

Alterações no metabolismo da homocisteína induzidas por aguardente de cana-de-açúcar em alcoólatras

Recebido em 16/09/02
Aceito para publicação em 10/02/03

Homocystein metabolism alterations induced by sugar-cane liquor in alcoholics

Rogério Nogueira Prioste¹
Cesar Iracil Casagrande²
Christiane Martinez Hungaro¹
Demerval Antonio Nunes³
Eder Aparecido Bueno²
Lilian Bordin³
Osmar Marchiotto Jr.²
Paulo Fernando de Moraes Nicolau³
Renê Izaias Lozano²
Victor Andrigueti Coronado Antunes²
Wilson Takahi Hida²
Tânia Ieme da Rocha Martinez⁴

Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, p. 203-206, 2003

203

Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

unitermos	resumo
Homocisteína Folato Alcoolismo	<p>O alcoolismo está relacionado a má nutrição e baixos níveis de várias vitaminas que fazem parte do metabolismo da homocisteína (Hci). O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência de hiperhomocisteinemia em pacientes com alta ingestão diária de aguardente de cana-de-açúcar. Foram incluídos neste estudo 31 homens hospitalizados para tratamento de alcoolismo. Hci, folato (Fol), vitamina B₁₂ séricos e enzimas hepáticas foram determinados e repetidos após 21 dias de abstinência alcoólica. Os valores de Hci em $\mu\text{mol/l}$ antes e depois do tratamento foram, respectivamente, de $24,88 \pm 2,09$ e $12,48 \pm 0,69$. A abstinência alcoólica diminuiu significativamente os valores de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gamaglutamiltranspeptidase. Não houve alteração dos níveis de hemácias, proteínas totais e concentração de hemoglobina corpuscular média. Os níveis de Hci antes do tratamento se correlacionaram com os de folato ($r^2 = 0,333$). Estes resultados sugerem que o alcoolismo crônico está acompanhado por perturbação do metabolismo de aminoácidos sulfurados e que a hiperhomocisteinemia etanol-induzida através de aguardente de cana-de-açúcar pode ser acompanhada de níveis séricos baixos de folato, agravando o estado nutricional destes pacientes.</p>

abstract key words

Alcoholism is related to malnutrition and low levels of several vitamins that take part in the metabolism of homocystein (HCY). The objective of this study was to analyse the prevalence of hyperhomocysteinaemia in patients with heavy daily intake of sugar-cane liquor. In this study were included 31 hospitalized man for alcoholism treatment. Serum folate (FOL), HCY, vitamin B12 (B12) and liver enzymes were determined and repeated after 21 days of alcohol withdrawal. The values of HCY in $\mu\text{mol/l}$ before and after treatment were respectively of 24.88 ± 2.09 and 12.48 ± 0.69 . The alcohol abstinence decreased significantly the values of aspartate transaminase, alanine aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase. There were not alterations in red blood cell count, total protein and hemoglobin corpuscular media concentration. The levels of HCY before treatment are correlated to the FOL ($r^2 = 0.333$). These results suggested that chronic alcoholism is followed by disturbs of sulphur aminoacid metabolism and that the hyperhomocysteinaemia ethanol-induced by sugar-cane liquor may be accompanied by low serum FOL levels that aggrieves the nutritional status of these patients.

Homocystein
Folate
Alcoholism

1. Faculdade de Farmácia e Bioquímica de Presidente Prudente/Universidade do Oeste Paulista (Unoeste).
2. Faculdade de Medicina Dr. Domingos L. Cerávolu/Unoeste.
3. Hospital Psiquiátrico São João.
4. Instituto do Coração (Incor), Faculdade de Ciências Médicas/Universidade de São Paulo.

Introdução

O álcool tem complexos efeitos diretos no metabolismo da homocisteína (Hci), os quais não estão completamente compreendidos, e efeitos indiretos mediados por interação com o metabolismo das vitaminas e outros folatos. Ambas as vias de metilação e transulfuração são afetadas. O abuso do álcool é uma causa comum de hiper-homocisteinemia (3), já que o alcoolismo está relacionado a deficiências específicas de macronutrientes, incluindo as vitaminas envolvidas no metabolismo do carbono, folato (Fol), vitaminas B₆ e B₁₂. A possível ligação Hci e álcool pode se originar do fato de o metabolismo da Hci ser fortemente ligado ao metabolismo destas três vitaminas. De fato, a Hci representa a intersecção de duas vias: metilação e dessulfuração. Na metilação, a Hci adquire um grupo metil do N-5-metiltetraidrofolato em uma reação dependente da vitamina B₁₂, enquanto que, na via de transulfuração, a Hci se condensa com a serina para formar cistationina em uma reação catalisada pela cistationina-β-sintetase, enzima que contém o perodoxal-5-fosfato.

Recentemente alguns trabalhos têm demonstrado que o tipo de bebida alcoólica ingerida pode ser um fator que influencia os níveis de Hci, vitaminas e ácido fólico no sangue (7). Consumidores de cerveja têm significativamente concentrações menores de Hci quando em comparação com consumidores de vinho ou destilados (4). Indivíduos que ingerem mais de um litro de cerveja por dia têm significativamente menor concentração de Hci e maior concentração de folato no sangue do que os consumidores de menores quantidades de cerveja (9). O objetivo deste trabalho foi investigar o efeito do uso crônico em altas quantidades de aguardente de cana-de-açúcar, bebida popular entre os brasileiros e que não apresenta ácido fólico em sua composição, sobre o metabolismo da homocisteína.

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Oeste Paulista e do Hospital Psiquiátrico São João, local onde foi realizado o estudo, e todos os sujeitos deram por escrito seu consentimento livre e esclarecido.

O presente estudo inclui 31 homens alcoólatras com idade média (\pm EPM) de $40 \pm 1,4$ anos entre 24 e 57 anos. Todos os pacientes ingeriam destilado alcoólico em forma de aguardente de cana-de-açúcar e tiveram diagnóstico

de dependência alcoólica estabelecido de acordo com o Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV) da American Psychiatric Association, com ingestão de 300g a 750g diários de álcool (média de 420g), avaliado de acordo com Cravo *et al.* (4).

Os pacientes internados para tratamento de desintoxicação pararam de ingerir álcool imediatamente após a admissão e não estavam ingerindo suplementos vitamínicos ou outros medicamentos antes de serem internados. As amostras de sangue (~ 10ml) foram coletadas, por técnico experiente, na manhã seguinte à admissão e 21 dias após, usando-se tubos estéreis siliconizados e com vácuo (Vacutainer System, Becton Dickinson, Rutherford, NJ, EUA) entre 7 e 8 horas para evitar variação circadiana dos parâmetros. A amostra coletada foi dividida em dois tubos: ~ 4ml em um, com anticoagulante (K3-EDTA), e em outro tubo com vácuo (Vacutainer), que foi deixado à temperatura ambiente e depois centrifugado a 3.000g por 15 minutos para obtenção do soro, que foi armazenado a -60°C até o momento da análise. Homocisteína, Fol e B₁₂ foram dosados usando-se kits comercialmente disponíveis em um analisador automático (IMX, Abbot Diagnostics, Illinois, EUA).

Os parâmetros aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (γ -GT) e proteínas totais (PT) foram dosados através de kits comerciais (Sera-Pack, NY, EUA) em analisador automático (Opera, Tarrington, EUA). Todas as amostras foram processadas simultaneamente com controle Precinorm e Precipath (Sera-Pack, Tarrytown, NY, EUA) e variação intraensaio e interensaio calculada (dados não-mostrados).

A amostra com anticoagulante foi processada imediatamente para contagem de glóbulos vermelhos (Hem) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) usando-se analisador hematológico automático Cell-Dyn 3000 (Abbot Diagnostics, Illinois, EUA). Estas análises foram feitas em triplicata e com uso do controle Cell-Dyn 3000 Tri (Abbot Diagnostics, Illinois, EUA).

A associação entre as variáveis foi verificada através da análise de correlação, e os resultados são apresentados com média \pm erro padrão da média (EPM). Um valor $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Como mostrado na Figura 1, as amostras de soro de pacientes com dependência alcoólica tiveram na admissão (dia 0) níveis endógenos aumentados de Hci (valores

de referência de 5-15 $\mu\text{mol/l}$). O valor médio (\pm EPM) no dia 0 foi de $24,88 \pm 2,09$ (mediana: 21,08; extremos: 12,89 $\mu\text{mol/l}$ /50 $\mu\text{mol/l}$). A concentração plasmática de Hci diminuiu durante o período de observação. Assim, o valor médio diminuiu para $12,48 \pm 0,69$ no 21º dia (mediana: 11,65; extremos: 7,65 $\mu\text{mol/l}$ /25,04 $\mu\text{mol/l}$).

A Figura 2 mostra uma significativa correlação negativa entre Hci e folato séricos na admissão, este último com valores (média \pm EPM) de $4,34 \text{ ng/l} \pm 0,36 \text{ ng/l}$ (valores de referência: 4 ng/l -20 ng/l), sendo que 48,3% dos pacientes tinham valores abaixo dos de referência.

Não foi encontrada correlação significativa entre os níveis de Hci e idade, ou B₁₂. O nível desta vitamina foi de (média \pm EPM) $597,2 \text{ ng/l} \pm 56,51 \text{ ng/l}$ (valores de referência: 170 ng/l a 850 ng/l) no dia 0 e $537,5 \pm 58,3$ no dia 21, não havendo diferença estatística significativa.

Os resultados dos parâmetros bioquímicos de avaliação hepática e hematológica estão na Tabela. A abstinência alcoólica diminuiu significativamente os valores de AST, ALT e γ -GT. Não houve alteração dos níveis de Hem, PT e CHCM.

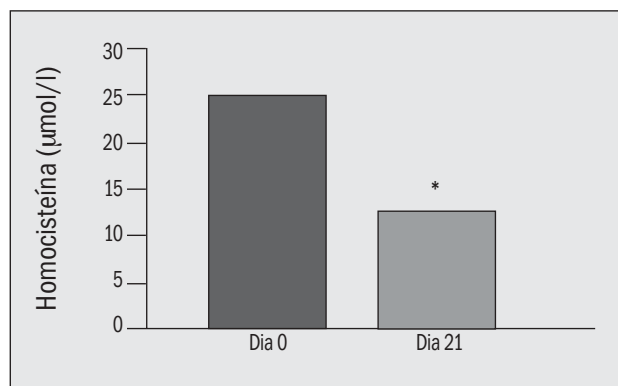


Figura 1 – Valores de homocisteína plasmática durante a abstinência alcoólica (15 dias). Valores expressos em média \pm EPM; * $p < 0,05$

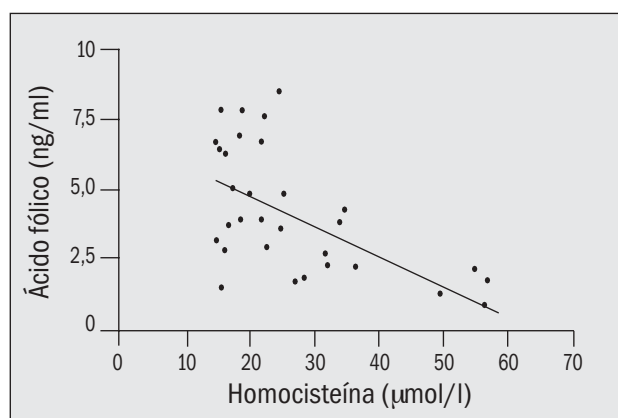


Figura 2 – Concentração plasmática de homocisteína (Hci) e ácido fólico em alcoólatras na admissão (dia 0). Correlação significativa entre Hci e ácido fólico ($p < 0,05$); $r^2 = 0,3227$

Parâmetros bioquímicos e hematológicos antes e depois de 21 dias de abstinência alcoólica

Tabela

	Dia 0	Dia 21
AST (UI/l)	103,7 \pm 20,59	33,97 \pm 3,63*
ALT (UI/l)	62,25 \pm 13,8	35,22 \pm 5,19*
γ -GT (UI/l)	273,8 \pm 66,9	150,2 \pm 24,8*
PT (g/dl)	6,67 \pm 0,11	6,82 \pm 0,09
Hem ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,54 \pm 0,11	4,68 \pm 0,09
CHCM (g/dl)	32,27 \pm 0,11	32,29 \pm 0,11
Fol (ng/ml)	4,34 \pm 0,36	4,19 \pm 0,48
Vit B ₁₂ (pg/ml)	547,2 \pm 56,51	537,5 \pm 58,29

Valores são média \pm EPM.

*Student's test: * $p < 0,05$.

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; γ -GT: gamaglutamiltransferase; PT: proteínas totais; Hem: contagem do número de hemácias; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; Fol: ácido fólico; Vit B₁₂: vitamina B₁₂.

Discussão

O grupo de alcoólatras estudado apresentou altos níveis de aminotransferases (AST e ALT) com relação AST/ALT superior a 2:1, sensíveis indicadores de injúria celular hepática. Houve aumento na concentração sérica de γ -GT, enzima encontrada nos hepatócitos e células biliares epiteliais, muito usada como marcadora de uso crônico de álcool (10). Estes resultados confirmam laboratorialmente o diagnóstico de abuso de álcool nestes pacientes.

Foram verificados altos níveis de Hci nos pacientes alcoólatras no início da internação. A Hci é um aminoácido produzido a partir do ciclo de metilação da metionina, um aminoácido essencial contendo tiol, sendo totalmente ausente de qualquer fonte da dieta (6). A Hci é metabolizada por remetilação em metionina; conversão catalisada pela metionina-sintetase, ou em cisteína por transulfuração. Esta última reação é catalisada pela cintationina-b-sintetase. As vitaminas B₁₂ e B₆ são co-fatores essenciais, e o ácido fólico (folato) é um co-substrato essencial nestes processos (8). Devido à necessidade do folato na remetilação da Hci, é plausível que a concentração tissular de folato esteja fortemente associada com a regulação do metabolismo e das concentrações de Hci, e as concentrações plasmáticas, inversamente correlacionadas com as vitaminas mencionadas acima (8, 5). Portanto o aumento de Hci pode ser explicado pela deficiência nutricional de ácido fólico nestes pacientes.

A não-diminuição do nível sérico de B₁₂ pode ser explicada, já que vários estudos têm enfatizado que os níveis séricos ou plasmáticos de vitamina B₁₂ não são inteiramente confiáveis como guia para deficiência tecidual de vitamina B₁₂ e folato, e mostrou-se que a concentração de Hci pode ser um indicador funcional sensível da deficiência de folato e vitamina B₁₂ (5).

A ingestão de determinados tipos de bebida alcoólica está relacionada positivamente com as concentrações sanguíneas de folato e vitamina B₁₂, e negativamente de Hci (9), possivelmente devido ao alto conteúdo de folato em bebidas como vinho tinto e cerveja. Recentemente, Bleiche *et al.* relataram elevados níveis de homocisteína após três dias de abstinência alcoólica, porém com níveis normais de folato sanguíneo na admissão, diferentemente dos resultados deste trabalho. Nos sujeitos des-

te estudo verificou-se que a bebida alcoólica ingerida em todos os casos era aguardente de cana-de-açúcar, bebida que não contém folato, justificando os 48,3% dos pacientes que apresentaram baixos níveis de folato sanguíneo na admissão.

Estes resultados sugerem que o alcoolismo crônico está acompanhado por perturbação do metabolismo de aminoácidos sulfurados e que a hiper-homocisteinemia etanol-induzida através de aguardente de cana-de-açúcar pode ser acompanhada de níveis séricos baixos de folato, agravando o estado nutricional destes pacientes.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro da Universidade do Oeste Paulista e do Hospital Psiquiátrico São João.

Referências

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 1994.
2. Bleich, S. *et al.* Elevated homocysteine levels in alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*, 35: 351-4, 2000.
3. Carmel, R. & James, S.J. Alcohol abuse: an important cause of severe hyperhomocysteinemia. *Nutr. Rev.*, 60(7 Pt 1): 215-21, 2002.
4. Cravo, M.L. *et al.* Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am. J. Clin. Nutr.*, 63: 220-4, 1996.
5. Curtis, D. *et al.* Elevated serum homocysteine as a predictor for vitamin B₁₂ or folate deficiency. *Eur. J. Haem.*, 52: 227-32, 1994.
6. Finkelstein, J.D. Methionine metabolism in mammals. *J. Nutr. Biochem.*, 1: 228-37, 1990.
7. Jayasinghe, S. Red wine, spirits, beer and serum homocysteine. *Lancet*, 355: 1522, 2000.
8. Kang, S.S.; Wong, P.W.K. & Norusis, M. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism*, 36: 458-62, 1987.
9. Mayer Jr., O.; Simon, J. & Rosolova, H. A population study of the influence of beer consumption on folate and homocysteine concentrations. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 55(7): 605-9, 2002.
10. Pratt, D.S. & Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *NEJM*, 27: 1266-71, 2000.

Endereço para correspondência

Rogério Nogueira Prioste
Rua Atílio Fabris 62
CEP 19053-380 – Presidente Prudente-SP