

# HOMOCYSTEINE: MỘT YẾU TỐ NGUY CƠ MỚI

Cao Phi Phong<sup>1</sup>

Trong những năm gần đây amino acid homocysteine là đề tài nóng hổi trong bệnh lý tim mạch. Bên cạnh xơ mỡ động mạch và tim mạch, amino acid này đã lan rộng nhanh chóng đến các lãnh vực sinh học, sinh lý và y học từ rối loạn chức năng nội mạc đến lão hóa, oxy hóa, phì học, sản khoa, ung thư, sự phát triển và phân chia tế bào, nội tiết, thần kinh.

## LỊCH SỬ HOMOCYSTEINE

Homocysteine được mô tả đầu tiên vào năm 1932 bởi Butz và Vincent Du Vigneaud. Homocysteine là một amino acid chứa sulfur, liên hệ rất gần gũi với amino acid thiết yếu methionine và cysteine.

Năm 1962 Carson và Neil là người đầu tiên đã đề nghị kết hợp giữa tăng homocysteine và các bệnh lý, Carson tìm thấy homocysteine trong nước tiểu ở các trẻ em chậm phát triển tâm thần, tăng homocysteine trong bệnh nhân này do thiếu sót nặng nề các enzyme chuyển hóa methionine. Các trường hợp tiểu homocysteine sau đó được phát hiện bệnh tim mạch tắc nghẽn sớm ngay cả lúc còn trẻ, 25% bệnh nhân chết trước 30 tuổi do tim mạch.

Năm 1969 McCully đã mô tả bệnh lý mạch máu trong bệnh nhân tiểu homocysteine bao gồm sự tăng sản cơ trơn, hẹp tiến triển động mạch và thay đổi tình trạng huyết học. Trong suốt 15 năm qua nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự gia tăng trung bình homocysteine trong huyết tương là một yếu tố nguy cơ độc lập trong bệnh lý tắc nghẽn động mạch, huyết khối tĩnh mạch, tiền lượng tử vong do mạch máu. Hơn 50% bệnh nhân đột quỵ và bệnh lý xơ vữa huyết khối homocysteine tăng cao (trên 15 $\mu$ mol/L).

Tăng homocysteine thường kết hợp hậu quả bất lợi trong thai kỳ như sanh non, bệnh lý mạch máu nhau thai và các khuyết tật như thiếu sót ống thần kinh, bất thường tim mạch và sút hàm ếch. Nhiều nghiên cứu đã tìm thấy các rối loạn nhận thức, sa sút tâm thần có gia tăng homocysteine. Thiếu folate và vitamin B12 hay tăng homocysteine ảnh hưởng đến phát triển sa sút tâm thần hay gia tăng tốc độ của bệnh. Rối loạn biến dưỡng homocysteine kết hợp với trầm cảm và các rối loạn tâm thần kinh khác.

## CHUYỂN HÓA METHIONINE

Tất cả homocysteine trong cơ thể được thành lập trong quá trình chuyển hóa methionine: **chu trình methionine**. Homocysteine biến dưỡng qua 2 đường: tái methyl hóa và chuyển nhóm sulfur.

Tái methyl hóa của homocysteine lệ thuộc trực tiếp enzyme methionine synthase (MS) trong đó vitamin B12 là một đồng yếu tố (co-factor) và methyltetrahydrofolate (methyl THF) là cơ chất (substrate). Phản ứng này được điều hòa gián tiếp bởi hoạt động của methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), enzyme trung gian thành lập methyl THF, do đó phản ứng ảnh hưởng gián tiếp lên tái methyl hóa của homocysteine. Homocysteine còn lại chuyển hóa theo con đường chuyển sulphur thành cysteine, tiền chất

---

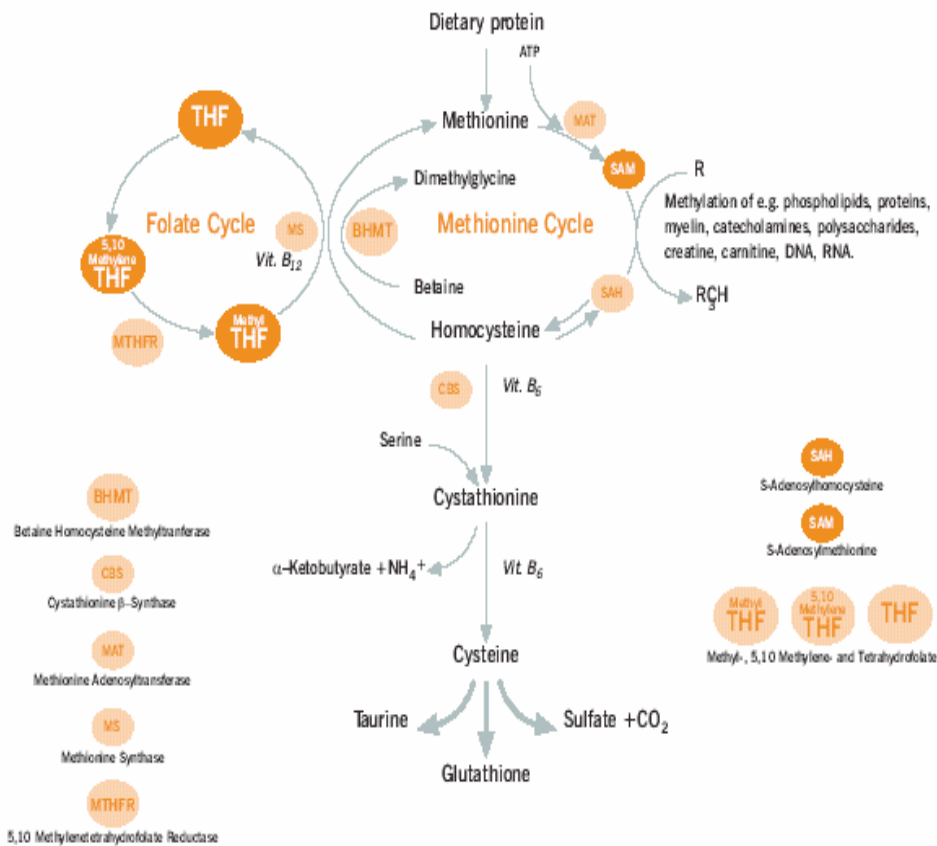
<sup>1</sup> BS ThS, Giảng Viên, Bộ Môn Thần Kinh Học, Trường Đại Học Y Dược Tp Hồ Chí Minh.

glutathione, chất đệm quá trình oxy hóa và khử chính trong tế bào. Phản ứng cần vitamin B6 như đồng yếu tố, đường chuyển sulfur cũng là con đường thoái hóa trực tiếp homocysteine.

Một vài bệnh di truyền thường gặp do biến đổi gene tạo enzyme chuyển hóa homocysteine đã được mô tả trong y văn. Thể MTHFR dễ bị hủy bởi nhiệt độ (C677T polymorphism) ảnh hưởng 10-20% trong hầu hết cộng đồng đồng hợp tử, kết quả làm giảm hoạt động của enzyme và gây tăng homocysteine trung bình. Tuy nhiên ảnh hưởng homocysteine lệ thuộc tình trạng folate và có thể bình thường hóa homocysteine bằng gia tăng nhập folate.

Tác động qua lại giữa cơ sở di truyền và yếu tố môi trường gây nhiều rối loạn bệnh lý hiện nay đang là mục tiêu khẩn cấp của nhiều nghiên cứu.

### Sơ Đồ Chuyển Hóa Homocysteine



### TÁC DỤNG CỦA HOMOCYSTEINE

Nhóm methyl của SAM cần thiết trên 100 phản ứng bao gồm methyl hóa nucleic acids (DNA và RNA), proteins, phospholipids, myelin, polysaccharides, choline và catecholamines. Giảm khả năng methyl hóa ảnh hưởng nhiều đến sự phát triển, biệt hóa và chức năng tế bào, đặc biệt trong lão hóa não. Các quá trình hóa- thần kinh liên hệ methyl

hóa có thể giảm trong bệnh lý tâm thần và thần kinh. Methyl hóa cần cho sự phát triển bào thai và trẻ em, thiếu methyl hóa gây ung thư do giảm sửa chữa DNA. Nghiên cứu trẻ em với sai sót bẩm sinh trầm trọng hậu quả thiếu tổng hợp nhóm methyl đã cung cấp giả thuyết thiếu methyl hóa là một nguyên nhân gây mất myelin.

Sự tổng hợp glutathione lệ thuộc vào chuyển sulfur của homocysteine. Glutathione là chất chống oxy hóa nội sinh quan trọng. Nó bảo vệ nhiều thành phần tế bào chống lại tổn thương oxy hóa và các tổn thương khác. Glutathione có thể bảo vệ mạch máu qua tương tác với nitric oxide.

Cuối cùng các dạng homocysteine tự nó được đề nghị có ảnh hưởng oxy hóa và phản ứng với proteins đưa đến tổn thương protein.

## **QUÁ TRÌNH METHYL HÓA**

Methyl hóa là quá trình đặt một nhóm methyl (một nguyên tử carbon và 3 nguyên tử hydrogen) lên một protein, enzyme, DNA hay một amino acid giống homocysteine. Các chất có khả năng cho nhóm methyl như methionine, betaine (trimethylglycine).

Methyl hóa duy trì sự đồng nhất DNA, sự chế biến mỡ, cải thiện chức năng thần kinh, giải độc gan và liên kết mật thiết với các phản ứng sinh hóa trong cơ thể. Methyl hóa giảm theo tuổi và kết hợp với nhiều bệnh lý liên quan đến tuổi tác.

### **Làm chậm quá trình lão hóa**

Có nhiều chứng cứ cho giả thuyết tổn thương methyl hóa là một trong những cơ chế đưa đến lão hóa, trên động vật sống lâu có đề kháng chống oxy hóa rất mạnh, duy trì methyl hóa tốt hơn động vật có đời sống ngắn. Sự phát triển đục thủy tinh thể có liên hệ với tăng homocysteine và methyl hóa không đầy đủ, tốc bực do ức chế quá trình methyl hóa. Ở người lớn tuổi việc cung cấp chất dinh dưỡng liên quan methyl hóa (folate, B6, B12, TMG) homocysteine sẽ thấp hơn người 35 tuổi khoẻ mạnh.

### **Cho nhóm methyl và não bộ**

Ở não nhu cầu cho methyl không thỏa mãn, để tạo những chất dẫn truyền thần kinh và duy trì bao myelin các chất dinh dưỡng rất cần thiết, chúng có tác dụng chống trầm cảm rất tốt, giảm folate làm mất tác dụng của prozac. Bệnh Alzheimer có liên hệ với tăng homocysteine và giảm folate và B12. Bệnh xơ cứng rải rác có triệu chứng tương tự thiếu hụt folate và B12. Cải thiện methyl hóa là biện pháp chính để bảo vệ não và cho chúng ta những năm tháng tiếp tục sáng tạo và lao động.

### **Tăng cường bảo vệ tim mạch**

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tăng homocysteine phối hợp nguy cơ nhồi máu cơ tim, ước đoán 90% bệnh mạch vành do tăng homocysteine. Homocysteine là yếu tố nguy cơ độc lập và có thể sửa đổi được, có thể bình thường hóa homocysteine với liều folate từ 1 đến 5mg trong ngày, trường hợp kháng trị kết hợp betaine thường có hiệu quả, mức độ an toàn homocysteine chấp nhận từ 4-6µmol.

## **Ung thư**

Quá trình methyl hóa không thể thiếu trong tái tạo tế bào bình thường, ức chế methyl hóa có thể liên hệ bệnh lý ung thư .

## **TĂNG HOMOCYSTEINE**

Homocysteine tăng trong suốt đời sống cả nam lẫn nữ, trước dậy thì cả 2 phái đều thấp và giống nhau (trung bình  $6\mu\text{mol/L}$ ). Trong dậy thì nam tăng nhiều hơn nữ, cùng thời gian này homocysteine phân bố bất đều với mức cao hơn không đều trong cộng đồng . Suốt đời sống homocysteine tăng trung bình  $3\text{-}5\mu\text{mol/L}$ , ở tuổi 40-42 giá trị trung bình  $11\text{-}9\mu\text{mol/L}$  ở nam và nữ.

Sau thời kỳ mãn kinh sự khác biệt homocysteine giữa phái nam và nữ giảm đi, ở nữ vẫn thấp hơn nam. Sự chênh lệch có thể giải thích do tình trạng kích thích tố, khối cơ nhiều hơn ở nam và khác biệt trong lối sống.

Trong thời kỳ mang thai homocysteine giảm 50%, thể tích huyết tương cao hơn, gia tăng tốc độ chuyển hóa và độ lọc cầu thận và chuyển hóa homocysteine thai nhi.

Homocysteine cao ở người lớn tuổi có thể do nhiều yếu tố như kém hấp thu do viêm teo dạ dày, dinh dưỡng kém, thiếu vitamin, giảm tốc độ chuyển hóa, suy chức năng thận, các tình trạng sinh lý khác và thay đổi liên quan tuổi tác. Hơn nữa nhiều loại thuốc có tương tác giảm hấp thu cofactor hay gia tăng thoái biến vitamin. Các bệnh lý cũng thật sự ảnh hưởng đến chuyển hóa homocysteine. Dinh dưỡng và lối sống tác động quan trọng đến homocysteine và có thể giải thích sự khác biệt homocysteine giữa các cộng đồng.

Hút thuốc, uống rượu, uống cà phê nhiều có tác dụng gia tăng thoái biến vitamin hay giảm sự hấp thu. Không rèn luyện thân thể, béo phì, sang chấn tinh thần thường phối hợp tăng homocysteine máu. Nhiều yếu tố góp phần làm tăng homocysteine trước hết là tình trạng vitamin B12, B6 và folate. Tương tác lối sống, bệnh tật và thuốc làm tổn thương chuyển hóa homocysteine.

## **Các yếu tố nguy cơ tăng homocysteine và giảm methyl hóa**

- Rèn luyện cơ thể ít hơn 3 lần trong một tuần: homocysteine giảm trong quá trình rèn luyện cơ thể tại sao giảm thì chưa rõ.
- Các thức ăn từ đồ hộp, đóng gói, thức ăn nhanh: các chất dinh dưỡng B6, B12 và folic acid cần thiết giảm homocysteine và phòng ngừa bệnh tim mạch.
- Tiền sử gia đình chết vì bệnh mạch máu: có thể do di truyền làm suy yếu khả năng giảm homocysteine của cơ thể và gây bệnh lý mạch máu sớm, betaine (TMG) phối hợp B6, B12 và folic acid có thể phòng ngừa tổn thương do các thiếu sót này.
- Chế độ ăn nhiều protein, ít trái cây, rau tươi
- Tiền sử gia đình trầm cảm, bệnh thần kinh, hay bệnh gan
- Hút thuốc lá hay dùng thuốc ngừa thai: tăng homocysteine ức chế methyl hóa

## **KHUYẾN CÁO ĐỊNH LƯỢNG HOMOCYSTEINE**

Định lượng homocysteine thường quy trong bệnh nhân xơ vữa động mạch, có hay không có bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não hay ngoại vi. Homocysteine thường đòi hỏi đi kèm test tăng lipid máu, kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân xơ vữa mạch, huyết khối

động mạch. Trong huyết khối tĩnh mạch homocysteine làm thường quy kèm test hoạt hóa kháng protein C (đột biến yếu tố V Leiden), kháng thể kháng phospholipid, protein S, protein C và kháng thrombin III.

Mức homocysteine lúc đói ít hơn hay bằng  $12\mu\text{mol/L}$  là bình thường, tuy nhiên tốt nhất là dưới  $10\mu\text{mol/L}$ , mức độ gần giới hạn bình thường cao hay cao đều tăng nguy cơ bệnh mạch vành. Homocysteine trên  $18\mu\text{mol/L}$  tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch, tăng homocysteine giả có thể xảy ra nếu bệnh phẩm để lâu trên 6 giờ, trong trường hợp nghi ngờ có thể lập lại lúc đói trong thời gian 1 đến 2 giờ hay ít hơn trong nước đá. Test nạp methionine có thể gia tăng độ nhạy của xét nghiệm.

Hạ thấp homocysteine không chứng minh làm giảm nguy cơ huyết khối mạch máu hay tiến triển xơ vữa mạch, tăng homocysteine có lẽ là một trong tình trạng tăng đông mà có thể điều trị bằng cung cấp vitamin.

### **KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEINE**

Homocysteine toàn bộ có thể tăng bất cứ nguyên nhân nào kể cả di truyền hay mắc phải, tổn thương một trong các enzyme kiểm soát chu trình methionine- homocysteine. Đột biến di truyền đã được xác định 2 trong 3 enzyme kiểm soát chu trình : cystathionine  $\beta$  synthase và MTHFR và hiếm hơn đột biến cobalamin vận chuyển proteins.

Vitamin B6, B12 và acid folic cần thiết cho chu trình methionine-homocysteine, cuối cùng tăng homocysteine ít gặp hơn do tổn thương chức năng thận, tăng sản tế bào và tốc độ thay thế gồm một số bệnh lý ác tính và nguyên nhân thứ phát tăng homocysteine bao gồm thuốc kháng folate, mang thai, cà phê và giảm rèn luyện thân thể.

Khuyến cáo chọn lựa điều trị tăng homocysteine phải cân nhắc trên những nguyên nhân cũng như tình trạng sức khỏe của mỗi cá nhân. Cung cấp folic acid hay phối hợp vitamin B12 và B6 làm giảm homocysteine nhưng liều tối ưu còn chưa rõ. Liều folic acid từ  $100\mu\text{g}$  đến  $10\text{ mg}$  hàng ngày. Clarke và cộng sự trong meta-analysis liều folic acid từ  $400\mu\text{g}$  đến  $5\text{mg}$  hàng ngày. Vitamin B12 nhu cầu ít hơn nhưng làm thấp homocysteine trong tương lai khi cung cấp vitamin B6 không hữu ích. Cho mục đích cải thiện chế độ ăn ích lợi trong cộng đồng quan trọng là xác định liều hiệu quả thấp nhất của folic acid. Cho tới hiện nay dữ liệu còn mâu thuẫn đề nghị từ  $200\mu\text{g}$  đến  $500\mu\text{g}$  folic acid mỗi ngày có thể đầy đủ cho cải thiện chế độ ăn.

Tăng homocysteine thứ phát do thiếu sót hay đột biến cystathionine  $\beta$  synthetase giảm đáng kể nếu dùng hàng ngày vitamin B6. Ít gặp hơn đột biến methionine synthase đáp ứng từng phần cung cấp liều cao vitamin B12 hay cobalamin hàng ngày.

Đột biến MTHFR thường gặp nhất là đột biến 677C-T đáp ứng bổ sung folic acid liều từ  $500\mu\text{g}$  đến  $5\text{mg}$ .

Bệnh nhân suy thận tăng homocysteine máu do giảm bài tiết có thể dùng cả vitamin B6  $10\text{mg/ ngày}$  và folic acid  $1\text{mg/ ngày}$  giảm homocysteine 30%, bổ sung B12 không cần thiết. Trong tăng sản ác tính như ung thư máu, tăng homocysteine do thiếu folic acid, cung cấp từ  $1\text{mg}$  đến  $5\text{mg}$  hàng ngày.

Các đối tượng có bệnh lý tim mạch hay nghi cơ tim mạch có homocysteine tăng, đã có bằng chứng dịch tễ học nối kết giữa tăng homocysteine và bệnh lý tim mạch , qua các meta-analysis các nghiên cứu tiền cứu cho thấy tăng nghi cơ từ 1,2 đến 1,5 lần nếu tăng

5 $\mu$ mol homocysteine, nguy cơ liên quan đến bệnh mạch vành nhiều hơn đột quy và hiện nay có chứng cứ đề nghị liên kết giữa tăng homocysteine và suy giảm nhận thức nhẹ và sa sút tâm thần, có thể do qua trung gian tác động bệnh lý tim mạch. Tuy nhiên chưa rõ nếu giảm homocysteine sẽ giảm tử vong hay bệnh tật cho các đối tượng này. Nhiều trung tâm dùng phối hợp folic acid, vitamin B12 và vitamin B6, cho đến nay các khuyến cáo điều trị tăng homocysteine cho những đối tượng này rất dè dặt, dùng folic acid 1mg hàng ngày nếu homocysteine lúc đói >12,5 $\mu$ mol/L, homocysteine <12,5 $\mu$ mol/L việc kê đơn folic acid hạn chế tuy nhiên nên dùng thức ăn nhiều folate như rau xanh.

Đối với đối tượng khoẻ mạnh tăng homocysteine, đa số trong cộng đồng có thể tăng nhẹ hay trung bình lệ thuộc vào dinh dưỡng và mức độ folic acid, B12 và B6. Một vài trường hợp có thể biến đổi di truyền tuy nhiên không xác định được cơ sở tình trạng homocysteine của họ. Không chứng minh được cung cấp vitamin cho các đối tượng này có ích lợi không, vì vậy thận trọng cung cấp 3 chất dinh dưỡng chìa khóa chuyển hóa homocysteine.

## **KẾT LUẬN**

Tăng homocysteine được xác định là một yếu tố độc lập của các bệnh xơ vữa hệ tim mạch, và một số bệnh mạch máu khác, bệnh tâm thần kinh, thận, xương, chu sinh và các bệnh nội tiết. Việc cung cấp các cofactor dinh dưỡng cho hoạt động tối ưu của các chuyển hóa methionine/homocysteine có tác động rõ rệt tới mức homocysteine trong cơ thể. Betaine, vitamin B12, folic acid và vitamin B6 cung ứng để tối ưu cho các chuyển hóa nhóm methyl và sulfur, chúng có tác dụng quan trọng trong việc ngăn ngừa và điều trị trên lâm sàng. Với những nghiên cứu mới đây về homocysteine (thu thập từ trên 1000 bài báo trong 5 năm qua) có thể các bệnh nằm trong mối liên hệ đã nói đến ở trên sẽ được xác định trong tương lai.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Finkelstein JD. Homocysteine: a history in progress. *Nutrition Review*, 2000;58:193-204
2. Nygard O et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med*, 1998;49:31-62.
3. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev*, 1999;19:217-46.
4. Durand P et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest*, 2001,81;645-72.
5. Parnetti L et al. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Aging*, 1997;9:241-57.