

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT

Trương Bảo Ân^{1}, Mai Long Thủy², Nguyễn Trung Kiên²*

1. Bệnh viện Tim mạch An Giang

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: truongbaoan72@gmail.com*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tăng huyết áp là bệnh lý tim mạch chiếm tỷ lệ cao, đã và đang là vấn đề sức khỏe toàn cầu. Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy tăng homocystein máu là yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân tăng huyết áp. **Mục tiêu:** Xác định nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng homocystein máu ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 105 bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát điều trị tại bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ từ tháng 05/2017 đến tháng 05/2018. **Kết quả:** Nồng độ trung bình homocystein máu là $16,24 \pm 4,49 \mu\text{mol/L}$. Có 78 bệnh nhân tăng homocystein máu $\geq 15 \mu\text{mol/L}$, chiếm tỉ lệ 74,3%. Nồng độ homocystein tăng dần theo tuổi và mức độ tăng huyết áp. **Kết luận:** Tăng homocystein máu là một vấn đề thường gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát.

Từ khóa: Homocystein, tăng huyết áp nguyên phát.

ABSTRACT

STUDY OF BLOOD HOMOCYSTEINE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION

Truong Bao An¹, Mai Long Thuy², Nguyen Trung Kien²

1. An Giang Cardiovascular Hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Hypertension is one of the cardiovascular diseases, which has been a global health problem. Recent studies have shown that hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in hypertensive patients. **Objectives:** To determine the mean concentration of homocysteine and rate of hyperhomocysteinemia in patients with primary hypertension. **Materials and methods:** A cross sectional descriptive study was conducted on 105 patients with primary hypertension in Can Tho Medicine – Pharmacy University hospital from June 2017 to June 2018. **Results:** The mean of homocysteine levels were $16.24 \pm 4.49 \mu\text{mol/L}$. Patients had increased homocysteine in blood over $15 \mu\text{mol/L}$, accounting for 78 patients (74.3%). There is relation of Homocysteine levels increasing with age and blood pressure. **Conclusions:** Hyperhomocysteinemia is a common problem in patients with primary hypertension.

Key words: Homocysteine, primary hypertension.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp là một trong những bệnh lý tim mạch ở các nước công nghiệp và ngay tại nước ta, nó đã và đang trở thành một vấn đề sức khỏe toàn cầu do sự gia tăng tuổi thọ và tần suất các yếu tố nguy cơ. Năm 2017 tại Hoa Kỳ, trong số người trưởng thành trên 20 tuổi được ước tính có 34,0% người lớn tăng huyết áp, tương đương với 85,7 triệu người. Điều tra dịch tễ năm 2015 cho thấy tỷ lệ người tăng huyết áp ở Việt Nam là 25,1% (11 triệu người tăng huyết áp) [6].

Trong những năm gần đây nhiều tác giả trong nước và nước ngoài đã chú ý đến một yếu tố độc lập làm gia tăng thêm các nguy cơ mắc bệnh tim mạch, đó là homocysteine [3][4]. Homocysteine là một acid amin có chứa nhóm sulfur, được tạo thành trong quá trình chuyển hoá methionine và được đào thải ra ngoài qua nước tiểu. Nhiều nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học của các tác giả nước ngoài đã cho thấy mối liên quan giữa homocysteine máu và áp lực máu đặc biệt là huyết áp tâm thu [12], [13]. Vì vậy sử dụng xét nghiệm homocysteine máu có thể giúp ích cho các nhà tim mạch trong việc phát hiện sớm và tiên lượng bệnh tăng huyết áp. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Xác định nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng homocysteine máu ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát mới phát hiện tại bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân tăng huyết áp (THA) nguyên phát mới phát hiện được chẩn đoán lần đầu theo tiêu chuẩn theo JNC VI (có THA khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/ hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg [14]), được điều trị tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ tháng 5/2017 đến tháng 5/2018, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Tất cả bệnh nhân THA có kèm các bệnh lý kèm theo làm ảnh hưởng đến nồng độ homocysteine máu như sau: tiền sử mắc các bệnh gan, thận, tai biến mạch máu não, bệnh mạn tính kèm theo (gút, viêm khớp dạng thấp, Parkinson), đang điều trị bằng các thuốc Vitamin B6, B12, folate, bệnh nhân đái tháo đường đang sử dụng sulfonulureas..

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Cỡ mẫu nghiên cứu: sử dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ với $\alpha = 0,05$, sai số cho phép $= 0,1$ và $p = 0,773$ tham chiếu theo nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Hiếu [3] tính được $n = 61$. Trong thực tế chúng tôi nghiên cứu trên 105 đối tượng. Chọn mẫu thuận tiện.
- Nội dung nghiên cứu: nồng độ trung bình của homocysteine tính theo đơn vị $\mu\text{mol/L}$, xác định tăng homocysteine khi nồng độ $\geq 15 \mu\text{mol/L}$.
- Phương pháp thu thập số liệu: xét nghiệm máu định lượng homocysteine theo nguyên lý miễn dịch cạnh tranh, dùng kỹ thuật huỳnh quang phân cực.
- Phương pháp xử lý số liệu: sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

105 bệnh nhân nghiên cứu có 29 nam (27,6%) và 76 nữ (72,4%); tuổi trung bình là 63,07; tỷ lệ tăng huyết áp độ 1 là 61%, độ 2 là 17,1% và độ 3 là 21,9%.

3.1. Nồng độ trung bình homocysteine máu ở bệnh nhân THA nguyên phát

Nồng độ trung bình homocysteine máu là $16,24 \pm 4,49 \mu\text{mol/L}$

Bảng 1. Nồng độ homocysteine máu trung bình theo nhóm tuổi và giới

Nhóm tuổi	31-49		50-69		≥ 70	
	Nam (n=1)	Nữ (n=8)	Nam (n=21)	Nữ (n=47)	Nam (n=7)	Nữ (n=21)
Nồng độ Homocystein ($\mu\text{mol/L}$), $\bar{X} \pm \text{SD}$	5,99 \pm 0,00	13,00 \pm 8,83	19,84 \pm 4,10	16,69 \pm 5,74	22,40 \pm 2,57	19,51 \pm 5,75

Nhận xét: Nồng độ trung bình homocysteine tăng dần theo tuổi và tăng cao hơn ở nam giới.

Bảng 2. Giá trị trung bình của homocysteine máu theo mức độ THA

THA	THA độ 1	THA độ 2	THA độ 3	p
Nồng độ Homocystein ($\mu\text{mol/L}$) $\bar{X} \pm \text{SD}$	14,91 \pm 5,47	20,76 \pm 3,19	23,88 \pm 2,87	<0,01

Nhận xét: Nồng độ homocysteine máu tăng dần theo mức độ THA ($p < 0,01$).

3.2. Tỷ lệ tăng homocysteine máu ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát

Bảng 3. Tỷ lệ tăng homocysteine máu ở bệnh nhân THA nguyên phát

Nồng độ Homocystein huyết tương	n	%
<15 $\mu\text{mol/L}$ (bình thường)	27	25,7
$\geq 15 \mu\text{mol/L}$ (tăng)	78	74,3
Tổng	105	100,0

Nhận xét: tỉ lệ tăng homocysteine là 74,3% .

Bảng 4. Tỷ lệ tăng homocysteine máu theo nhóm tuổi và giới

Nhóm tuổi	31-49		50-69		≥70	
	Nam n (%)	Nữ n (%)	Nam n (%)	Nữ n (%)	Nam n (%)	Nữ n (%)
Homocysteine						
≥15 μmol/L (n=78)	0 (0,0%)	2 (2,56)	19 (29,36)	33 (42,31)	7 (8,97)	17 (21,79)

Nhận xét: Tỷ lệ tăng homocysteine ở nữ giới cao hơn hẳn so với ở nam giới.

Bảng 5. Tỷ lệ tăng homocysteine theo các mức độ THA

Nhóm tuổi	THA	THA độ 1 n (%)	THA độ 2 n (%)	THA độ 3 n (%)	P
Homocysteine					
≥15 μmol/L (n=78)		37 (47,4)	18 (23,1)	23 (29,5)	<0,01

Nhận xét: Tỷ lệ tăng homocysteine máu cao nhất ở nhóm THA độ 1 với tỉ lệ 47,4. Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 105 đối tượng tăng huyết áp nguyên phát với độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 63,07 tuổi. Đây là độ tuổi nguy cơ cao của bệnh tim mạch nói chung và THA nói riêng. Độ tuổi trong dân số nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu và Nguyễn Thị Hương [3], [4]. Theo phân tích của Hội Tăng huyết áp Canada 2018 thì sự khác nhau về tỉ lệ giới tính trong bệnh THA có liên quan về gen và sinh lý học của giới tính. Nhất là sau 50 tuổi thì tỉ lệ phụ nữ THA có khuynh hướng gia tăng do liên quan đến độ tuổi mãn kinh [11]. Điều này có thể phần nào lý giải sự ưu thế của giới nữ trong dân số nghiên cứu của chúng tôi. Bệnh nhân THA mức độ 1 chiếm tỷ lệ cao (61%), tiếp theo là mức độ 3 và mức độ 2 chiếm tỉ lệ 17,1%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Thị Hà Giang [1]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn các đối tượng THA nguyên phát, đa phần mới phát hiện và chưa được can thiệp điều trị vì thế tỉ lệ THA chiếm đa số ở mức độ 1.

Nồng độ trung bình homocysteine máu trong dân số nghiên cứu của chúng tôi là $16,24 \pm 4,49 \mu\text{mol/L}$. Nồng độ này tăng dần theo tuổi, theo mức độ tăng huyết áp và tăng cao hơn ở nam giới. Mức homocysteine trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Hiếu ($19,30 \pm 13,92 \mu\text{mol/L}$) [3]. Điều này còn lệ thuộc vào đặc điểm của mẫu nghiên cứu và nhiều yếu tố liên quan với mức homocysteine máu. Nghiên cứu dịch tễ Framingham (2004) trên 1.160 đối tượng trong cộng đồng, sau khi đo nồng độ homocysteine máu toàn phần đã đi đến kết luận: nồng độ homocysteine máu ở nam giới cao hơn nữ giới và tăng dần theo tuổi. Sự tăng dần theo tuổi xác định có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) cho cả nam và nữ ngay sau khi điều chỉnh nồng độ vitamin máu [9]. Dữ liệu từ NHANES III cũng chứng minh rằng nồng độ homocysteine máu tăng dần theo tuổi và cho thấy có rất ít sự khác biệt trong nhóm chủng tộc [5]. Mọi liên quan này có thể liên quan đến yếu tố gen, yếu tố di truyền và yếu tố môi trường trong con đường chuyển hóa của homocysteine. Các nghiên cứu tiến hành trên nhiều nhóm dân số ở Châu Âu, Châu Mỹ, Châu Phi và Châu Á đều cùng đưa ra kết luận: nồng độ homocysteine máu ở nam giới cao hơn nữ giới và tăng dần theo tuổi [7][8][12][19].

Chúng tôi tiến hành so sánh giá trị trung bình của homocysteine huyết tương và giá trị trung bình của huyết áp động mạch ở các mức độ THA cho thấy nồng độ homocysteine tăng dần theo các mức độ THA có ý nghĩa thống kê với mức $p < 0,01$. Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương: nồng độ trung bình homocysteine huyết tương tăng dần theo các mức độ THA, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [4]. Nghiên cứu dịch tễ học với quy mô lớn của Coen (2011) [15] đã cho thấy mối liên quan giữa homocysteine máu và áp lực máu, đặc biệt là HATT. Đồng thời nghiên cứu đã đưa ra kết luận rằng cứ tăng mỗi $5 \mu\text{mol/L}$ Hcy máu kết hợp tăng HATT và HATT_r tương ứng ở nam là 0,7/0,5 mmHg và ở nữ là 1,2/0,7 mmHg độc lập với chức năng thận và nồng độ vitamin máu. Cơ chế có thể được giải thích rằng có mối tương quan giữa homocysteine máu và áp lực máu bao gồm

homocysteine máu gây ra hẹp các động mạch nhỏ, rối loạn chức năng thận, gia tăng sự hấp thụ natri và xơ cứng động mạch [15]. Homocysteine là một axit amin có chứa lưu huỳnh là một trong những thành phần chính. Một lượng đáng kể homocysteine được chuyển hóa ở thận, làm cho nó trở thành một cơ quan trọng trong việc điều chỉnh acid amin này khi nồng độ trong máu cao. Homocysteine trong huyết tương cao là chỉ số dự báo nguy cơ tổn thương thận, tăng huyết áp và bệnh tim mạch. Có một số tác hại đi kèm với sự gia tăng nồng độ homocysteine máu, một trong số đó là tăng stress oxy hóa và dẫn đến tổn thương các tế bào nội mô. Một cơ chế đã được chứng minh là sự hoạt hóa của NADH / NADPH oxidase thông qua việc tăng sản xuất ceramide bởi homocysteine, kết quả dẫn đến sự hình thành các phản ứng oxy hóa (ROS). Hcy cũng đã được chứng minh là làm giảm mức độ tế bào của glutathione peroxidase, một enzyme chống oxy hóa quan trọng trong việc giảm hydrogen peroxide thành nước. Hơn nữa, homocysteine cũng có thể làm giảm nitric oxide (NO), một chất giãn mạch mạnh, thông qua dimethylarginine bất đối xứng (ADMA) làm tổn thương tế bào nội mô. Ngoài ra, homocysteine có thể được oxy hóa trong khi lưu thông và có thể dẫn đến việc sản xuất hydrogen peroxide (H₂O₂) - một chất trung gian độc hại đối với hệ tim mạch [18]. Nhiều nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên thế giới trong thập kỷ qua đều cho thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ homocysteine máu và mức độ THA [13], [16], [19].

Trong số 105 bệnh nhân THA tham gia nghiên cứu, có đến 78 người tăng homocysteine máu $\geq 15 \mu\text{mol/L}$, chiếm tỉ lệ 74,3%. Kết quả này cho thấy mối liên quan khá chặt chẽ giữa THA và nồng độ homocysteine máu. Trong nghiên cứu của mình, tác giả Ngô Thị Hiếu cũng đưa ra kết quả tương tự: 75/97 đối tượng tham gia nghiên cứu có tăng homocysteine máu, chiếm tỉ lệ 77% [3]. Tăng huyết áp được xem trên toàn cầu như một bệnh lý mạn tính, đặc trưng bởi sự gia tăng áp lực động mạch và hệ thống liên tục. Người ta tin rằng tăng huyết áp kéo dài, không kiểm soát dẫn đến bệnh tim mạch và các trường hợp tổn thương cơ quan khác nhau. Tăng homocysteine máu được cho là một yếu tố nguy cơ độc lập cho bệnh mạch vành, đột quỵ, và bệnh mạch máu ngoại biên. Nhiều bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng đã chỉ ra rằng sự gia tăng nồng độ homocysteine máu có liên quan tích cực với tăng huyết áp [17]. Cysteine, Hcy và methionine thuộc nhóm amino axit có chứa lưu huỳnh. Methionine có chức năng như tiền thân của S-adenosyl methionine (SAM) và là một nhà cung cấp methyl chính quan trọng cho một loạt các phản ứng methyltransferase. Hơn nữa, methionine là tiền chất trong quá trình sinh tổng hợp homocysteine và homocysteine được tạo ra trong quá trình demethyl hóa methyl hóa methyl hóa. Vì homocysteine không thể thu được từ chế độ ăn uống, nên việc methyl hóa methyl hóa trao đổi chất là rất quan trọng cho sản xuất Hcy. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng homocysteine có thể gây ra sự căng thẳng nội bào tương (ER) trong các tế bào nội mô mạch máu của con người, đóng vai trò then chốt trong rối loạn chức năng mạch máu trong tăng huyết áp [17]. Mối liên quan giữa homocysteine và THA đã được chứng minh trên thực nghiệm; nhiều nghiên cứu đã cho thấy homocysteine là một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh tim mạch, có thể đóng vai trò như một tác nhân làm THA thông qua các cơ chế như: phì đại cơ trơn, làm giảm chức năng tế bào cơ trơn, tổn thương tế bào nội mô thành mạch, thay đổi điều hòa vận mạch làm xơ cứng thành mạch [16], [17]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ homocysteine máu ở nhóm bệnh nhân THA cao hơn hẳn so với nhóm chứng; và tỉ lệ bệnh nhân tăng homocysteine máu cũng có xu hướng tăng dần theo mức độ THA [2], [3], [4].

V.KẾT LUẬN

- Nồng độ trung bình homocystein máu ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát là $16,24 \pm 4,49 \mu\text{mol/L}$.
- Tỷ lệ tăng homocystein máu $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ là 74,3%.
- Nồng độ Homocystein tăng dần theo tuổi và mức độ tăng huyết áp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Hà Giang (2013), "Chỉ số huyết áp tâm thu cổ chân – cánh tay (ABI) ở người cao tuổi tăng huyết áp tại bệnh viện A Thái Nguyên", *Luận Văn Thạc Sĩ Y Học*, Đại Học Y Thái Nguyên.
2. Nguyễn Minh Hiền(2007), *Homocysteine huyết thanh và mối liên quan với một số chỉ số sinh học khác trong bệnh tiền sản giật*, Đại Học Y Hà Nội.
3. Ngô Thị Hiếu (2014), *Nồng độ homocysteine huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát điều trị tại bệnh viện A tỉnh Thái Nguyên*, Đại Học Y Thái Nguyên.
4. Nguyễn Thị Hương (2006), *Xác định nồng độ Homocysteine trong huyết thanh bệnh nhân tăng huyết áp*, Học Viện Quân Y.
5. Huỳnh Văn Minh (2006), "Khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt nam về chẩn đoán, điều trị, dự phòng tăng huyết áp ở người lớn", *Tim Mạch Học Việt Nam*, pp.1 - 45.
6. Hội Tim mạch Việt Nam (2016), "Báo cáo của chương trình quốc gia phòng chống tăng huyết áp", *Bộ Y Tế*.
7. Haj Mouhamed D., Ezzaher A., Neffati F. et al. (2011), "Effect of cigarette smoking on plasma homocysteine concentrations", *Clin Chem Lab Med*, 49 (3), pp.479-483.
8. Jiang S., Pan M., Wu S. et al. (2016), "Elevation in Total Homocysteine Levels in Chinese Patients With Essential Hypertension Treated With Antihypertensive Benazepril", *Clin Appl Thromb Hemost*, 22 (2), pp.191-198.
9. Morris M. S., Selhub J. , Jacques P. F. (2012), "Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the framingham heart study", *J Am Geriatr Soc*, 60 (8), pp.1457-1464.
10. Nam G. E., Cho K. H., Han K. et al. (2018), "Impact of body mass index and body weight variabilities on mortality: a nationwide cohort study", *Int J Obes (Lond)*.
11. Nerenberg K. A., Zarnke K. B., Leung A. A. et al. (2018), "Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children", *Can J Cardiol*, 34 (5), pp.506-525.
12. Poduri A., Kaur J., Thakur J. S. et al. (2008), "Effect of ACE inhibitors and beta-blockers on homocysteine levels in essential hypertension", *J Hum Hypertens*, 22 (4), pp.289-294.
13. Qin X., Li Y., Sun N. et al. (2017), "Elevated Homocysteine Concentrations Decrease the Antihypertensive Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertensive Patients", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37 (1), pp.166-172.
14. Rayburn W. F. (1998), "Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A summary", *J Reprod Med*, 43 (5), pp.444-450.
15. Robinson D. J., O'Lunaigh C., Tehee E. et al. (2011), "Vitamin B12 status, homocysteine and mortality amongst community-dwelling Irish elders", *Ir J Med Sci*, 180 (2), pp.451-455.
16. Sabio J. M., Vargas-Hitos J. A., Martinez-Bordonado J. et al. (2014), "Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus", *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 66 (10), pp.1528-1535.
17. Tsuda K. (2018), "Associations Among Plasma Total Homocysteine Levels, Circadian Blood Pressure Variation, and Endothelial Function in Hypertension", *Am J Hypertens*, 31 (4), pp.e1-e2.
18. Weber G. J., Pushpakumar S., Tyagi S. C. et al. (2016), "Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension", *Pharmacol Res*, 113 (Pt A), pp.300-312.
19. Westphal S., Rading A., Luley C. et al. (2003), "Antihypertensive treatment and homocysteine concentrations", *Metabolism*, 52 (3), pp.261-263.

(Ngày nhận bài: 19/10/2018- Ngày duyệt đăng: 14/03/2019)