

VAI TRÒ CỦA HOMOCYSTEINE Ở BỆNH NHÂN LỌC THẬN

Nguyễn Minh Trí, Châu Hữu Hầu
Bệnh viện Đa khoa Nhật Tân

TÓM TẮT

Vai trò của homocysteine ở bệnh nhân lọc thận. Nồng độ tHcy thường tăng cao ở bệnh nhân lọc thận ở bệnh viện Nhật Tân. Sau khi điều trị bằng Folic acid 5 mg/ngày, vitamin B6 100 mg/ngày, vitamin B12 1000 mg, 1 ống tiêm bắp mỗi lần lọc máu trong 3 tháng thì nhiều chỉ số xét nghiệm cải thiện rõ rệt: Nồng độ tHcy trung bình cho cả 2 giới bệnh nhân lọc thận là $28.84 \pm 21.37 \mu\text{mol/l}$ trước điều trị và $13.32 \pm 3.20 \mu\text{mol/l}$ sau khi điều trị. Hồng cầu, hematocrit và tiểu cầu tăng lên trong khi đó urê, glucose máu, cholesterol toàn phần và tHcy giảm xuống có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$. Vai trò của tHcy ở bệnh nhân lọc thận và việc cần thiết trong điều trị hạ nồng độ tHcy còn nhiều bàn cãi và cần được minh chứng qua các nghiên cứu khác.

SUMMARY

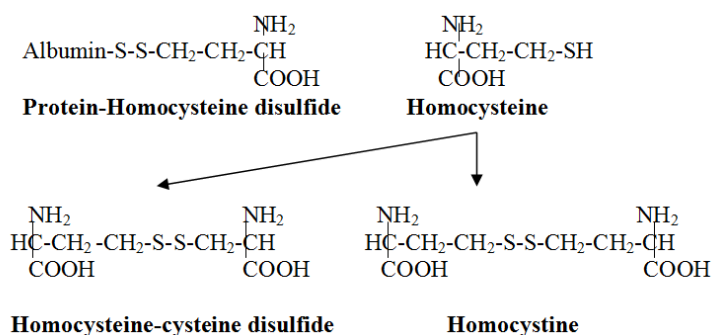
The role of homocysteine in patients on dialysis. tHcy concentrations are often elevated in hemodialysis patients treated at Nhat Tan hospital. After 3-months treatment with folic acid 5 mg/day; 100 mg vitamin B6/day; 1000 mg vitamin B12, 1 ampoule intramuscularly every dialysis session, There were many laboratory tests improved markedly: the average concentration of tHcy for total dialysis patients were $28.84 \pm 21.37 \mu\text{mol/l}$ before treatment and $13.32 \pm 3.20 \mu\text{mol/l}$ after treatment. Red blood cells, hematocrit and platelet count increased while urea, blood glucose, total cholesterol and tHcy dropped with statistical significance at $p = 0.05$. The role of tHcy in hemodialysis patients and the treatment necessary in lowering tHcy concentration was controversial and should be demonstrated by the future studies.

MỞ ĐẦU

Homocysteine (Hcy) là một axit amin trung gian có chứa sulfur được tạo thành bởi sự chuyển đổi methionine thành cysteine từ quá trình khử methyl của methionine.

Trong máu, phần lớn Hcy gắn với protein tạo thành protein-Hcy disulfide (75-85%), phần còn lại ở dạng tự do (15-25%) tan trong acid. Một phần Hcy tự do bị oxy hoá trong máu tạo thành Hcy-cysteine disulfide và Homocystine (Hcy-Hcy disulfide). Như vậy, Hcy toàn phần trong máu bao gồm: Hcy gắn proteine (proteine-Hcy disulfide) và Hcy tự do (Hcy-cysteine disulfide, Homocystine)⁽¹⁾.

Nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn trên thế giới về bổ sung vitamin B6, B12 và folate để dự phòng bệnh tim mạch và đột quỵ đang được tiến hành⁽¹⁾. Tại



Việt Nam, theo Nguyễn Văn Tuấn và cs, nếu nồng độ tHcy >14 $\mu\text{mol/l}$ thì nguy cơ đột quỵ nhồi máu não cao hơn nhóm chứng 1,71 lần⁽²⁾. Trong nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoàng và cs, nồng độ tHcy máu tăng cao ở BN tai biến mạch máu não chiếm 77.94%. xuất huyết não 65,63% và nhồi máu não 57%⁽³⁾.

Theo Rosenson và cs qua một phân tích gộp thì liệu pháp bổ sung trong 12 thử nghiệm với 1.114 người bằng Folic acid với liều 0.5-5.0 mg/ngày làm giảm tHcy 25%, vitamin B12 với 0.5 mg/ngày giúp giảm thêm 7%, trong khi vitamin B6 không thêm hiệu quả⁽¹⁾. Theo Jardine và cs, hạ nồng độ tHcy bằng folic acid không giảm các biến chứng tim mạch ở BN bị bệnh thận⁽⁴⁾.

Cũng theo tổng kết của Rosenson, nồng độ Hcy huyết tương tăng vừa phải hay gặp vào khoảng 5-7% cộng đồng. Tăng Hcy máu có vẻ là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với các bệnh mạch máu não, mạch máu ngoại vi và bệnh mạch vành tim, cũng như bệnh huyết khối tắc tĩnh mạch. Tuy nhiên, Hcy không có vẻ quan trọng như các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như cholesterol máu, hút thuốc, đái tháo đường và tăng huyết áp⁽¹⁾.

Tần suất của tình trạng tăng tHcy máu ở các BN suy thận mạn trung bình chưa được biết rõ, tuy nồng độ tHcy được chứng minh liên quan chặt chẽ với nồng độ creatinine huyết thanh. Ducloux và cs đã báo cáo nồng độ tHcy cao kết hợp với nguy cơ cao của tử vong do tất cả nguyên nhân ở BN lọc thận⁽⁵⁾.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các BN lọc thận được đưa vào nghiên cứu. **Đối tượng loại trừ:** Trong tổng số 79 BN lọc thận, chỉ có 54 BN tham dự (30 nam, chiếm 55,6%, tuổi thấp nhất 20, cao nhất 78) xét nghiệm tương đối đầy đủ và được chọn vào nghiên cứu. Nhưng trong số này, có 20 BN không làm xét nghiệm lipid máu.

Thiết kế nghiên cứu: tiền cứu

Xét nghiệm: Các xét nghiệm thực hiện trên hệ thống Cobas 4000, Mindray 3200, được hiệu chuẩn mỗi ngày và đã đạt chứng nhận ngoại kiểm hàng năm của Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP. HCM. Xét nghiệm Homocysteine: Đây là Hcy toàn phần (tHcy) bao gồm tất cả các dạng của Hcy như dạng gắn kết với protein, dạng tự do và dạng oxid hoá. Theo Lê Xuân Long, nồng độ tHcy =4.45-12.42 $\mu\text{mol/l}$ được xem bình thường⁽⁷⁾

Phương pháp tiến hành:

Xét nghiệm đợt 1: Tháng 3/2015. Trước chạy thận, xét nghiệm: Công thức máu, hemoglobin, hematocrit, urê, creatinine, MDRD, ion đồ, glucose, tHcy, cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglycerides. Sau đó BN được điều trị: Folic acid 5 mg/viên/ ngày, vitamin B6 100 mg/ngày, vitamin B12 1000 mg, 1 ống tiêm bắp mỗi lần lọc máu.

Xét nghiệm đợt 2: Tháng 6/2015. Xét nghiệm lại lần 2 các xét nghiệm trước đây.

Xử lý thống kê: Dùng phần mềm SPSS 16.0. Các số liệu liên tục được biểu thị bằng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn . So sánh các biến số trước và sau khi điều trị được 3 tháng bằng kiểm định T với mẫu bất cặp. One-way ANOVA được dùng để so sánh các giá trị giữa 2 nhóm biến số. Các biến số không có phân phối chuẩn dùng kiểm định phi tham số Mann-Whitney. Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tuổi và giới các BN lọc thận. Tuổi và giới không khác biệt có ý nghĩa, $p > 0.05$

Giới tính	Lứa tuổi					Cộng
	20-39	40-49	50-59	60-69	>70	
Nữ	3	2	7	7	5	24
Nam	12	5	7	3	3	30
Cộng	15	7	14	10	8	54

Bảng 2. Nồng độ tHcy của nữ (n=24) và nam (n=30) trước và sau điều trị

Biến số	Nồng độ trung bình chung	Nữ	Nam	P
tHcy trước điều trị	28.84 ± 21.37	24.35 ± 6.83	32.44 ± 27.70	0.169
tHcy sau điều trị	13.32 ± 3.20	13.08 ± 3.35	13.52 ± 3.13	0.626

Bảng 3. So sánh thời gian BN lọc thận ≤1 năm (14 BN) và >1 năm (40 BN), các biến số khác không có ý nghĩa thống kê, không nêu ra đây.

Biến số	Thời gian điều trị	≤ 1 năm lọc thận	>1 năm lọc thận	P
Hemoglobin	Trước điều trị	8.00 ± 2.03	9.16 ± 1.63	0.038
	Sau điều trị	9.23 ± 2.63	9.32 ± 2.26	0.906
Hematocrit	Trước điều trị	23.91 ± 6.01	27.56 ± 7.04	0.031
	Sau điều trị	29.71 ± 8.35	30.55 ± 5.85	0.684
MDRD	Trước điều trị	8.31 ± 5.16	6.75 ± 5.64	0.368
	Sau điều trị	9.63 ± 4.8	6.59 ± 2.92	0.007
tHcy	Trước điều trị	21.95 ± 6.31	31.25 ± 24.17	0.163
	Sau điều trị	11.42 ± 3.17	13.97 ± 2.99	0.011

Bảng 4. So sánh nồng độ tHcy ở BN tăng huyết áp với các BN không tăng huyết áp

Biến số	Tăng huyết áp (n=43)	Không tăng huyết áp (n=11)	P
tHcy trước điều trị	30.57 ± 23.56	22.10 ± 5.02	0.242
tHcy sau điều trị	14.02 ± 3.02	10.58 ± 2.90	0.001

Bảng 5. Kiểm định T trước và sau điều trị (Xét nghiệm lipid chỉ có 34/54 BN).

TT cấp	Các cặp trước và sau điều trị	Số ca N	Trung bình $\pm$ SD		P
			Trước điều trị	Sau điều trị	
1	Bạch cầu (mm^3)	54	5.93 $\pm$ 2.0	6.27 $\pm$ 2.4	0.294
2	Hồng cầu/ mm^3	54	3.17 $\pm$ 0.67	3.32 $\pm$ 0.73	0.034
3	Hemoglobin g/dl	54	8.86 $\pm$ 1.80	9.30 $\pm$ 2.33	0.051
4	Hematocrit %	54	26.62 $\pm$ 5.49	30.33 $\pm$ 6.52	0.000
5	Tiểu cầu/ mm^3	54	170.37 $\pm$ 56.54	195.44 $\pm$ 60.87	0.001
6	Ure mmol/l	54	20.96 $\pm$ 8.20	17.68 $\pm$ 6.98	0.006
7	Creatinin $\mu\text{mol/l}$	54	829.9 $\pm$ 357.3	763.99 $\pm$ 337.09	0.114
8	MDRD	54	7.15 $\pm$ 5.52	7.37 $\pm$ 3.71	0.787
9	Natri mmol/l	54	133.52 $\pm$ 3.41	129.04 $\pm$ 28.50	0.241
10	Kali mmol/l	54	4.11 $\pm$ 1.02	4.11 $\pm$ 0.80	0.989
11	Calci mmol/l	54	1.12 $\pm$ 0.15	1.13 $\pm$ 0.17	0.569
12	Glucose mmol/l	54	7.16 $\pm$ 3.26	6.24 $\pm$ 2.34	0.010
13	tHcy $\mu\text{mol/l}$	54	28.84 $\pm$ 21.3	13.32 $\pm$ 3.20	0.000
14	T-cholesterol mmol/l	34	4.08 $\pm$ 1.04	3.36 $\pm$ 0.87	0.000
15	HDL-C mmol/l	34	0.98 $\pm$ 0.26	1.03 $\pm$ 0.31	0.260
16	LDL-C mmol/l	34	2.62 $\pm$ 0.86	2.54 $\pm$ 0.78	0.425
17	Triglycerid mmol/l	34	1.26 $\pm$ 0.61	1.45 $\pm$ 1.18	0.180

BÀN LUẬN

Tổng số 54 BN được nghiên cứu, nam 30 chiếm 55,6%. Tuổi từ 20 đến 78, tuổi trung bình 54,3 $\pm$ 14.9. Sau khi được tuyển chọn, chúng tôi lấy máu xét nghiệm các thông số về huyết học, sinh hoá, miễn dịch. Các BN được điều trị sau đó với Folic acid 5 mg/ ngày, vitamin B6 100 mg/ngày, vitamin B12 1000 mg, 1 ống tiêm bắp mỗi lần lọc máu.

Sau 3 tháng, xét nghiệm lại thì thấy như sau: Nồng độ tHcy trung bình cho cả 2 giới là 28.84 $\pm$ 21.37 $\mu\text{mol/l}$ trước điều trị và 13.32 $\pm$ 3.20 $\mu\text{mol/l}$ sau khi điều trị. Nồng độ tHcy ở nữ và nam trước và sau khi điều trị không khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đây là nồng độ tHcy ở BN lọc thận nên nồng độ khá cao. Theo Huỳnh Văn

Nhuận, ở người lớn bình thường, nồng độ tHcy máu trung bình là $9,45 \pm 1,87 \mu\text{mol/l}$, giới nam $10,47 \pm 1,83 \mu\text{mol/l}$, cao hơn nữ $8,65 \pm 1,56 \mu\text{mol/l}$ và tăng dần theo tuổi⁽⁶⁾. Theo Rosenson và cs thì nồng độ tHcy trung bình ở người bình thường là $5-15 \mu\text{mol/l}$ ⁽¹⁾.

Lê Xuân Long khảo sát trên BN điều trị ngoại trú thì thấy trong số 46 BN có 8 (17,4%) có nồng độ tHcy cao hơn $12,42 \mu\text{mol/l}$. BN điều trị có 3 BN được điều trị bằng folate, vitamin B6 và vitamin B12 thì nồng độ tHcy giảm⁽⁷⁾.

Nồng độ tHcy trung bình cho cả 2 giới là $28.84 \pm 21.37 \mu\text{mol/l}$ trước điều trị và $13.32 \pm 3.20 \mu\text{mol/l}$ sau điều trị. Khi so sánh thời gian BN lọc thận ≤ 1 năm và > 1 năm, tình trạng trước điều trị của hemoglobin (8.00 ± 2.03 và $9.16 \pm 1.63 \text{ g/dl}$) và hematocrit (23.91 ± 6.01 và $27.56 \pm 7.04 \%$) và tình trạng sau điều trị của MDRD (9.63 ± 4.8 và 6.59 ± 2.92) và tHcy (11.42 ± 3.17 và $13.97 \pm 2.99 \mu\text{mol/l}$) khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Cũng như nhận định của Huỳnh Văn Nhuận⁽⁸⁾, nồng độ tHcy không tương quan với thời gian chạy thận.

Nồng độ tHcy ở BN tăng huyết áp thường cao hơn BN không tăng huyết áp (30.57 ± 23.56 và $22.10 \pm 5.02 \mu\text{mol/l}$) nhưng không khác biệt có ý nghĩa trước khi điều trị, trong khi đó nồng độ tHcy ở cả 2 nhóm sau điều trị thấp (14.02 ± 3.02 và $10.58 \pm 2.90 \mu\text{mol/l}$) nhưng khác biệt có ý nghĩa, $p < 0,05$. Nghiên cứu của Huỳnh Văn Nhuận nhận thấy nồng độ tHcy ở nhóm BN tăng huyết áp cao hơn so với nhóm không tăng, $p < 0,0001$ ⁽⁹⁾.

Các chỉ số huyết học cải thiện rõ sau 3 tháng điều trị với hồng cầu từ 3.17 ± 0.67 lên $3.32 \pm 0.73/\text{mm}^3$, $p < 0,05$; hematocrit từ 26.62 ± 5.49 lên $30.33 \pm 6.52\%$ và tiểu cầu từ 170.37 ± 56.54 lên $195.44 \pm 60.87/\text{mm}^3$, có ý nghĩa $p < 0,001$. Trong khi đó bạch cầu và hemoglobin lại không thay đổi khác biệt, $p > 0,05$. Đây là thuốc tạo máu góp phần.

Glucose máu giảm từ $7.16 \pm 3.26 \text{ mmol/l}$ xuống còn $6.24 \pm 2.34 \text{ mmol/l}$ sau điều trị, khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,01$. Dương Thị Tuyết và cs nghiên cứu trên 57 BN đái tháo đường và 46 BN nhóm chứng thì thấy tHcy ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ cao hơn so với nhóm chứng và cho rằng ĐTĐ kéo theo nhiều RLCH khác trong đó có tHcy⁽¹⁰⁾.

Urê cũng có cải thiện giảm từ 20.96 ± 8.20 mmol/l xuống 17.68 ± 6.98 mmol/l, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,006$. Trong khi creatinin và MDRD không giảm thì nồng độ tHcy (28.84 ± 21.37 còn 13.32 ± 3.20 $\mu\text{mol/l}$) giảm nhiều.

Cholesterol toàn phần (4.08 ± 1.04 còn 3.36 ± 0.87 mmol/l) giảm nhiều với $p < 0,001$. Các thành phần mỡ máu khác như HDL-C, LDL-C và trilyceride không khác biệt có ý nghĩa. Các ion trong máu như natri, kali và calci cũng không khác biệt có ý nghĩa.

Các kết quả trên gần tương tự như công trình của Jakovljevic và cs. Trong công trình này, các thông số được thử nghiệm, tHcy, hồng cầu, Hb, creatinine, total cholesterol, HDL và LDL đều cao hơn ở BN lọc thận so với các BN trước khi lọc. Chỉ có ion trong huyết thanh là không khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm BN này. Các thông số huyết học được giám sát về thiếu máu (hồng cầu, Hb, Hcy) thì thấp hơn ở các BN trước khi lọc thận do họ chưa được điều trị bằng erythropoietin được dùng để điều chỉnh tình trạng thiếu máu ở BN lọc thận. Nồng độ creatinine và lipid huyết thanh cao hơn ở BN lọc thận do giai đoạn suy thận mạn cao hơn và các rối loạn chuyển hoá tiến triển hơn⁽¹¹⁾.

Để kết luận, chúng tôi nhận thấy nồng độ tHcy có thể có vai trò ở bệnh nhân lọc thận và ích lợi của việc hạ nồng độ tHcy cần được minh chứng trong các nghiên cứu khác.

THAM KHẢO

1. **Rosenson RS, Kang DS, Fletcher RH, Freeman MW, Lin FH.** Overview of homocysteine. Wolters Kluwer. <http://www.uptodate.com> ©2015 UpToDate.
2. **Nguyễn Văn Tuấn,** Nguyễn Minh Hiện, Phạm Văn Trân. Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ homocystein trên bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não. Y học Việt Nam, tháng 1, số 1/2015, tr 122-127.
3. **Nguyễn Đức Hoàng; Lê Thanh Hải; Lê Chuyên; Hoàng Khánh; Huỳnh Đình Chiến.** Khảo sát nồng độ homocysteine máu theo thể tai biến mạch máu não. Y học Việt Nam. 2004, số 13, tr. 87-93.
4. **Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, Gallagher MP, Cass A, Strippoli G, Perkovic V.** The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Jun 13;344:e3533.
5. **Hadja Fatima Tbahrati, Djamel Meknassi, Rachid Moussaoui, Amar Messaoudi, Lakhdar Zemour, Abbou Kaddous, Malika Bouchenak, Khedidja Mekki.** Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. World J Nephrol. 2013 May 6; 2(2): 31–37.
6. **Huỳnh Văn Nhuận.** Nghiên cứu nồng độ Homocystein và Lipoprotein trong máu ở bệnh nhân suy thận mạn tính giai đoạn cuối chạy thận nhân tạo chu kỳ. Y học thực hành. 2007, 8, tr 102-105.
7. **Lê Xuân Long, Hồ Đắc Hưng, Phạm Hoàng Phiệt, Lê Xuân Trung.** Homocysteine trong bệnh lý mạch máu não. TC Y học Việt Nam. - 2002. -no. 4. -tr. 9-13.
8. **Huỳnh Văn Nhuận.** Khảo sát nồng độ Homocystein ở người lớn bình thường tại thành phố Quy Nhơn. Y học thực hành. 2007, số 6, tr. 42-45.
9. **Huỳnh Văn Nhuận.** Đánh giá hiệu quả điều trị tăng Homocystein máu bằng thận nhân tạo ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối. TC Y học thực hành. - 2007. -no. 9. -tr. 125-128.
10. **Dương Thị Tuyết; Nguyễn Thị Kim Thủy.** Nghiên cứu nồng độ Homocysteine huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường Typ II. Y học Thực hành. 2011. no. 7. tr. 2-4.
11. **Biljana Jakovljevic, Branislav Gasic, Pedja Kovacevic, Zvezdana Rajkovaca, and Tijana Kovacevic.** Homocystein as a Risk Factor for Developing Complications in Chronic Renal Failure. Mater Sociomed. 2015 Apr; 27(2): 95–98.