

# TĂNG NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN HUYẾT TƯƠNG VÀ SA SÚT TÂM THẦN

Cao Phi Phong<sup>1</sup>

Sa sút tâm thần là hội chứng suy giảm tiến triển toàn bộ nhận thức, năm 1992 Tổ chức Y tế Thế giới đã đưa ra định nghĩa: “sa sút tâm thần là các triệu chứng tổng hợp do não bộ bị bệnh gây nên, bình thường có tính chất mạn tính hoặc tăng dần, xuất hiện nhiều rối loạn chức năng thần kinh cao cấp bao gồm: ghi nhớ, tư duy, định hướng, lý giải tính toán, khả năng học tập, ngôn ngữ và phán đoán. Sa sút tâm thần thường gặp nhất là bệnh Alzheimer (50-70%.) (Small và cs. 1997), các dạng khác như sa sút tâm thần không Alzheimer và sa sút tâm thần do mạch máu. Các thể hỗn hợp có thể thường gặp ở người cao tuổi, liên hệ đến nhận thức nghèo nàn(Snowdon và cs. 1997). Khi bệnh nhân có suy giảm nhận thức nhẹ theo chiều dọc, 15% sẽ tiến triển thành sa sút tâm thần mỗi năm (Petersen và cs. 1999).

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến chức năng nhận thức như yếu tố mạch máu, vitamin B<sub>12</sub>, folat và gần vai trò của homocystein đây được đề cập đến. Các nghiên cứu cố gắng tìm lời giải đáp cho câu hỏi: “tăng homocystein huyết tương có giữ một vai trò quan trọng trong sa sút tâm thần không? và vitamin B<sub>12</sub>, folat, homocystein và sa sút tâm thần có thật sự liên quan nhau không?”

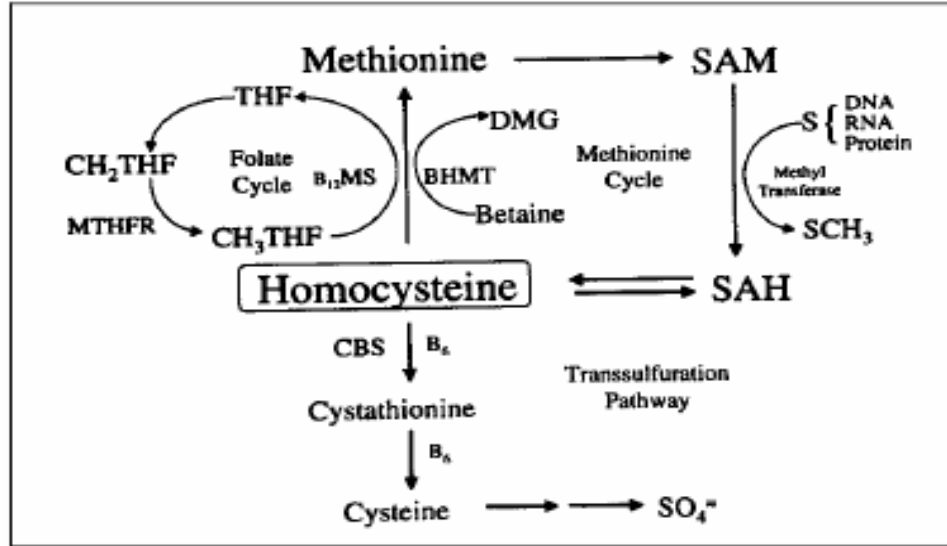
## Chuyển hoá homocystein

Homocystein là axit amin chứa sulfur, không tạo ra protein và được sinh tổng hợp từ methionin. Trong cơ thể hiện diện dưới dạng oxy-hoá và khử, hơn 70% kết nối với protein, homocystein toàn phần(tHcy) là tổng hợp các dạng trên. Ở trong các tổ chức của cơ thể homocystein được tái methyl-hoá cho methionin, enzym methionin synthase xúc tác và B<sub>12</sub> hoạt động như một đồng yếu tố cho enzym này. Homocystein dị hoá qua đường chuyển sulfur cho cystein, enzym xúc tác là cystathionin beta synthase và B<sub>6</sub> là đồng yếu tố. Cystein tiền chất của glutathion chuyển hoá thành sulphat và bài tiết theo nước tiểu.

Chuyển hoá của homocystein bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như di truyền, suy dinh dưỡng, thiếu máu nặng, tổn thương thận, nhược giáp, bệnh lý ác tính, bệnh vảy nến. Một số thuốc như methotrexat, phenytoin, carbamazepin(đối vận folat), theophylin, thuốc ngừa thai uống chứa estrogen và hút thuốc lá(đối vận vitamin B<sub>6</sub>) có thể ảnh hưởng chuyển hoá homocystein. Phụ nữ tiền mãn kinh có nồng độ homocystein thấp hơn 25% so với nam giới cùng lứa tuổi. Nygard và cộng sự tìm thấy mối tương quan giữa tăng cholesterol, hút thuốc, không vận động và tăng homocystein. Uống nhiều cà phê và rượu có thể gia tăng homocystein, bệnh nhân nghiện rượu mãn tính tăng homocystein do thiếu dinh dưỡng và kém hấp thu. Suy thận tăng creatinin có thể gây tăng homocystein.

---

<sup>1</sup> Bs, Thạc Sĩ; Giảng viên Bộ môn Thần Kinh Học, Đại Học Y Dược Tp HCM



Vai trò của homocystein trong biến dưỡng tế bào

SAM, betain là chất có khả năng cho nhóm methyl (SAM cho nhóm methyl hầu hết trong cơ thể). Nhóm methyl của SAM cần thiết trên 100 phản ứng bao gồm methyl- hoá các acid nucleic (DNA và RNA), protein, phospholipid, myelin, polysaccharid, cholin và catecholamin. Giảm methyl- hoá ảnh hưởng nhiều đến sự phát triển, biệt hoá và chức năng tế bào, đặc biệt trong lão hoá não. Phản ứng methyl- hoá cần cho sự phát triển thai nhi và trẻ em, nghiên cứu các trẻ em khuyết tật bẩm sinh do thiếu nhóm methyl đã đưa ra giả thuyết giảm methyl- hoá là một nguyên nhân gây mất myelin. Giảm methyl- hoá hay gặp trong bệnh lý tâm thần và thần kinh, giảm theo tuổi, kết hợp với nhiều bệnh lý liên quan đến tuổi tác và có thể gây ung thư do không sửa chữa được DNA

Tăng homocystein huyết tương dẫn đến giảm SAM, giảm phản ứng methyl- hoá cần thiết cho cơ thể gây bệnh tật và ảnh hưởng đến đường chuyển sulfur, giảm glutathion và taurin các chất chống oxy- hoá và bảo vệ tim mạch.

Cơ chế tác động của homocystein hiện nay

Cơ chế gây độc hại do tăng homocystein được đề nghị hiện nay bao gồm: oxy hoá, giảm oxid nitric, homocystein- hoá protein và giảm methyl hoá.

*Oxy- hoá:* nhóm thiols (sulfhydryl) của homocystein có thể tự oxy hoá với sự hiện diện các chất kim loại xúc tác và phân tử oxygen tạo các nhóm oxygen phản ứng. Homocystein cho hydrogen peroxid và các anion superoxid, với hiện diện oxid nitric thành lập peroxy nitrit là chất oxy hoá mạnh hơn. Sự hiện diện các dạng oxygen phản ứng dẫn đến peroxide- hoá lipid khởi đầu đáp ứng viêm nhiễm và thành lập tế bào bọt, thành phần chủ yếu trong sang thương xơ vữa mạch. Homocystein có thể cả ức chế lẫn kích thích oxy- hoá LDL.

*Oxid nitric:* tế bào nội mô có thể giải độc homocystein bằng phóng thích oxid nitric, thành lập S-nitroso-homocystein có tác dụng giãn mạch, chống kết tập tiểu cầu. Tăng homocystein kéo dài sẽ làm giảm oxid nitric, không chống lại tổn thương oxy- hoá của homocystein và thành lập peroxy nitrit.

*Homocysteine-hoá protein:* các protein trong huyết tương với sự có mặt của homocystein thiolacton sẽ thành lập tự phát các protein bị homocystein-hoá (nhóm amin tự do của protein bị acyl-hoá), thiolacton biến mất trung bình sau 3 giờ. Đây là những protein bị hư hại, mất hoạt động enzym. Bình thường không đo được homocystein thiolacton trong máu, tuy nhiên khi gia tăng homocystein trong máu, có thể quan sát được gia tăng song song protein bị homocystein-hoá. Đây có thể là chất môi giới chính gây độc hại của homocystein, giúp xác định thay đổi cấu trúc và chức năng ở mức độ phân tử và tế bào.

*Giảm phản ứng methyl hoá:* ức chế methyl hoá ở tế bào nội mô và giảm tỷ số SAM/SAH trong huyết tương và hồng cầu ở bệnh nhân tắc mạch ngoại vi cho thấy vai trò tổn thương methyl hoá trong cơ chế bệnh sinh tổn thương mạch máu.

### **Tăng homocystein và tổn thương hệ thần kinh**

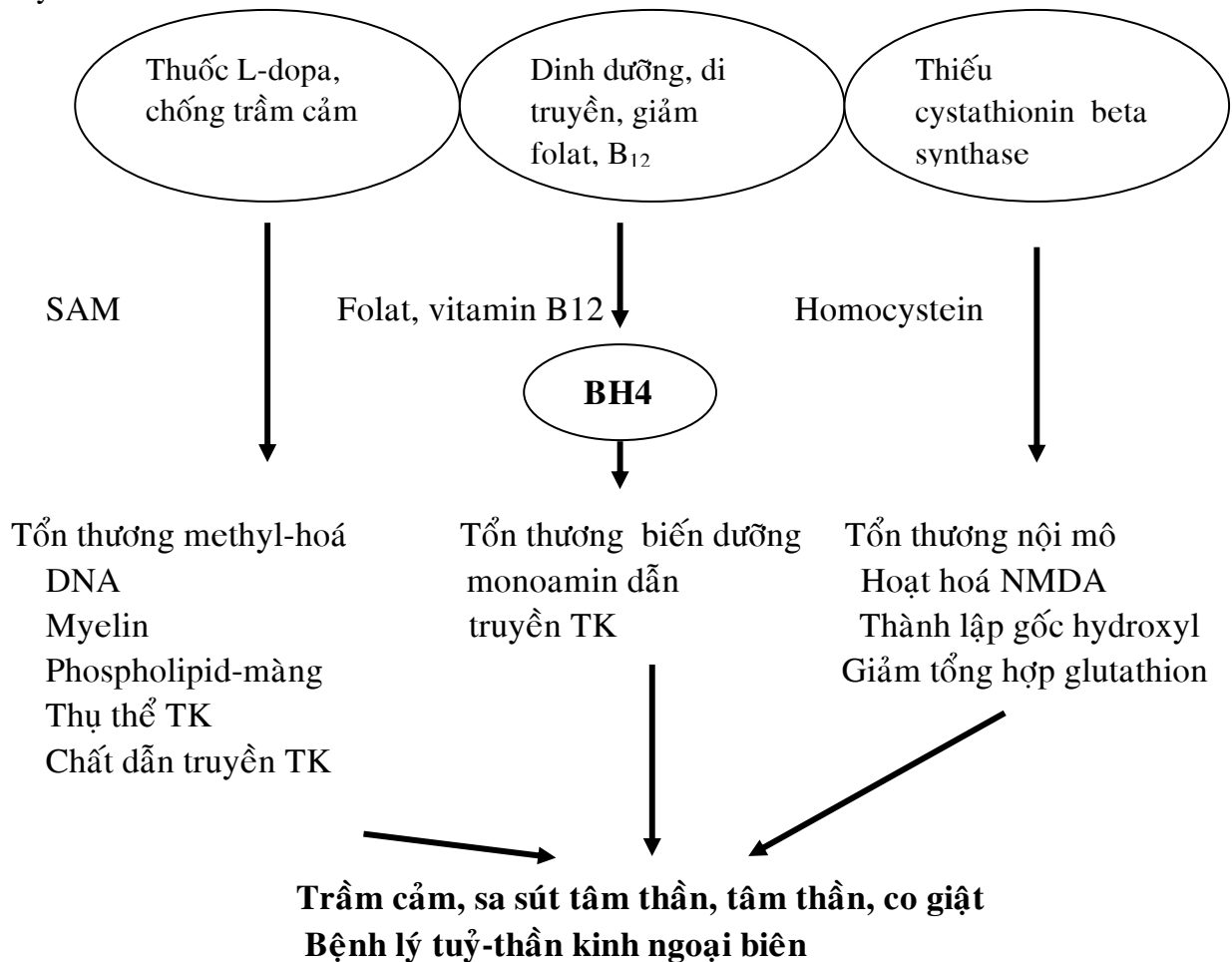
*Ảnh hưởng mạch máu:* tăng homocystein có thể gây tổn thương mạch máu dẫn đến đột quỵ và sa sút tâm thần, ở người lớn tuổi sa sút tâm thần do mạch máu đứng hàng thứ hai sau bệnh Alzheimer. Bệnh lý não dưới vỏ do mạch máu (Subcortical Vascular Encephalopathy, SEV) có đặc điểm thiếu hụt trí nhớ tiến triển từng bậc và suy giảm nhận thức, đặc biệt rối loạn dáng đi và tiêu tiểu không kiểm soát. Sang thương bao gồm các mảng xơ vữa động mạch nhỏ và tiểu động mạch, biến đổi chất trắng lan toả quanh não thất và lỗ khuyết ở trung tâm. Các nghiên cứu gần đây cho thấy gia tăng nồng độ homocystein có ý nghĩa ở các bệnh nhân trên so với nhóm chứng và ngay cả bệnh nhân bệnh não do động mạch lớn (cerebral macroangiopathy), 63% bệnh nhân SVE tăng homocystein. Trong nhồi máu lỗ khuyết và nhồi máu não không triệu chứng các nghiên cứu cho thấy có sự tương quan thuận với tăng nồng độ homocystein và tương quan nghịch với folat và vitamin B12 huyết tương (Fassbender và cộng sự, 1999). Tỷ suất hiện mắc tăng homocystein ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu theo y văn khoảng 20%, ở những bệnh nhân này tỷ lệ nhồi máu đa ổ và ở mạch máu lớn cao hơn nhồi máu do các nguyên do khác (Eikenboom và cộng sự, 2000).

*Tổn thương methyl-hoá acid amin và myelin:* tăng homocystein gây tổn thương methyl-hoá, nồng độ SAM trong dịch não tủy giảm ở bệnh nhân trầm cảm, Alzheimer (Bottiglieri, 1994). Bệnh nhân Alzheimer sau tử vong nồng độ SAM trong não giảm từ 65-85% (Morrison và cộng sự, 1996). Điều trị SAM cho thấy cải thiện nhận thức ở bệnh nhân Alzheimer (Reynolds và cộng sự, 1989), gần đây hơn sự cải thiện chức năng nhận thức và tỉnh táo ở bệnh nhân lớn tuổi có hội chứng não thực thể. Đánh giá bằng thang điểm MMSE (Mini Mental State Evaluation) và SCAG (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) tốt hơn sau 60 ngày điều trị SAM (Fontanari và cộng sự, 1994). Sự tổng hợp và dị hoá catecholamin và myelin-hoá có thể bị ảnh hưởng khi nồng độ SAM giảm. Nhiều nghiên cứu gần đây về sai sót chuyển nhóm methyl và các rối loạn thần kinh (Bottiglieri 1997, Smythies và cộng sự 1997, Regan 1998, Torta và cộng sự 1998).

*Tổn thương oxy-hoá và các acid amin độc độc thần kinh:* Các mảnh nhỏ của homocystein như acid L-homocysteinic, acid L-homocystein sulphinic kích thích trên các thụ thể NMDA (Kim & Pae 1996, Lipton và cộng sự 1997, Flott-Rahmel và cộng sự 1998, Kingston và cộng sự 1998), sự hoạt hoá NMDA gây gia tăng  $Ca^{2+}$  nội bào, tiếp theo giải phóng protease làm chết tế bào. Cơ chế kích thích độc hại liên quan đến nhiều bệnh lý thoái hoá thần kinh và các rối loạn tâm thần, từ bệnh

lý não do biến dưỡng và nhiễm độc đến tâm thần phân liệt. Sự tương tác giữa NMDA và NO liên quan đến tổn thương oxy-hoá được đề nghị là nguyên nhân sự lão hoá, bệnh thoái hoá thần kinh (Garthwaite 1991, Bondy & le Bel 1993, Coyle & Puttfarcken 1993). Stress oxy-hoá và kích thích độc hại có thể liên tục và ảnh hưởng lẫn nhau dẫn đến thoái hoá thần kinh, các bằng chứng cho thấy sự gia tăng NO giữ vai trò quan trọng trong bệnh lý thần kinh như Alzheimer, Parkinson và xơ cứng rải rác. Tăng homocystein trong dịch não tủy tương quan tuyến tính với nitrite (chất biến dưỡng của NO) được tìm thấy không những trong bệnh Parkinson, xơ cứng rải rác mà còn trong đột quỵ, viêm màng não lao (Baig và cộng sự).

*Giảm tổng hợp tetrahydrobiopterin:* biến dưỡng folat đòi hỏi tổng hợp tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), bệnh nhân Alzheimer giai đoạn đầu, tăng homocystein và giảm methionin và tryptophan tiền chất của serotonin (Fekkes và cộng sự 1998). Giảm dopamin và serotonin ở trẻ con do sai sót biến dưỡng folat bẩm sinh, nồng độ methyl THF thấp trong dịch não tủy.



### Tổn thương nhận thức và giảm folat ở người cao tuổi

Quan điểm giảm folat có thể tăng nguy cơ tâm thần kinh có từ năm 1950, hai tác giả Osmond và Smythies đã đưa ra giả thuyết xáo trộn phản ứng methyl-hoá ở não bộ gây bệnh tâm thần phân liệt, các nhà nghiên cứu tìm thấy SAM ngoài giảm triệu chứng tâm thần phân liệt còn

có tác dụng dương tính trên khí sắc. Năm 1962 Herbert nhận thấy chế độ ăn thiếu folat ức chế khí sắc, mất ngủ, mệt mỏi, kích động và quên. Sau năm 1980 nhiều nghiên cứu dịch tễ học, dùng test MMSE đánh giá chức năng nhận thức ở người cao tuổi, hầu hết tìm thấy sự tương quan giữa nồng độ folat, homocystein và chức năng nhận thức, tuy nhiên khi dùng nhiều phương pháp để đánh giá, kết quả có khuynh hướng lẫn lộn.

### **Homocystein, folat và sa sút tâm thần Alzheimer**

Sa sút tâm thần do lão hóa 15% trường hợp do đột quy, 70% trường hợp là bệnh Alzheimer. Về bệnh học thần kinh bệnh Alzheimer hoàn toàn khác nhồi máu não, tuy nhiên với sự tiến bộ trong chẩn đoán Bell và cộng sự (1992) phát hiện sự gia tăng các trường hợp sa sút tâm thần liên quan cả mạch máu và không mạch máu, sự tương quan giữa đột quy và bệnh Alzheimer có thể là trùng hợp, cả hai nguy cơ đều gia tăng theo tuổi. Các nghiên cứu theo chiều dọc từ năm 1991 cho thấy sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa folate, homocystein, AD và bệnh lý mạch máu não. Trong một nghiên cứu 61 nữ tu sĩ AD, sa sút tâm thần tùy thuộc vào mức độ phối hợp với nhồi máu não, các tác giả đưa ra giả thuyết bệnh lý mạch máu não không gây AD tuy nhiên ảnh hưởng xuất hiện triệu chứng lâm sàng (sa sút tâm thần). Tương tự một nhóm nghiên cứu khảo sát giữa nồng độ folat và mức độ teo neocortex ở 30 nữ tu sĩ, có sự tương quan với sa sút tâm thần nặng trong bệnh AD. Bàn luận về tác động các yếu tố dinh dưỡng trong AD người ta tìm thấy folat là dấu ấn dinh dưỡng độc lập, có sự tương quan có ý nghĩa với teo não trong 15 trường hợp chẩn đoán AD. Các nghiên cứu cho thấy homocystein có thể gây cả đột quy và sa sút tâm thần típ Alzheimer, sự tương quan có thể qua trung gian bệnh lý vi tuần hoàn, hơn nữa bệnh lý mạch máu não có thể gia tăng triệu chứng sa sút tâm thần trong AD.

### **Homocystein: nguyên nhân hay dấu ấn bệnh Alzheimer ?**

Tăng homocystein được đề nghị thúc đẩy xơ vữa và tạo huyết khối động mạch, cơ chế khả thi tạo xơ vữa động mạch do homocystein là tổn thương oxy-hoá thành mạch với sự di cư và quá sản của tế bào cơ trơn mạch máu ở lớp intima. Huyết khối có thể do tổn thương oxy-hoá lớp nội mô tiếp theo là con đường đông máu và thay đổi điều hoà vận mạch. Homocystein có thể can thiệp vào sự cung cấp máu ở não và làm tổn thương neuron, homocystein tác động trực tiếp độc thần kinh qua hoạt hoá thụ thể NMDA hay chuyển đổi thành acid homocysteic gây kích thích độc hại. Nồng độ folate, vitamin B12 và B6 trong máu tương quan nghịch với homocystein. Dinh dưỡng không đầy đủ dẫn đến nồng độ folat, vitamin B12 và B6 thấp hậu quả tăng homocystein. Nilsson và cộng sự tìm thấy tăng homocystein có thể là dấu ấn nhạy cảm thiếu hụt folat và B12 ở bệnh nhân rối loạn tâm thần tuổi già, trong khi nồng độ thấp các vitamin này thì tương quan với AD hay tổn thương nhận thức. Điều trị B12 cho những bệnh nhân thiếu B12 và tổn thương nhận thức cho thấy cải thiện ngôn ngữ và chức năng thùy trán (Eastley và cs).

**Các nghiên cứu tương quan giữa sa sút tâm thần trong AD và nồng độ folat hay homocystein.**

<b>Tác giả</b>	<b>Thiết kế</b>	<b>Đối tượng</b>	<b>Phương pháp</b>	<b>Kết quả</b>
Bell&cs, 1993	Cắt ngang, phân tích, tương quan nồng độ Hcy với thang điểm nhận thức ở bệnh lý mạch máu và không mạch máu.	N=27 bệnh nhân trầm cảm ngoại trú, cả nam và nữ, Belmont, MA	Thang điểm MMSE	Tăng Hcy tương quan điểm test thấp hơn ở bệnh nhân không bệnh lý mạch máu
Clarke & cs, 1998	Bệnh – chứng phân tích, tương quan giữa chẩn đoán AD và tHcy huyết thanh, nồng độ folat hồng cầu và huyết thanh.	N=240 xác định AD, cả 2 phái, ≥ 55 tuổi, và 108 ca chứng lớn tuổi không thiếu hụt nhận thức, England	N=164 ca chẩn đoán lâm sàng, N=76 ca giải phẫu tử thi	AD tương quan với phân bố tHcy(tứ phân cao) và folat huyết thanh(tứ phân thấp)
Mc Caddon &cs, 1998	Bệnh-chứng phân tích tương quan giữa tHcy huyết thanh và SDAT	N=30 bệnh nhân ≥65 tuổi chẩn đoán SDAT và 30 ca chứng matched controls	Các đối tượng chẩn đoán bằng tiêu chuẩn Cambride.	Nồng độ Hcy cao hơn có ý nghĩa so với ca chứng.
Sudha Seshadri &cs, 2002	Cắt ngang, đánh giá giữa Hcy huyết tương và nguy cơ sa sút tâm thần & AD	N=1029 đối tượng không sa sút tâm thần trong nghiên cứu Framingham.	Theo dõi 8 năm, đánh giá tương quan với sa sút tâm thần.	111 trường hợp sa sút tâm thần, 83 AD. Tăng Hcy là yếu tố nguy cơ độc lập.

**Kết luận**

Với các dữ liệu hiện nay, vẫn còn tranh luận về vai trò của homocystein trong suy giảm nhận thức và AD, tHcy là nguyên nhân quá trình bệnh lý AD hay chỉ là dấu ấn của thiếu hụt vitamin còn chưa xác định. Các nghiên cứu trong tương lai sẽ nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến biến dưỡng Hcy như B12, B6 và folat (co-factor chính), chúng được cung cấp cho cơ thể qua dùng vitamin, thực phẩm(thịt cho B12, nước cam cho folat). Bệnh nhân Alzheimer trong giai đoạn khởi phát cung cấp không đầy đủ các vitamin trên, gia tăng cơ hội phát triển bệnh hơn so với những người có chế độ ăn cân bằng hơn. Bệnh nhân thiếu enzym cystathionin beta

synthase có thể ảnh hưởng đến biến dưỡng homocystein, ở những người thiếu hụt di truyền dị hợp tử, Hcy lúc đói có thể bình thường và gia tăng khi dùng nhiều methionin như thịt, trứng, cá và sữa. Trong các trường hợp này có thể dùng test load methionin để xác định, một câu hỏi đặt ra là ích lợi dùng B12, B6, folat hàng ngày và hạ thấp nồng độ Hcy. Hạ thấp tHcy có thể làm chậm tiến triển của AD, khuyến cáo bệnh nhân AD nên dùng vitamin nhóm B để giảm tHcy, bằng chứng qua các nghiên cứu cho thấy sự tương quan giữa tHcy huyết tương, bệnh lý mạch máu và AD. Đây cũng là thời điểm để tiến hành nghiên cứu tiền cứu đánh giá sự tương quan và kiểm chứng giả thuyết hạ thấp tHcy diễn tiến của AD sẽ chậm lại.

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Snowdon DA, Tully CL, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from Nun study. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:993-998.
2. Bell IR, Edman JS, Selhub J, et al. Plasma homocysteine in vascular disease and in non vascular dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;86:386-390.
3. Nilsson K, Gustafson L, Hulberg B. Plasma homocysteine is a sensitive marker for tissue deficiency of both cobalamines and folates in a psychogeriatric population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:476-82
4. EastleyR, Wilcock GK, Bucks RS. Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment the effects of treatment ô nhiễm neuropsychological function. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:226-33
5. Eliyahu H, Mizrahi, Donald W, Jacobsen, Robert P. Plasma homocysteine: a new risk factor for Alzheimer's disease? *IMAJ* 2002;4:187-190.