina listová jako proměnnými nezávislými ukázal statisticky významný regresní koeficient pro folát ($R^2 = -0,85$ μmol homocysteinu/μg folátu, SE = 0,32; *p* < 0,05), zbylé vitamíny již signifikantní v tomto modelu nebyly (B₆ [$R^2 = -0,004$; SE = 0,003], B₁₂ [$R^2 = -0,006$; SE = 0,005]). Adjustovaný R² pro celý model byl 0,24 (*p* < 0,05), graf 2. V modelu mnohočetné regrese se změnou homocysteinu (S2-S1) proti změnám vitamínů B₆ + B₁₂ + kyselina listová jsme nenašli žádnou statistickou významnost: změna kyseliny listové [$R^2 = -0,33$; SE = 0,50], změna B₆ ($R^2 = 0,004$, SE = 0,025; *p* = 0,87), změna B₁₂ [$R^2 < -0,001$; SE = 0,003]). Adjustovaný R² pro celý model byl -0,106 (*p* = 0,916).

Table 2. Development of vitamin levels

	S1	S2	S3
B ₆ (μkat/l*; N = 42)	29.65 (17.1)	15.51 (14.73)	28.3 (20.74)
B ₁₂ (ng/l; N = 26)	317.41 (243.41)	270.28 (96.44)	285.79 (104.94)
Folate (μg/l; N = 26)	4.91 (243.41)	5.02 (1.61)	5.38 (1.64)

* (activity of aspartate aminotransferase with pyridoxal-5'-phosphate added) minus (activity of aspartate aminotransferase without pyridoxal-5'-phosphate added)

Diskuse

Tato pilotní intervenční studie prokázala, že při každodenní konzumaci 375 ml bílého vína (cca 40 g alkoholu) dochází k významnému zstupu koncentrace homocysteinu. Hlavním sledovaným faktorem určujícím hladinu homocysteinu po konzumaci vína byla koncentrace folátu v séru.

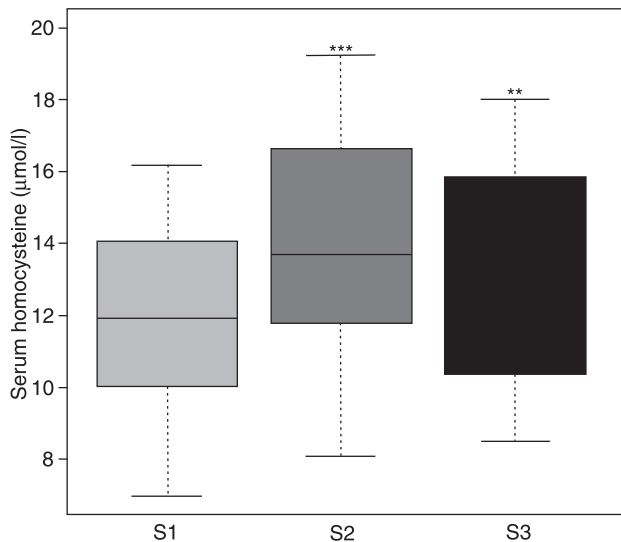


Fig. 1. Development of serum homocysteine values

S1–3 = sample 1–3 (before wine consumption period, after wine consumption period and 1 month later); ** = different from S2 ($P < 0.01$); *** = different from S1 ($P < 0.001$). Box-whisker plot shows (horizontal lines from the bottom) 10th, 25th, 50th (median), 75th and 90th percentile.

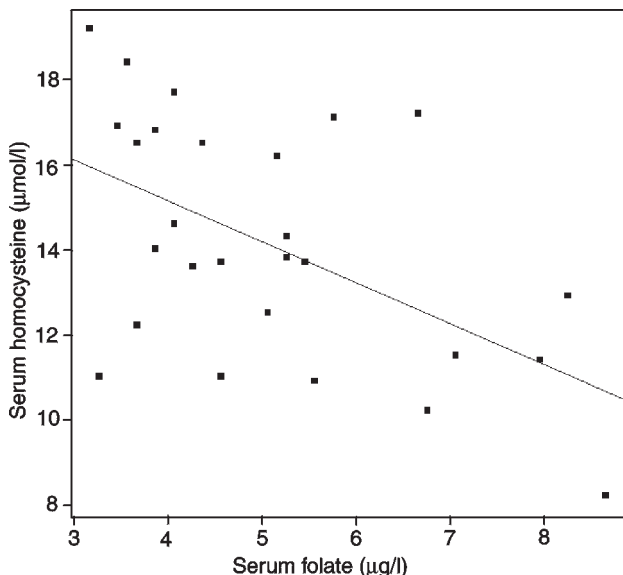


Fig. 2. Correlation of folate with homocysteine
 $R = -0.53$ ($P < 0.001$)

Jiang et al. (7) uvádějí folát jako důležitý faktor v prevenci nejčastějších chronických chorob (kardiovaskulární choroby a rakovina) u žen, zejména ve spojení s vyšší konzumací alkoholu. Koehler et al. (8) rovněž potvrzují negativní korelaci mezi příjmem folátu a hladinou homocysteinu u starších mužů a žen (66–69 let), zejména u těch s vyšším příjmem alkoholu. Nicméně van der Gaag et al. (9) sice potvrzují nárůst homocysteinu po konzumaci (červeného) vína, ale za hlavní faktor determinující hladinu homocysteinu po konzumaci mírného množství alkoholu určili vitamin B₆. Tento rozdíl může být způsoben relativně malým počtem probandů (11) ve studii van der Gaaga, odlišným uspořádáním (kontrola diety, postupné podávání vína, piva a destilátu) a pravděpodobně i jinou metodikou stanovení vitamínu B₆.

Na základě výsledků naší studie předpokládáme, že remetylační cesta odbourávání homocysteinu při pravidelné konzumaci bílého vína je více limitována než cesta transsulfurační a otázkou pro další experimenty zůstává, zda v prevenci nárůstu homocysteinu po pravidelné konzumaci alkoholu je účinnější folát nebo betain.

Závěr

Po každodenním pití 375 ml bílého vína nedochází k významným změnám koncentrací vitaminů B₆, B₁₂ a kyseliny listové. Koncentrace folátu byla v naší studii hlavním faktorem ovlivňujícím hladinu homocysteinu po pravidelném pití 375 ml bílého vína.

Literatura

1. **Maclure, M.** Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol. Rev.*, 1993, 15, 2, p. 328–351.
2. **Rimm, E. B., Williams, P., Fosher, K., Criqui, M., Stampfer, M. J.** Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 1999, 319, 7224, p. 1523–1528.
3. **Mukamal, K. J., Jadhav, P. P., D'Agostino, R. B., Massaro, J. M., Mittleman, M. A., Lipinska, I. et al.** Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Circulation*, 2001, 104, 12, p. 1367–1373.
4. **Halsted, C. H., Villanueva, J. A., Devlin, A. M., Chandler, C. J.** Metabolic interactions of alcohol and folate. *J. Nutr.*, 2002, 132, 8, Suppl, p. 2367S–2372S.
5. **Barak, A. J., Beckenhauer, H. C., Tuma, D. J.** Methionine synthase, a possible prime site of the ethanolic lesion in liver. *Alcohol*, 2002, 26, 2, p. 65–67.
6. **Westerhuis, L. W., Hafkenscheid, J. C.** Apoenzyme content of serum aminotransferases in relation to plasma pyridoxal-5'-phosphate concentration. *Clin. Chem.*, 1983, 29, 5, p. 789–792.
7. **Jiang, R., Hu, F. B., Giovannucci, E. L., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Spiegelman, D. et al.** Joint association of alcohol and folate intake with risk of major chronic disease in women. *Am. J. Epidemiol.*, 2003, 158, 8, p. 760–771.
8. **Koehler, K. M., Baumgartner, R. N., Garry, P. J., Allen, R. H., Stabler, S. P., Rimm, E. B.** Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73, 3, p. 628–637.
9. **van der Gaag, M. S., Ubbink, J. B., Sillanaukee, P., Nikkari, S., Hendriks, H. F.** Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet*, 2000, 355, 9214, p. 1522.

Do redakce došlo 1. 3. 2005.

Adresa pro korespondenci:
 MUDr. Daniel Rajdl
 Alej Svobody 80
 304 60 Plzeň
 e-mail: rajdl@fnplzen.cz