

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**NGUYỄN MINH TÂM**

**NGHIÊN CỨU  
NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VÀ  
HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEIN  
Ở NGƯỜI CAO TUỔI TĂNG HUYẾT ÁP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**NĂM 2020**

Công trình nghiên cứu được hoàn thành tại:  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ**

**Người hướng dẫn khoa học:**  
**PGS.TS. Lê Thị Bích Thuận**

**Phản biện 1:** .....

**Phản biện 2:** .....

**Phản biện 3:** .....

**Luận án được bảo vệ trước hội đồng chấm luận án  
cấp Đại học Huế tại**

.....  
Vào lúc: ..... giờ ngày ..... tháng ..... năm 2020

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Trung tâm học liệu Huế.
- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.

## MỞ ĐẦU

### 1. Tính cấp thiết

Tỉ lệ người cao tuổi trên thế giới ngày càng gia tăng và tỉ lệ người cao tuổi ở Việt Nam cũng không nằm ngoài xu hướng đó. Quá trình lão hóa làm tăng nguy cơ bệnh tật và tàn phế, trong đó, tăng huyết áp là bệnh phổ biến nhất. Người cao tuổi tăng huyết áp có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm, bên cạnh những yếu tố nguy cơ truyền thống như: hút thuốc lá, béo phì, ít hoạt động thể lực, rối loạn chuyển hóa lipid, rối loạn chuyển hóa đường,... còn có những yếu tố nguy cơ mới như: C-reactive protein, homocystein, fibrinogen, lipoprotein (a).

Nhiều nghiên cứu cho thấy mức tăng homocystein có liên quan đến các bệnh lý tim mạch như: nhồi máu cơ tim, đột quỵ não, tăng huyết áp, bệnh mạch vành và xơ vữa động mạch. Homocystein máu cao còn làm gia tăng các tác dụng có hại của các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như: tăng huyết áp, hút thuốc lá, rối loạn chuyển hóa lipid và lipoprotein,... gây nên các rối loạn chuyển hóa, làm tổn thương các tế bào nội mô, rối loạn chức năng thành mạch và gây tăng huyết áp. Để giảm nồng độ homocystein trong máu, nhiều tác giả đã chứng minh có thể sử dụng những loại thuốc đơn giản và rẻ tiền như: acid folic (folat), pyridoxin hydroclorid (vitamin B<sub>6</sub>) và cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>).

Nghiên cứu nồng độ homocystein trong máu ở người cao tuổi tăng huyết áp và khảo sát mối liên quan giữa nồng độ homocystein máu với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng, sinh hóa máu ... và đánh giá hiệu quả điều trị tăng homocystein bằng phối hợp các thuốc: acid folic, vitamin B<sub>6</sub> và vitamin B<sub>12</sub> ở người cao tuổi tăng huyết áp là rất cần thiết, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị tăng homocystein ở người cao tuổi tăng huyết áp”

### 2. Mục tiêu nghiên cứu

2.1. Xác định nồng độ homocystein, nồng độ acid folic và nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong máu.

2.2. Xác định mối tương quan giữa nồng độ homocystein trong máu với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh hóa máu.

2.3. Đánh giá hiệu quả điều trị tăng homocystein bằng phối hợp ba thuốc acid folic, vitamin B<sub>6</sub> và vitamin B<sub>12</sub>.

### **3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn**

3.1. Người cao tuổi có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm, đồng thời cũng có nguy cơ thiếu hụt vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, acid folic và tăng homocystein máu.

3.2. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh có mối liên quan giữa nồng độ homocystein máu và tăng huyết áp. Nghiên cứu của chúng tôi sẽ góp phần bổ sung thêm những chứng cứ khoa học về mối liên quan này, đồng thời đánh giá được hiệu quả điều trị tăng homocystein ở người cao tuổi tăng huyết áp.

3.3. Xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein máu là một xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang có độ chính xác cao, dễ thực hiện, cho ra kết quả nhanh chóng, giúp xác định nồng độ homocystein máu trên từng bệnh nhân.

3.4. Nếu nồng độ homocystein máu tăng cao, có thể tiến hành điều trị ngay bằng những loại thuốc dễ mua, rẻ tiền nhưng làm giảm được nồng độ homocystein máu.

### **4. Những đóng góp của luận án**

Đề tài “Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị tăng homocystein ở người cao tuổi tăng huyết áp” là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện tại Việt Nam góp phần xác định một yếu tố nguy cơ tim mạch mới, đồng thời đánh giá hiệu quả điều trị tăng homocystein máu ở người cao tuổi tăng huyết áp.

Cấu trúc của luận án: gồm 121 trang, trong đó: Mở đầu 3 trang, Tổng quan tài liệu 36 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang, Kết quả nghiên cứu 30 trang, Bàn luận 29 trang, Kết luận 2 trang, Kiến nghị 1 trang. Luận án có: 50 bảng, 11 hình, 13 biểu đồ, 7 sơ đồ, , tài liệu tham khảo: 144, tiếng Việt 34, tiếng Anh 110.

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. TĂNG HUYẾT ÁP Ở NGƯỜI CAO TUỔI**

##### **1.1.1. Sinh bệnh học**

Ở người cao tuổi, tình trạng rối loạn chức năng tế bào nội mô, tái cấu trúc và xơ hóa mạch máu làm giảm tính đàn hồi của thành động mạch, hậu quả làm gia tăng vận tốc sóng mạch, dẫn đến tăng đỉnh tâm thu thứ 2 và tăng mạnh huyết áp tâm thu.

##### **1.1.2. Chẩn đoán**

Hầu hết các khuyến cáo đều thống nhất định nghĩa tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu (HATT) và/hoặc huyết áp tâm trương (HATTr)  $\geq 140/90$  mmHg, định nghĩa này áp dụng cho người trưởng thành và người cao tuổi.

##### **1.1.3. Điều trị**

Người cao tuổi thường cần ít nhất 2 loại thuốc hạ áp để đạt được huyết áp (HA) mục tiêu  $<140/90$  mmHg và cũng rất khó để đạt được, hơn nữa, người cao tuổi thường mắc nhiều loại bệnh, vì vậy kết hợp thuốc hợp lý là vấn đề quan trọng để đạt HA mục tiêu và điều trị các bệnh lý khác.

#### **1.2. TĂNG HOMOCYSTEIN MÁU LÀM TĂNG HUYẾT ÁP**

Khi nồng độ homocystein trong máu tăng cao sẽ làm tăng huyết áp thông qua các cơ chế có liên quan đến  $H_2S$ ,  $H_2S$  ngày nay được biết đến như một phân tử khí vận mạch chủ chốt, khi homocystein máu tăng cao sẽ dẫn đến:

- Homocystein sẽ chuyển hóa bằng con đường chuyển sulfur, ức chế hoạt động enzyme CSE, làm giảm sản xuất  $H_2S$  nội sinh trong cơ thể.

- Homocystein cạnh tranh với cystein để liên kết với CSE làm giảm sản xuất  $H_2S$ .

- Phản ứng homocystein hóa protein với sự hiện diện của thiolactone và homocysteinylaton sẽ phá hủy protein làm cho hoạt động của CSE bị suy giảm dẫn đến việc tạo ra  $H_2S$  bị cũng bị suy giảm.

- Homocystein hoạt hóa men metalloproteinase làm phân giải collagen, thay đổi các thành phần của các tế bào cơ bên dưới, dẫn đến rối loạn chức năng mạch máu.

- Homocystein ức chế sự tăng trưởng tế bào làm giảm mật độ tế bào và làm giảm quá trình tổng hợp DNA của các tế bào nội mô mạch máu, làm giảm khả dụng sinh học của NO có nguồn gốc từ nội mô.

- Homocystein tác động lên eNOS và iNOS để tạo ra NO, phản ứng của NO và tyrosine tạo thành peroxynitrite và gây ra quá trình nitrosyl hóa dư lượng protein tyrosine và dẫn đến tăng huyết áp.

- Khi tăng homocystein, collagen có thể bị oxy hóa và lắng đọng ở gian bào. Sự mất cân bằng giữa elastin và collagen sẽ phá hủy tính đàn hồi thích hợp của mạch và sự lắng đọng collagen quá mức sẽ gây ra cứng mạch và xơ hóa.

- Tăng homocystein máu, giảm H<sub>2</sub>S sẽ thúc đẩy hoạt động của ACE, dẫn đến điều chỉnh tăng angiotensin II và gây tăng huyết áp.

### **1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEIN**

#### **1.3.1. Các nghiên cứu ở nước ngoài**

Nghiên cứu của Chambers J.C. và cộng sự (2000) trên những bệnh nhân bệnh mạch vành cho thấy, chỉ sau 8 tuần sử dụng 5 mg acid folic và 1 mg vitamin B<sub>12</sub> mỗi ngày nồng độ trung bình của homocystein đã giảm từ 13,0  $\mu$ mol/l xuống còn 9,3  $\mu$ mol/l.

Marcucci R và cộng sự theo dõi 56 người được cấy ghép thận sử dụng 5mg acid folic, 50 mg vitamin B<sub>6</sub> và 400 $\mu$ g vitamin B<sub>12</sub> mỗi ngày trong 6 tháng nhận thấy nồng độ homocystein máu trung bình đã giảm từ 20,8 $\mu$ mol/l xuống còn 9,3 $\mu$ mol/l, trong khi ở nhóm chứng không thay đổi.

Assanelli D. và CS (2004) nghiên cứu việc bổ sung acid folic và vitamin E ảnh hưởng lên homocystein máu, chức năng nội mạc và khả năng chống oxy hóa trong nhồi máu cơ tim của người trẻ. Kết quả cho thấy việc bổ sung acid folic làm giảm nồng độ homocystein trong huyết tương ở cả hai nhóm bằng 41% so với giá trị ban đầu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Xin Y.I. và CS (2014) tiến hành phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để xác định ảnh hưởng của việc bổ sung acid folic đến chức năng nội mạc và nồng độ homocystein huyết tương ở bệnh nhân bệnh động mạch vành. Trong số 377 bệnh nhân, có 191 bệnh nhân được bổ sung acid folic và 186 bệnh nhân dùng giả dược, tác giả nhận thấy bổ sung hàng ngày 5mg acid folic

trong thời gian trên 4 tuần cải thiện đáng kể chức năng nội mạc động mạch và giảm nồng độ homocystein huyết tương.

### **1.3.2. Các nghiên cứu ở trong nước**

Huỳnh Văn Nhuận (2009) nghiên cứu trên 89 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ và 40 người ở nhóm chứng cho thấy: bệnh nhân suy thận mạn lọc máu bằng thận nhân tạo có tỉ lệ tăng homocystein máu là 89,89%, nồng độ homocystein trung bình ở nhóm có suy thận mạn cao hơn nhóm chứng, ở nhóm có tăng huyết áp cao hơn nhóm không tăng huyết áp, ở nhóm có suy tim cao hơn nhóm không có suy tim, những khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Đồng thời, tác giả cũng nhận thấy lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ kết hợp với điều trị bằng uống acid folic 5mg/ngày, vitamin B<sub>6</sub> 100mg/ngày và tiêm bắp vitamin B<sub>12</sub> 1000μg sau mỗi lần lọc máu làm giảm nồng độ homocystein máu có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, trong khi lọc máu đơn thuần không làm giảm homocystein máu.

Ngô Thị Hiếu (2014) nghiên cứu trên 97 bệnh nhân tăng huyết áp điều trị tại khoa Nội tim mạch Bệnh viện A Thái Nguyên có độ tuổi trung bình là  $64,5 \pm 10,8$  tuổi, tuổi thấp nhất là 43 tuổi và cao nhất 97 tuổi, nhận thấy nồng độ homocystein trung bình là  $19,30 \pm 13,92$  μmol/L, nam cao hơn nữ và tăng dần theo tuổi. Nồng độ homocystein cũng tăng dần theo các mức độ tăng huyết áp ( $p < 0,05$ ). Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein huyết tương ( $\geq 15$  μmol/L) là 77,3%. Tác giả cũng nhận thấy có tương quan thuận chặt chẽ giữa huyết áp tâm thu ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ), huyết áp tâm trương ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,01$ ) và huyết áp trung bình ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,01$ ) với nồng độ homocystein huyết tương.

Nguyễn Văn Tuấn (2015) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân bị đột quỵ nhồi máu não và 136 người ở nhóm chứng đã rút ra kết luận: nồng độ homocystein trong máu trung bình ở nhóm nghiên cứu là  $18,09 \pm 12,13$  μmol/L cao hơn nhóm chứng là  $12,88 \pm 4,78$  μmol/L ( $p < 0,001$ ); Nồng độ homocystein ở nam ( $19,17 \pm 11,86$  μmol/L cao hơn so với  $16,53 \pm 12,47$  μmol/L ở nữ, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ ).

## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là nam và nữ từ 60 tuổi trở lên, chia thành hai nhóm: nhóm có tăng huyết áp và nhóm không tăng huyết áp.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Nhóm có tăng huyết áp (nhóm bệnh): gồm những bệnh nhân nam và nữ từ 60 tuổi trở lên có HATT  $\geq$  140 mmHg và/hoặc HATTr  $\geq$  90 mmHg; hoặc đã được chẩn đoán tăng huyết áp đang điều trị.

- Nhóm không tăng huyết áp (nhóm chứng): gồm những đối tượng là nam và nữ từ 60 tuổi trở lên khỏe mạnh hoặc mắc bệnh nội khoa khác không có tiền sử tăng huyết áp, có HATT  $<$  140 mmHg và HATTr  $<$  90 mmHg.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Không nhận vào nghiên cứu các đối tượng sau: đái tháo đường, béo phì, rối loạn chuyển hóa lipid, bệnh mạch vành, tai biến mạch máu não trong vòng 02 tháng, suy thận, Goutte, luput ban đỏ, vẩy nến, nhược giáp, ung thư, cấy ghép tạng, sử dụng thuốc làm tăng homocystein máu như: Methotrexat, cyclosporin, phenytoin, carbamazepin, theophyline, cholestyramin, colespitol, acid nicotinic, lợi tiểu thiazide, đang sử dụng vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, acid folic.

### 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu bệnh chứng và nghiên cứu tương quan.
- Cỡ mẫu nghiên cứu được tính tối thiểu 97 người ở nhóm bệnh và 97 người ở nhóm chứng.
- Tất cả đối tượng được khám lâm sàng, đo điện tâm đồ và lấy máu xét nghiệm định lượng: creatinin, đường huyết lúc đói cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-C và HDL-C, acid uric, homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub>.
- Sau khi có kết quả xét nghiệm, chúng tôi chia nhóm bệnh và nhóm chứng ra thành 5 phân nhóm để theo dõi điều trị như sau:



***Nhóm bệnh có 3 phân nhóm:***

+ Phân nhóm 1: đối tượng không tăng homocystein, được tư vấn điều trị tăng huyết áp, không điều trị tăng homocystein và không theo dõi tiếp.

+ Phân nhóm 2: đối tượng có tăng homocystein, chỉ được điều trị tăng huyết áp, không điều trị tăng homocystein máu, tiếp tục được theo dõi và định lượng lại nồng độ homocystein máu lần hai sau 8 tuần.

+ Phân nhóm 3: đối tượng có tăng homocystein, được điều trị tăng huyết áp kết hợp với điều trị tăng homocystein máu bằng vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> và acid folic, tiếp tục được theo dõi và định lượng lại nồng độ homocystein máu lần hai sau 8 tuần.

***Nhóm chứng có 2 phân nhóm:***

+ Phân nhóm 4: đối tượng không tăng homocystein, không được theo dõi tiếp.

+ Phân nhóm 5: đối tượng có tăng homocystein, được điều trị tăng homocystein máu bằng vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> và acid folic, tiếp tục được theo dõi và định lượng lại homocystein máu lần hai sau 8 tuần.

- Điều trị tăng homocystein:

+ Acid folic: biệt dược Folacid, hàm lượng 5mg. Liều lượng: uống 1 viên/ngày, thời gian 8 tuần.

+ Pirydoxin hydrochloride: biệt dược Vitamin B<sub>6</sub>, hàm lượng 50mg. Liều lượng: uống 2 viên/ngày, thời gian 8 tuần.

+ Mecobalamin: biệt dược Hasancob, hàm lượng 500µg. Liều lượng: ổng 1 viên/ngày, thời gian 8 tuần.

- Các đối tượng sau khi hoàn thành 8 tuần điều trị sẽ lấy máu xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein máu lần hai.

- Số liệu được quản lý bằng phần mềm ứng dụng Microsoft Excel 2010, sau đó được chuyển sang phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0 để phân tích và xử lý.

- Nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh nhân và chấp thuận của Hội đồng y đức Trường Đại học y dược Huế và Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang.

### Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN, VITAMIN B<sub>12</sub>, ACID FOLIC

##### 3.1.1. Nồng độ homocystein

**Bảng 3.1. Nồng độ homocystein máu**

Các chỉ số	Nhóm bệnh ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Nồng độ homocystein ( $\mu\text{mol/L}$ )	18,61 $\pm$ 4,45	14,87 $\pm$ 3,16	<b>p&lt;0,001*</b>

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu trung bình ở nhóm bệnh là 18,61 $\pm$ 4,45  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn so với nhóm chứng là 14,87 $\pm$ 3,16  $\mu\text{mol/L}$  (p<0,001).

**Bảng 3.2. Tỷ lệ tăng nồng độ homocystein máu**

Phân nhóm homocystein	Nhóm bệnh n=120 (%)	Nhóm chứng n=141 (%)	p	OR (95% CI)
Tăng (>15 $\mu\text{mol/L}$ )	95 (79,2%)	57 (40,4%)	<b>p&lt;0,001</b>	5,60 (3,22 – 9,75)
Không tăng ( $\leq$ 15 $\mu\text{mol/L}$ )	25 (20,8%)	84 (59,6%)		

**Nhận xét:** Tỷ lệ tăng nồng độ homocystein ở nhóm bệnh là 79,2%, cao hơn xấp xỉ 2 lần so với nhóm chứng là 40,4% với p<0,001. Tỷ suất chênh OR=5,6 (95% CI; 3,22 – 9,75)

### 3.1.2. Nồng độ acid folic máu

**Bảng 3.3. Nồng độ acid folic trong máu**

Các chỉ số	Nhóm bệnh ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Nồng độ acid folic (ng/mL)	8,28 ± 6,46	8,29 ± 4,48	p>0,05*
Phân nhóm	n=120 (%)	n=141 (%)	p<0,05
<3 ng/mL	27 (22,5%)	16 (11,3%)	
3 - 20 ng/mL	83 (69,2%)	120 (85,1%)	
> 20 ng/mL	10 (8,3%)	5 (3,5%)	

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Nồng độ acid folic trung bình của nhóm bệnh là 8,28 ± 6,46 ng/mL tương đương nhóm chứng là 8,29 ± 4,48 ng/mL (p>0,05). Tỷ lệ các nhóm nồng độ acid folic trong máu giữa hai nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

### 3.1.3. Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> máu

**Bảng 3.4. Nồng độ vitamin B<sub>12</sub>**

Các chỉ số	Nhóm bệnh ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL)	527,6 ± 266,0	527,4 ± 263,1	p>0,05*
Phân nhóm	n=120 (%)	n=141 (%)	p>0,05
<200 pg/mL	4 (3,3%)	6 (4,3%)	
200-900 pg/mL	106 (88,3%)	127 (90,1%)	
>900 pg/mL	10 (8,3%)	8 (5,7%)	

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình của nhóm bệnh là 527,57 ± 266,00 pg/mL không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng là 527,38 ± 263,05 pg/mL với p>0,05. Tỷ lệ % của các phân nhóm nồng độ vitamin B<sub>12</sub> giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng không khác biệt có ý nghĩa (p>0,05).

## 3.2. MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VÀ TỈ LỆ TĂNG NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VỚI CÁC YẾU TỐ

### 3.2.1. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với các yếu tố

**Bảng 3.5. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với tuổi và các chỉ số nhân trắc (n=261)**

Các yếu tố	r	p
Tuổi	0,134	<b>p&lt;0,05*</b>
Cân nặng (kg)	0,202	<b>p&lt;0,001*</b>
Chiều cao (m)	0,235	<b>p&lt;0,001*</b>
BMI	0,106	p>0,05*
Vòng eo (cm)	0,154	<b>p&lt;0,05*</b>
Tỉ số eo/mong	0,147	<b>p&lt;0,05*</b>

\*Tương quan Spearman

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ yếu với các yếu tố như tuổi, cân nặng, chiều cao, vòng eo, tỉ số eo/mông (p<0,05); không có tương quan với chỉ số BMI (p>0,05).

**Bảng 3.6. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với tần số tim, huyết áp và áp lực mạch (n=261)**

Các yếu tố	r	p
Tần số tim	0,095	p>0,05*
HATT (trước điều trị)	<b>0,415</b>	<b>p&lt;0,001*</b>
HATTr (trước điều trị)	0,276	<b>p&lt;0,001*</b>
Áp lực mạch	<b>0,320</b>	<b>p&lt;0,001*</b>

\*Tương quan Spearman

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ trung bình với HATT và áp lực mạch, tương ứng với r = 0,415 và r = 0,32 (p<0001), tương quan thuận mức độ yếu với HATTr với r = 0,276 (p<0,0001) . Nồng độ homocystein máu không có tương quan đến tần số tim (p>0,05).

**Bảng 3.7. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein và các chỉ số sinh hóa (n=261)**

Các yếu tố	r	p
Đường huyết lúc đói	-0,031	p>0,05*
Acid uric	0,291	p<0,001*
Cholesterol toàn phần	-0,129	p<0,05*
Triglycerid	-0,036	p>0,05*
LDL-C	-0,086	p>0,05*
HDL-C	-0,025	p>0,05*
Creatinine máu	<b>0,408</b>	p<0,001*
Độ lọc cầu thận theo MDRD	-0,254	p<0,001*

\*Tương quan Spearman

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ creatinin máu ( $r = 0,408$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan thuận mức độ yếu với nồng độ acid uric máu ( $r = 0,291$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ cholesterol toàn phần ( $p < 0,05$ ), độ lọc cầu thận ước tính MDRD ( $p < 0,0001$ ), không có tương quan với nồng độ glucose, triglyceric, LDL-C và HDL-C ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.8. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với acid folic và vitamin B<sub>12</sub> (n=261)**

Các yếu tố	r	p
Acid folic	-0,228	p<0,001*
Vitamin B <sub>12</sub>	-0,233	p<0,001*

\*Tương quan Spearman

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu có tương quan nghịch với nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub>, nhưng mối tương quan này ở mức độ yếu với r tương ứng là -0,228 và -0,233 ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.9. Các yếu tố liên quan đến nồng độ homocystein của đối tượng nghiên cứu (mô hình hồi quy tuyến tính đa biến) (n=261)**

Các yếu tố	$\beta$	95%KTC $\beta$		p
Huyết áp tâm trương	0,080	-1,610	13,494	<b>p&lt;0,05</b>
Áp lực mạch	0,086	0,029	0,130	<b>p&lt;0,05</b>
Cholesterol toàn phần	-1,199	0,050	0,123	<b>p&lt;0,001</b>
Creatinin huyết	8,951	-2,394	-0,004	<b>p&lt;0,05</b>
Vitamin B <sub>12</sub>	-0,003	5,745	12,156	<b>p&lt;0,001</b>

Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến giải thích được 29,5% sự thay đổi của nồng độ homocystein với  $r^2 = 0,295$ .

Phương trình hồi qui tuyến tính đa biến có dạng:

Nồng độ homocystein = 5,942 + 0,080 x Huyết áp tâm trương + 0,086 x Áp lực mạch - 1,199 x Cholesterol toàn phần + 8,951 x Creatinin huyết - 0,003 x Vitamin B<sub>12</sub>

### 3.2.2. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với các yếu tố

**Bảng 3.10. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng homocystein với giới tính và nhóm tuổi**

Homocystein Các yếu tố		Không tăng		Tăng		Tổng	p
		n	%	n	%		
Giới tính	Nam	18	20,7	69	79,3	87	<b>p&lt;0,001</b>
	Nữ	91	52,3	83	47,7	174	
Nhóm tuổi	60 – 64	58	52,3	53	47,7	111	<b>p&lt;0,05</b>
	65 – 69	27	34,6	51	65,4	78	
	≥ 70	24	33,3	48	66,7	72	
Tổng cộng		109	41,8	152	58,2	261	

**Nhận xét:** Tỉ lệ tăng homocystein máu ở nam là 79,3%, cao hơn so với nữ là 47,7% (p<0,001). Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein tăng dần theo nhóm tuổi tương ứng: 60 – 64 tuổi là 47,7%, 65 – 69 tuổi là 65,4%, từ 70 tuổi trở lên là 66,7% (p<0,05).

**Bảng 3.11. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với nhịp tim và huyết áp**

Homocystein Các yếu tố		Không tăng		Tăng		Tổng	p
		n	%	n	%		
Phân độ nhịp tim lần/phút	<70	21	44,7	26	55,3	47	p>0,05
	70-<80	48	49,5	49	50,5	97	
	80-<90	29	35,8	52	64,2	81	
	≥ 90	11	30,6	25	69,4	36	
Phân độ HA	Tối ưu	36	70,6	15	29,4	51	p<0,001
	Bình thường	37	61,7	23	38,3	60	
	Bình thường cao	30	34,9	56	65,1	86	
	THA	6	9,4	58	90,6	64	
THA tâm thu đơn độc	Có tăng	4	12,9	27	87,1	31	p<0,001
	Không tăng	105	45,7	125	54,3	230	
Áp lực mạch	Có tăng	36	27,5	95	72,5	131	p<0,001
	Không tăng	73	56,2	57	43,8	130	
Tổng cộng		109	41,8	152	58,2	261	

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tăng nồng độ homocysteine theo các phân nhóm tần số tim ( $p>0,05$ ). Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu tăng dần theo từng phân loại HA cao hơn, nhóm có THA tâm thu đơn độc cao hơn nhóm không có THA đơn độc, nhóm có tăng áp lực mạch cao hơn nhóm không tăng áp lực với các mức ý nghĩa thống kê như nhau là  $p<0,001$ .

**Bảng 3.12. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với các phân nhóm nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub>**

Homocystein		Không tăng		Tăng		Tổng	p	
		n	%	n	%			
Các yếu tố	<3	10	23,3	33	76,7	43	<b>p&lt;0,05</b>	
	Acid folic	3 - 20	93	45,8	110	54,2		203
	ng/mL	>20	6	40,0	9	60,0		15
Vitamin B <sub>12</sub>	<200	1	10,0	9	90,0	10	<b>p&lt;0,05</b>	
	200-900	96	41,2	137	58,8	233		
	pg/mL	>900	12	66,7	6	33,3		18
Tổng cộng		109	41,8	152	58,2	261		

**Nhận xét:** Tỉ lệ tăng nồng độ homocysteine máu tăng dần theo từng mức nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê với  $p<0,05$ .

### 3.3. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEIN

**Bảng 3.13. So sánh trung bình nồng độ homocystein máu trước và sau điều trị ở 3 phân nhóm có tăng homocystein**

Nồng độ homocystein trung bình ( $\mu\text{mol/L}$ )	Nhóm chứng Có tăng homocystein (Phân nhóm 5) (n=57)	Nhóm bệnh	
		Điều trị THA đơn thuần (Phân nhóm 2) (n=48)	Điều trị THA kết hợp (Phân nhóm 3) (n=47)
Trước điều trị	17,76 $\pm$ 2,69	20,20 $\pm$ 3,93	19,97 $\pm$ 3,65
Sau điều trị 8 tuần	12,73 $\pm$ 2,50	19,90 $\pm$ 4,98	13,08 $\pm$ 2,17
p	<b>p&lt;0,001*</b>	p=0,076*	<b>p&lt;0,001*</b>

\* Kiểm định dấu và hạng Wilcoxon

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu sau điều trị ở phân nhóm 5 và phân nhóm 3 giảm xuống có ý nghĩa ( $p<0,001$ ). Riêng phân nhóm 2 không giảm ( $p>0,05$ ).



**Bảng 3.14. So sánh hiệu số nồng độ homocystein trung bình trong máu trước và sau điều trị**

Phân nhóm	Hiệu số nồng độ homocystein trước và sau điều trị ( $\mu\text{mol/L}$ )	p
Phân nhóm 5	5,03 $\pm$ 2,43	$p_{5-2} < 0,001^*$
Phân nhóm 2	0,3 $\pm$ 4,37	
Phân nhóm 3	6,89 $\pm$ 2,93	$p_{2-3} < 0,001^*$
Tổng	4,42 $\pm$ 3,50	

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Hiệu số nồng độ homocystein máu trước và sau điều trị ở phân nhóm 5 và phân nhóm 3 có hiệu số dương (có giảm sau điều trị) với  $p < 0,001$ , nhưng hiệu số nồng độ homocystein của phân nhóm 2 không dương có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Khi so sánh hiệu số theo từng cặp cũng cho thấy khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.15. So sánh tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu sau điều trị ở 3 nhóm có tăng homocystein**

Phân nhóm homocystein sau điều trị	Nhóm chứng Có điều trị tăng homocystein		Nhóm bệnh				p<0,001
			Điều trị THA đơn thuần		Có điều trị tăng homocystein máu		
	n	%	n	%	n	%	
Không tăng	50	87,7	10	20,8	39	83,0	
Tăng	7	<b>12,3</b>	38	<b>79,2</b>	8	<b>17,0</b>	
Tổng	57	100	48	100,0	47	100,0	

**Nhận xét:** Sau 8 tuần điều trị, tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở nhóm chứng và nhóm bệnh có điều trị tăng homocystein máu giảm xuống còn tương ứng là 12,3% và 17,0%, trong khi nhóm bệnh không được điều trị tăng homocystein vẫn còn tỉ lệ khá cao (79,2%), sự khác biệt này có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ).

## Chương 4 BÀN LUẬN

### 4.1. NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN, VITAMIN B<sub>12</sub>, ACID FOLIC

#### 4.1.1. Nồng độ homocystein máu:

Theo kết quả bảng 3.1, nồng độ homocystein trung bình trong máu ở nhóm bệnh là  $18,61 \pm 4,45 \mu\text{mol/L}$ , cao hơn nhóm chứng là  $14,87 \pm 3,16 \mu\text{mol/L}$ , sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Chúng tôi chọn ngưỡng xác định tăng nồng độ homocystein máu khi nồng độ homocystein máu  $> 15 \mu\text{mol/L}$ . Bảng 3.2 cho thấy tỉ lệ tăng nồng độ homocystein ở nhóm bệnh là 79,2%, cao hơn gần gấp 2 lần so với nhóm chứng là 40,4%, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Cũng từ kết quả ở bảng trên, chúng tôi xác định được tỉ suất chênh  $\text{OR} = 5,6$  (95% CI; 3,22–9,75). Như vậy, có thể kết luận rằng, những người có nồng độ homocystein máu cao có nguy cơ tăng huyết áp cao gấp 5,6 lần người có nồng độ homocystein máu bình thường.

Kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu (2014) trên 97 bệnh nhân tăng huyết áp tại Bệnh viện A Thái Nguyên cho thấy, nồng độ homocystein trung bình của bệnh nhân tăng huyết áp trong nghiên cứu này là  $19,30 \pm 13,92 \mu\text{mol/L}$ , tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ homocystein ( $> 15 \mu\text{mol/L}$ ) là 77,3%, tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

#### 4.1.2. Nồng độ acid folic trong máu

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy, nồng độ acid folic trung bình của nhóm bệnh là  $8,28 \pm 6,46 \text{ ng/mL}$ , không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng là  $8,29 \pm 4,48 \text{ ng/mL}$  ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, khi phân nhóm theo nồng độ acid folic thì tỉ lệ % ở các phân nhóm giữa nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trong đó, đáng lưu ý là nồng độ acid folic thấp ( $< 3 \text{ ng/mL}$ ) chiếm tỉ lệ khá cao ở nhóm bệnh là 22,5%, trong khi ở nhóm chứng chỉ là 11,3%, điều này có lẽ cũng ảnh hưởng đến sự khác biệt về nồng độ homocystein giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Theo Nguyễn Văn Tuấn (2017), nồng độ acid folic trung bình trong máu ở nhóm đột quy não là  $8,74 \pm 4,95$  ng/mL, thấp hơn nhiều so với nhóm chứng ( $13,02 \pm 6,18$  ng/mL) ( $p < 0,001$ ).

#### **4.1.3. Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong máu**

Theo bảng 3.4, nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình của nhóm bệnh là  $527,57 \pm 266,0$  pg/mL không khác biệt so với nhóm chứng là  $527,38 \pm 263,05$  pg/mL ( $p > 0,05$ ). Bên cạnh đó, tỉ lệ % các mức nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nhóm bệnh có 88,3% và nhóm chứng có 90,1% trường hợp có nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong giới hạn bình thường (200-900 pg/mL), tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ vitamin B<sub>12</sub> thấp (<200 pg/mL) của nhóm bệnh và nhóm chứng đều thấp như nhau, tương ứng là 3,3% và 4,3%.

Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn (2017), nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ở nhóm bệnh là  $542,72 \pm 357,75$  pg/mL không thấp hơn nhóm chứng là  $587,98 \pm 297,39$  pg/mL có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tỉ lệ giảm nồng độ vitamin B<sub>12</sub> (<200pg/mL) ở nhóm bệnh là 5,1% và nhóm chứng là 0,0%, tỉ lệ nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong giới hạn bình thường ở nhóm bệnh là 66,9%, thấp hơn ở nhóm chứng là 83,8% ( $p < 0,01$ ). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

## **4.2. MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VÀ TỈ LỆ TĂNG NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VỚI CÁC YẾU TỐ**

### **4.2.1. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với các yếu tố**

Bảng 3.5 cho thấy các yếu tố như: tuổi, cân nặng, chiều cao, vòng eo, tỉ số eo/mông đều có tương quan thuận với nồng độ homocystein máu với  $p < 0,05$ , hệ số tương quan r của các yếu tố tương ứng là:  $r(\text{tuổi}) = 0,134$ ,  $r(\text{cân nặng}) = 0,202$ ,  $r(\text{chiều cao}) = 0,235$ ,  $r(\text{vòng eo}) = 0,154$ ,  $r(\text{eo/mông}) = 0,147$ ; riêng yếu tố BMI không có mối tương quan nào với nồng độ homocystein máu ( $p > 0,05$ ).

Khi khảo sát mối tương quan giữa nồng độ homocystein máu với các chỉ số lâm sàng theo kết quả ở bảng 3.6, chúng tôi nhận thấy, nồng độ homocystein trung bình trong máu có tương quan thuận với HATT, HATT<sub>r</sub> và áp lực mạch ( $p < 0001$ ). Theo đó, nồng độ homocystein trung bình trong máu tương quan thuận mức

độ trung bình với HATT với  $r = 0,415$  và áp lực mạch với  $r = 0,32$ ; tương quan thuận mức độ yếu với HATTr với  $r = 0,276$ . Nồng độ homocystein máu không có tương quan với tần số tim ( $p > 0,05$ ).

Theo kết quả ở bảng 3.7, nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ creatinin máu ( $r = 0,408$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan thuận mức độ yếu với nồng độ acid uric máu ( $r = 0,291$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ cholesterol toàn phần ( $r = -0,129$ ,  $p < 0,05$ ) và độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD ( $r = -0,254$ ,  $p < 0,001$ ). Nồng độ homocystein máu không có tương quan với nồng độ glucose, triglycerid, LDL-C và HDL-C ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3.8 cũng cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ homocystein trung bình với nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu, nhưng mối tương quan này chỉ ở mức độ yếu với r tương ứng là  $(-0,228)$  và  $(-0,223)$  với  $p < 0,001$ .

Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến giải thích được 29,5% sự thay đổi của nồng độ homocystein với  $r^2 = 0,295$ .

Phương trình hồi qui tuyến tính đa biến có dạng:

Nồng độ homocystein =  $5,942 + 0,080 \times$  Huyết áp tâm trương +  $0,086 \times$  Áp lực mạch -  $1,199 \times$  Cholesterol toàn phần +  $8,951 \times$  Creatinin huyết -  $0,003 \times$  Vitamin B<sub>12</sub>.

#### **4.2.2. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với các yếu tố**

Dựa vào kết quả nghiên cứu ở bảng 3.10, chúng tôi xác định được tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu chung cho cả nhóm bệnh và nhóm chứng là 58,2%. Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở nam là 79,3%, cao hơn nhiều so với nữ là 47,7% ( $p < 0,001$ ). Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu cũng tăng dần theo từng nhóm tuổi tương ứng: 60 – 64 tuổi là 47,7%, 65 – 69 tuổi là 65,4%, từ 70 tuổi trở lên là 66,7% ( $p < 0,05$ ).

Theo kết quả ở bảng 3.11, tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở nhóm HA bình thường (38,3%), bình thường cao (65,1%) và THA (90,6%) cao hơn nhiều so với nhóm HA tối ưu (29,4%) với  $p < 0,001$ ; nhóm có THA tâm thu đơn độc (87,1%) cao hơn rõ rệt so với nhóm không có THA tâm thu đơn độc (54,3%) với  $p < 0,001$ ; nhóm có tăng áp lực mạch (72,5%) cũng cao hơn nhiều so với

nhóm không tăng áp lực mạch (43,8%) rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Tiến hành khảo sát mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu với phân nhóm nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub>, bảng 3.12 cho thấy tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu cũng tăng dần theo từng mức nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu thấp hơn, cụ thể là, đối với acid folic: nhóm thấp (<3 ng/mL) là 76,7%, nhóm trung bình (3 - 20 ng/mL) là 54,2% và nhóm cao (>20 ng/mL) là 60,0%; đối với vitamin B<sub>12</sub>: nhóm thấp (<200 pg/mL) là 90,0%, nhóm trung bình (200-900 pg/mL) là 58,8% và nhóm cao (>900 pg/mL) là 33,3%, những sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu (2014), tác giả nhận thấy có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ homocystein huyết tương và các chỉ số huyết áp: HATT ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ), HATTr ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,01$ ) và HA trung bình ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,01$ ). Nồng độ homocystein huyết tương cũng có tương quan thuận với nồng độ urê huyết ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ), creatinin ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ), cholesterol ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,01$ ), triglycerid ( $r = 0,15$ ,  $p > 0,05$ ), LDL-C ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ) và glucose máu ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ). Nồng độ homocystein huyết tương có tương quan nghịch với nồng độ HDL-C ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Trong số 97 bệnh nhân trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu, có 32 bệnh nhân có rối loạn lipid máu, 65 bệnh nhân có các chỉ số lipid máu trong giới hạn bình thường, ở những bệnh nhân tăng huyết áp có rối loạn lipid máu, nồng độ homocystein huyết tương cao hơn những bệnh nhân không có rối loạn lipid máu. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Những bệnh nhân có chỉ số đường huyết cao cũng có nồng độ homocystein huyết tương cao hơn những bệnh nhân có chỉ số đường huyết bình thường, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

Trong nghiên cứu của Ahmad Mirdamadi và cs (2010), tác giả đã tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ homocystein với các chỉ số huyết áp động mạch ở bệnh nhân tăng huyết áp.

Kim S.T. và cộng sự nghiên cứu trên 179 người cao tuổi tăng huyết áp về mối liên hệ giữa nồng độ homocystein huyết tương và tăng huyết áp tâm thu đơn độc. Kết quả nghiên cứu này

cũng cho thấy nồng độ homocystein là một trong các nguyên nhân chính của tăng huyết áp tâm thu đơn độc ở một số người cao tuổi.

Van Guelpen B. và CS (2005) tiến hành nghiên cứu thuần tập về nồng độ acid folic, vitamin B<sub>12</sub> trên bệnh nhân đột quy ở người Thụy Sĩ. Tác giả nhận thấy nồng độ acid folic có mối tương quan nghịch mức độ vừa với nồng độ homocystein ( $r = -0,42$  và  $p < 0,001$ ); nồng độ vitamin B<sub>12</sub> có mối tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ homocystein ( $r = -0,217$  và  $p < 0,001$ ).

Theo kết quả nghiên cứu của Khan U. và CS (2008), nồng độ homocystein có mối tương quan nghịch mức độ yếu với vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,311$  với  $p < 0,001$ ) và với acid folic ( $r = -0,158$  với  $p < 0,001$ ) [66]. Còn theo Lim H.S. và CS (2002), nghiên cứu trên 195 người lớn, tuổi từ 23-72, trong đó có 99 nam và 96 nữ. Tác giả tìm thấy có mối tương quan nghịch mức độ yếu giữa homocystein với nồng độ acid folic ( $r = -0,372$ ,  $p < 0,001$ ); tương quan nghịch mức độ yếu giữa homocystein với vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,225$  và  $p < 0,01$ ).

Fakhrzadeh H. và CS (2006) tiến hành nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trên người lớn khỏe mạnh ở Iran, đây là một phần của nghiên cứu điều tra nguy cơ bệnh tim mạch trong cộng đồng người Iran. Tổng số người tham gia nghiên cứu là 1.214 người, 35,3% là nam và 64,7% là nữ, tuổi từ 25 – 64 tuổi, tác giả đã tìm thấy mối tương quan nghịch mức độ yếu giữa nồng độ homocystein với nồng độ acid folic ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,001$ ) và với vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ).

Theo Henry O.R. và CS (2012), trong nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ homocystein với vitamin B<sub>12</sub> và acid folic trong nghiên cứu tim mạch Jackson, tác giả đã tiến hành nghiên cứu trên 5.129 người Mỹ gốc phi, tuổi từ 21-94, tuổi trung bình là  $55 \pm 13$  tuổi, tỉ lệ nam là 37% và nữ là 63%, tác giả kết luận rằng: cứ tăng 10 tuổi thì nồng độ homocystein tăng 0,8  $\mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,001$ ; cứ tăng mỗi 10 đơn vị folat thì nồng độ homocystein giảm 2,2  $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ) và cứ tăng mỗi 100 đơn vị nồng độ vitamin B<sub>12</sub> thì nồng độ homocystein giảm 0,2  $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ).

Tóm lại, nồng độ homocystein máu có mối tương quan thuận với: tuổi, cân nặng, chiều cao, vòng eo, tỉ số eo/mông, HATT, HATTr, áp lực mạch, nồng độ creatinin máu, nồng độ acid uric

máu ( $p < 0,05$ ); tương quan nghịch với nồng độ cholesterol toàn phần, mức lọc cầu thận ước tính theo MDRD, nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu ( $p < 0,05$ ); không có mối tương quan với BMI, tần số tim, nồng độ glucose, triglycerid, LDL-C và HDL-C ( $p > 0,05$ ).

#### 4.3. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEIN

Nồng độ homocystein trung bình trong máu sau điều trị ở phân nhóm 5 và phân nhóm 3 đều giảm xuống tương ứng từ  $17,76 \pm 2,69 \mu\text{mol/L}$  xuống còn  $12,73 \pm 2,50 \mu\text{mol/L}$  và từ  $19,97 \pm 3,65 \mu\text{mol/L}$  xuống còn  $13,08 \pm 2,17 \mu\text{mol/L}$ , mức giảm này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Riêng ở phân nhóm 2 thì nồng độ homocystein trước và sau điều trị lần lượt là  $20,20 \pm 3,93 \mu\text{mol/L}$  và  $19,90 \pm 4,98 \mu\text{mol/L}$  không giảm có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Chúng tôi nhận thấy hiệu số nồng độ homocystein máu trung bình trước và sau điều trị chung cho cả 3 phân nhóm là  $4,42 \pm 3,50 \mu\text{mol/L}$ . Kết quả ở bảng 3.14 cũng cho thấy chỉ có phân nhóm 5 và phân nhóm 3 là có hiệu số dương đáng kể, tương ứng là  $5,03 \pm 2,43 \mu\text{mol/L}$  và  $6,89 \pm 2,93 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,01$ ), còn phân nhóm 2 chỉ giảm  $0,3 \pm 0,17 \mu\text{mol/L}$  không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ), khi so sánh từng cặp cho thấy các hiệu số này cũng khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Theo bảng 3.15, sau 8 tuần điều trị, tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở phân nhóm 5 và phân nhóm 3 giảm xuống chỉ còn tương ứng là 12,3% và 17,0%, trong khi phân nhóm 2 vẫn còn tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu rất cao (79,2%), sự khác biệt này cũng rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Nghiên cứu của Chambers JC. và cộng sự (2000) trên những bệnh nhân bệnh mạch vành cho thấy, chỉ sau 8 tuần sử dụng 5 mg acid folic và 1 mg vitamin B<sub>12</sub> mỗi ngày nồng độ trung bình của homocystein đã giảm từ  $13,0 \mu\text{mol/l}$  xuống còn  $9,3 \mu\text{mol/l}$ .

Marcucci R. và cộng sự (2003) theo dõi 56 người được cấy ghép thận sử dụng 5mg acid folic, 50 mg vitamin B<sub>6</sub> và 400 $\mu\text{g}$  vitamin B<sub>12</sub> mỗi ngày sau 6 tháng nhận thấy, nồng độ homocystein máu trung bình đã giảm từ  $20,8 \mu\text{mol/l}$  xuống còn  $9,3 \mu\text{mol/l}$ , trong khi ở nhóm chứng thì không thay đổi.

Yi và CS (2014) tiến hành phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để xác định ảnh hưởng của việc bổ sung acid folic vào chức năng nội mạc và nồng độ homocystein huyết tương ở bệnh

nhân bệnh động mạch vành. Trong số 377 bệnh nhân của nghiên cứu này, có 191 bệnh nhân được bổ sung acid folic và 186 bệnh nhân dùng giả dược. Kết luận của nghiên cứu này cho thấy bổ sung hàng ngày 5 mg acid folic trong thời gian trên 4 tuần cải thiện đáng kể chức năng nội mạc động mạch và giảm nồng độ homocystein huyết tương.

Baszczuk A. và cộng sự (2017) tiến hành nghiên cứu đánh giá tác động của việc bổ sung acid folic lên nồng độ homocysteine, cholesterol toàn phần (TC), HDL- và LDL-cholesterol, triglyceride (TG), apoprotein AI (apoAI) và apoprotein B (apoB) ở bệnh nhân bị tăng huyết áp nguyên phát. Nhóm được kiểm tra gồm 42 bệnh nhân bị tăng huyết áp nguyên phát. Tất cả các bệnh nhân được xét nghiệm: nồng độ homocystein, acid folic, cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerid, apoAI và apoB, sau đó được uống 15mg acid folic mỗi ngày trong 45 ngày. Sau khi dùng 15 mg acid folic cho bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, nồng độ homocystein đã giảm 24,5% (từ 10,68  $\mu\text{mol/L}$  xuống còn 8,06  $\mu\text{mol/L}$ ), song song với việc tăng 8,1% nồng độ HDL-cholesterol (từ 1,35 mmol/L lên 1,46 mmol/L), cũng như tăng nồng độ AI apoprotein và giảm nồng độ apoprotein B. Kết quả phân tích thống kê đã chỉ ra mối tương quan rõ ràng giữa giảm nồng độ homocysteine và tăng nồng độ HDL-cholesterol, cũng như giữa sự gia tăng nồng độ acid folic và sự gia tăng nồng độ apoAI ở bệnh nhân sau khi uống acid folic. Việc giảm nồng độ homocysteine thông qua việc bổ sung acid folic có thể gây ra những thay đổi về số lượng trong các thông số lipid và lipoprotein, do đó, có thể dẫn đến giảm thiểu rủi ro liên quan đến sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch.



## KẾT LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu 120 bệnh nhân tăng huyết áp, gọi là nhóm bệnh (gồm 40 nam, 80 nữ) và 141 đối tượng không tăng huyết áp, gọi là nhóm chứng (gồm 47 nam, 94 nữ), tuổi trung bình của nhóm bệnh là  $67,16 \pm 6,44$  tuổi và của nhóm chứng là  $66,29 \pm 5,30$  tuổi, chúng tôi kết luận:

### 1. Nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu:

Nồng độ homocystein trong máu ở nhóm bệnh là  $18,61 \pm 4,45$   $\mu\text{mol/L}$ , cao hơn nhóm chứng là  $14,87 \pm 3,16$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ tăng nồng độ homocystein ở nhóm bệnh là 79,2%, cao hơn gần gấp 2 lần so với nhóm chứng là 40,4% ( $p < 0,001$ ).

Nồng độ acid folic trung bình nhóm bệnh là  $8,28 \pm 6,46$  ng/mL, không khác biệt so với nhóm chứng là  $8,29 \pm 4,48$  ng/mL ( $p > 0,05$ ).

Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình nhóm bệnh là  $527,57 \pm 266,00$  pg/mL, không khác biệt so với nhóm chứng là  $527,38 \pm 263,05$  pg/mL ( $p > 0,05$ ).

### 2. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein máu với một số yếu tố

Nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ trung bình với huyết áp tâm thu ( $r = 0,415$ ;  $p < 0,001$ ), áp lực mạch ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ), creatinin máu ( $r = 0,408$ ;  $p < 0,001$ ); tương quan thuận mức độ yếu với tuổi ( $r = 0,134$ ;  $p < 0,05$ ), cân nặng ( $r = 0,202$ ;  $p < 0,001$ ), chiều cao ( $r = 0,235$ ;  $p < 0,001$ ), vòng eo ( $r = 0,154$ ;  $p < 0,05$ ), tỉ số eo/mông ( $r = 0,147$ ;  $p < 0,05$ ), huyết áp tâm trương ( $r = 0,276$ ;  $p < 0,001$ ) và nồng độ acid uric máu ( $r = 0,291$ ;  $p < 0,001$ ).

Nồng độ homocystein máu có tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ cholesterol toàn phần ( $r = -0,129$ ;  $p < 0,05$ ), mức lọc cầu thận ước tính theo MDRD ( $r = -0,254$ ;  $p < 0,001$ ), nồng độ acid folic ( $r = -0,228$ ;  $p < 0,001$ ) và nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,233$ ;  $p < 0,001$ ).

Nồng độ homocystein không có tương quan với chỉ số BMI, tần số tim, nồng độ glucose, triglycerid, LDL-C và HDL-C trong máu ( $p > 0,05$ ).

### 3. Hiệu quả điều trị tăng homocystein máu

Sau 8 tuần điều trị, nồng độ homocystein trung bình ở nhóm chứng có tăng homocystein và nhóm bệnh được điều trị tăng homocystein giảm xuống có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), nồng độ homocystein trung bình ở nhóm bệnh không được điều trị tăng homocystein không giảm có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở nhóm chứng có tăng homocystein máu và nhóm bệnh được điều trị tăng homocystein giảm xuống chỉ còn tương ứng là 12,3% và 17,0%, trong khi ở nhóm bệnh không được điều trị tăng homocystein vẫn còn tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu khá cao (79,2%), sự khác biệt này rất có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

Hiệu số nồng độ homocystein máu trước và sau điều trị chung cho cả 3 nhóm có tăng homocystein máu là  $4,42 \pm 3,50$   $\mu\text{mol/L}$ . Nhưng chỉ có nhóm chứng có tăng homocystein máu và nhóm bệnh được điều trị tăng homocystein là có hiệu số dương cao, nghĩa là có giảm sau điều trị ( $p > 0,05$ ), còn nhóm bệnh không được điều trị tăng homocystein thì hiệu số dương rất ít, không giảm sau điều trị ( $p > 0,05$ ).

## HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN

1. Do nguồn kinh phí có hạn nên nghiên cứu này không tiến hành định lượng nồng độ vitamin B<sub>6</sub> trước và sau điều trị, không định lượng lại nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> sau điều trị, vì vậy không đánh giá được biến đổi nồng độ các vitamin trước và sau điều trị.

2. Cỡ mẫu của ba phân nhóm can thiệp điều trị tăng homocystein máu trong nghiên cứu này không đủ lớn để khảo sát các yếu tố có liên quan đến hiệu quả điều trị tăng homocystein.

3. Cần có thêm những nghiên cứu về nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị tăng homocystein với cỡ mẫu lớn hơn, khảo sát các yếu tố liên quan nhiều hơn, thời gian theo dõi điều trị dài hơn, ... để làm rõ thêm những hạn chế của luận án và củng cố thêm cho những kết luận rút ra từ nghiên cứu này.

## **KIẾN NGHỊ**

1. Xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein trong máu ở người cao tuổi nên được xem xét chỉ định trong thực hành lâm sàng nhằm tầm soát một yếu tố nguy cơ tăng huyết áp, đồng thời cũng là một yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm, bởi vì tỉ lệ tăng nồng độ homocystein ở người cao tuổi là khá cao, đặc biệt là người cao tuổi tăng huyết áp.

2. Nên xem xét tiến hành điều trị tăng homocystein máu bằng phối hợp ba loại thuốc: acid folic, vitamin B<sub>12</sub> và vitamin B<sub>6</sub> cho những người cao tuổi có tăng huyết áp hoặc không tăng huyết áp có kèm theo tăng homocystein máu vì rất có hiệu quả cho cả hai nhóm đối tượng.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Minh Tâm, Lê Thị Bích Thuận (2017), “Kết quả bước đầu nghiên cứu nồng độ homocystein và vitamin B<sub>12</sub> huyết thanh ở người cao tuổi tăng huyết áp”, Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học y dược Huế, tập 7 (05), 10-2017.
2. Nguyễn Minh Tâm, Lê Thị Bích Thuận (2019), “Nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết thanh ở người cao tuổi tăng huyết áp”, Tạp chí Y học Thực hành, số 3 (1091), 2019, trang 32-37.
3. Nguyễn Minh Tâm, Lê Thị Bích Thuận (2019), “Nồng độ homocystein huyết thanh và hiệu quả điều trị tăng homocystein huyết thanh ở người cao tuổi tăng huyết áp”, Tạp chí Y học Thực hành, số 3 (1091), 2019, trang 59-63.

**HUE UNIVERSITY  
HUE COLLEGE OF MEDICINE AND  
PHARMACY**

**NGUYEN MINH TAM**

**STUDY ON  
LEVELS OF HOMOCYSTEINE  
AND EFFICACY OF TREATMENT  
FOR HYPERHOMOCYSTEINEMIA  
IN ELDERLY PATIENTS WITH  
HYPERTENSION**

**MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION**

**NĂM 2020**



## INTRODUCTION

### 1. Background

The proportion of elderly people has been increasing worldwide in general, and in Vietnam in particular. The aging process increases the risk of disease and disability, in which, hypertension is the most common disease. Elderly patients with hypertension have many risk factors of cardiovascular disease, besides the traditional risk factors such as smoking, obesity, physical inactivity, metabolism disorders of lipid and glucose; there were also new risk factors such as C-reactive protein, homocysteine, fibrinogen, and lipoprotein (a).

Many studies have showed that elevated homocysteine level was associated with cardiovascular diseases such as myocardial infarction, stroke, hypertension, coronary artery disease and atherosclerosis. Hyperhomocysteinemia also increased the harmful effects of other cardiovascular risk factors such as hypertension, smoking, metabolism disorders of lipid and lipoprotein,... causing metabolic disorders, damage endothelial cells, vascular dysfunction and causing hypertension. To lower levels of homocysteine, many authors have demonstrated that simple and inexpensive drugs can be used, such as folic acid (folate), pyridoxine hydrochloride (vitamin B<sub>6</sub>) and cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>).

It is necessary to study the levels of homocysteine in hypertensive elderly in order to investigate the correlation between homocysteine levels and some anthropogenic, clinical, biochemical characteristics... and evaluate the efficacy of treatment for hyperhomocysteinemia by combination of drugs: folic acid, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub> in elderly patients with hypertension. Therefore, we carried out the research entitled “Study on levels of homocysteine and efficacy of treatment for hyperhomocysteinemia in elderly patients with hypertension”.

### 2. Study objectives

2.1. To identify the homocysteine concentration, folic acid concentration and vitamin B<sub>12</sub> concentration in the blood.

2.2. To identify the correlation between levels of homocysteine and some anthropogenic, clinical and biochemical characteristics of blood.

2.3. To evaluate the efficacy of treatment for hyperhomocysteine by combining three drugs: folic acid, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub>.

### **3. Scientific contributions and practical implications**

3.1. Elderly people have many risk factors of cardiovascular disease, and are also at risk for deficiency of vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folic acid; and hypercholesterolemia.

3.2. Many studies worldwide have demonstrated a correlation between homocysteine levels and hypertension. Our research would add to the existing evidence of this correlation, and evaluated the efficacy of treatment for hyperhomocysteinemia in hypertensive elderly.

3.3. Homocysteine test is a immunofluorescence assay that is highly accurate, easy to perform, produces rapid results, helps to determine the levels of homocysteine in each patient.

3.4. When elevated homocysteine levels were identified, immediate treatment can be made with inexpensive, easy-to-buy drugs that can reduce homocysteine levels.

### **4. Contributions of the dissertation**

Research entitled “Study on levels of homocysteine and efficacy of treatment for hyperhomocysteinemia in elderly patients with hypertension” is the first study conducted in Vietnam to determine a new cardiovascular risk factor and evaluate the efficacy of treatment for hyperhomocysteinemia in elderly patients with hypertension.

The dissertation consists of 121 pages including: introduction (3 pages), literature review (36 pages), Subjects and study methodology (20 pages), results (30 pages), discussion (29 pages), conclusion (2 pages) and recommendation and limitation of the study (1 page). There were 50 tables, 11 pictures, 13 charts, 7 diagrams, 144 references (34 in Vietnamese and 110 in English).



## Chapter 1 LITERATURE REVIEW

### 1.1. HYPERTENSION IN ELDERLY PEOPLE

#### 1.1.1. Pathogenesis

In the elderly, endothelial dysfunction, vascular reconstruction and fibrosis reduce arterial elasticity, resulting in increased vascular velocity, leading to increased second peak systolic blood pressure and increased systolic blood pressure.

#### 1.1.1. Diagnosis

Most recommendations are consistent with the definition of hypertension, that is when systolic blood pressure (SBP) and / or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 140/90$  mmHg, this definition applies to adults and the elderly. .

#### 1.1.3. Treatment

Elderly people often need at least 2 types of antihypertensive drugs to achieve target blood pressure (BP)  $< 140/90$  mmHg and it is also difficult to achieve, moreover, older people often suffer from a variety of diseases, thus it is important to combine appropriate drugs for achieving target BP and treating other medical conditions.

### 1.2. ELEVATED HOMOCYSTEINE LEVEL LINK TO HYPERTENSION

Elevated levels of homocysteine can lead to hypertension through a mechanism that related to  $H_2S$ , which is considered as a key vasomotor molecule, when homocysteine level is elevated, it will lead to:

- Homocystein metabolizes by the pathway of sulfur, inhibiting CSE enzyme activity, thereby reducing reduce endogenous production of  $H_2S$  in the body.

- Homocystein competing with cysteine to bind to CSE, therefore reduces  $H_2S$  production.

- Protein homocysteinylation reactions in the presence of thiolactone and homocysteinylation led to protein damage, which impair CSE activity, resulting in reducing  $H_2S$  production.

- Homocysteine activates metalloproteinases and induces collagen synthesis and causes imbalances of elastin/collagen ratio which compromise vascular elastance.

- Homocysteine inhibits cell growth led to reduce cell density and DNA synthesis of vascular endothelial cells, reducing the bioavailability of endothelial-derived NO.

- Homocysteine also induces eNOS and iNOS to produce NO, Reaction of NO and tyrosine forms peroxynitrite and causes nitrosylation of protein tyrosine residues, resulting in hypertension.

- The collagen during hyperhomocysteinemia can oxidatively modify and deposit in the ECM. The imbalance between elastin and collagen destroys proper elasticity of the vessel and excessive collagen deposition causes vascular stiffness and fibrosis.

- During hyperhomocysteinemia reduced-H<sub>2</sub>S will promote ACE activity that may lead to upregulation of angiotensin II and subsequently hypertension.

### **1.3. RESEARCH ON TREATMENT FOR HYPERHOMOCYSTEINEMIA**

#### **1.3.1. Reseach from foreigner countries**

Chambers J.C. et al (2000) studied on patients with coronary artery disease and found that after 8 weeks of taking 5mg of folic acid and 1 mg of vitamin B<sub>12</sub> per day, the average concentration of homocysteine was reduced from 13.0 μmol/l to 9.3μmol/l.

Marcucci R et al. followed 56 patients with kidney transplants using 5mg of folic acid, 50 mg of vitamin B<sub>6</sub> and 400μg of vitamin B<sub>12</sub> every day for 6 months and found that average homocysteine level had decreased from 20.8 μmol/l to 9.3μmol/l, while the control group did not change.

Assanelli D. et al (2004) studied the effect of folic acid and vitamin E supplementation on homocysteine level, endothelial function and antioxidant capacity in young people with heart attack. The results showed that folic acid supplementation reduced significantly plasma homocysteine level in both groups by 41% compared to the initial value (p<0.001).

Xin Y.I. et al. (2014) conducted a meta-analysis of randomized clinical trials to determine the effect of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine level in patients with coronary artery disease. Of 377 patients, 191 patients received folic acid and 186 patients received placebo, the authors found that daily supplementation of 5mg of folic acid over 4 weeks

significantly improved arterial endothelial function. and lower plasma homocysteine level.

### **1.3.2. Research in Vietnam**

Huynh Van Nhuan (2009) studied 89 patients with end-stage chronic renal failure with hemodialysis and 40 people in the control group. Findings showed that patients with chronic renal failure with hemodialysis had a proportion of hyperhomocysteinemia of 89.89%, the average homocysteine level in the group with chronic renal failure was higher than the control group, in the hypertensive group higher than the non-hypertensive group, in the group with heart failure higher than the group without heart failure. These differences were statistically significant ( $p < 0.05$ ). They also found that hemodialysis combined with folic acid treatment 5 mg/day, vitamin B<sub>6</sub> 100 mg/day and intramuscular vitamin B<sub>12</sub> 1000 $\mu$ g after each dialysis reduced homocysteine level significantly compared to before treatment, while dialysis alone did not.

Ngo Thi Hieu (2014) studied on 97 hypertensive patients hospitalized at the Cardiology Department of Thai Nguyen Hospital with an average age of  $64.5 \pm 10.8$  years old, the lowest age was 43 years old and highest one was 97 years old. They found that the average homocysteine level was  $19.30 \pm 13.92 \mu\text{mol/L}$ , this level in men were higher than in women and increased with age. Homocysteine level also increased with increasing blood pressure levels ( $p < 0.05$ ). The proportion of hyperhomocysteinemia ( $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ ) was 77.3%. The author also found a strong positive correlation between SBP ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ ), DBP ( $r = 0.6$ ,  $p < 0.01$ ) and average blood pressure ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.01$ ) with plasma homocysteine level.

Nguyen Van Tuan (2015) studied among 120 patients with stroke due to cerebral infarction and 136 people in the control group They showed that the average homocysteine concentration in the case group was  $18.09 \pm 12.13 \mu\text{mol/L}$ , higher than the control group which was  $12.88 \pm 4.78 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.001$ ); homocysteine level in men ( $19.17 \pm 11.86 \mu\text{mol/L}$ ) were higher than in women ( $16.53 \pm 12.47 \mu\text{mol/L}$ ) but there was no statistical significant difference ( $p > 0.05$ ).

## **Chapter 2**

### **STUDY SUBJECTS AND METHODOLOGY**

#### **2.1. STUDY SUBJECTS**

Subjects of this study were men and women aged 60 or above, divided into two groups: the group with hypertension and the group without hypertension.

##### **2.1.1. Inclusion criteria**

- Hypertensive group (diseases group): including men and women aged 60 or above with SBP $\geq$ 140mmHg and/ or DBP $\geq$ 90 mmHg; or have been diagnosed and under treatment with hypertension.

- Non-hypertensive group (control group): including those who are healthy men and women aged 60 or above or have other medical conditions without a history of hypertension, with SBP $<$ 140mmHg and DBP $<$ 90 mmHg.

##### **2.1.2. Exclusion criteria**

We excluded those with diabetes mellitus; obesity; lipid metabolism disorders; coronary artery disease, cerebrovascular accident within two months; kidney failure; Goute; lupus; psoriasis; hypothyroidism; cancer; organ transplant; using drugs that increase the level of homocysteine such as methotrexate, cyclosporine, phenytoin, carbamazepine, theophylline, cholestyramine, colespitol, nicotinic acid, thiazide diuretics; using vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folic acid.

#### **2.2. METHODOLOGY**

- Case study and correlation study.
- Sample size was calculated with at least 97 people in the disease group and 97 people in the control group.
- All subjects were given physical examination, electrocardiogram and blood test for creatinine, fasting blood sugar, total cholesterol, triglyceride, LDL-C and HDL-C, uric acid, homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub>.
- After obtaining the test results, we divided the disease and control groups into 5 subgroups to monitor the treatment as follows:

**The case group was divided into 3 subgroups:**

+ Group 1: Subjects with no elevated homocystein, received counseling about the treatment of hypertension, with no treatment for hyperhomocysteinemia and no follow-up.

+ Group 2: subjects with elevated homocysteine, only treated for hypertension, not for hyperhomocysteinemia, continued to be monitored and re-quantified the second time of blood test for homocysteine level after 8 weeks.

+ Group 3: Subjects with elevated homocysteine, received treatment for hypertension and hyperhomocysteinemia with vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid, continued to be monitored and re-quantified the second time of blood test for levels of homocysteine after 8 weeks.

**The control group was divided into two subgroups:**

+Group 4: subjects without elevated homocysteine, were not followed up.

+Group 5: subjects with elevated homocysteine, treated for hyperhomocysteinemia with vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid, continue to be monitored and re-evaluated the second time of blood test for homocysteine level after 8 weeks.

- Treatment for hyperhomocysteinemia:

+ Acid folic: brand name Folacid, 5mg. Dosage: 1 tablet/day, 8 weeks duration.

+ Pirydoxin hydrochloride: brand name Vitamin B<sub>6</sub>, 50mg. Dosage: 2 tablets/ day, 8 weeks duration.

+ Mecobalamin: brand name Hasancob, 500µg. Dosage: 1 tablet/ day, 8 weeks duration.

- Subjects who completed 8 weeks of treatment would have a second blood test for homocysteine concentration.

**2.2.4. Data analysis:**

Data were entered using Microsoft Excel 2010 , then transferred to the format of SPSS statistical software version 20.0 for further processing and analysis.

**2.2.5. Ethics**

This research was approved by the Ethical Review Board of Hue University of Medicine and Pharmacy and Tien Giang Central General Hospital. Study participants voluntarily agreed to join the research.

### Chapter 3 RESULTS

#### 3.1. LEVELS OF HOMOCYSTEIN, VITAMIN B<sub>12</sub>, ACID FOLIC

##### 3.1.1. Homocysteine level

*Table 3.1. Homocysteine level*

Index	Case group ( $\bar{X} \pm SD$ )	Control group ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Homocysteine level ( $\mu\text{mol/L}$ )	18.61 $\pm$ 4.45	14.87 $\pm$ 3.16	<b>p&lt;0.001*</b>

*\*Mann-Whitney U Test*

**Comment:** The average homocysteine level in cases group was 18.61 $\pm$ 4.45 $\mu\text{mol/L}$ , higher than the control group which was 14.87 $\pm$ 3.16 $\mu\text{mol/L}$  (p<0.001).

*Table 3.2. Proportion of hyperhomocysteinemia*

Hyperhomocysteinemia (HHcy)	Case group n=120 (%)	Control group n=141 (%)	p	OR (95% CI)
Yes (>15 $\mu\text{mol/L}$ )	95 (79.2%)	57 (40.4%)	<b>p&lt;0.001</b>	5.60 (3.22 – 9.75)
No ( $\leq$ 15 $\mu\text{mol/L}$ )	25 (20.8%)	84 (59.6%)		

**Comment:** The proportion of hyperhomocysteinemia in the case group was 79.2%, approximately 2 times higher than that of the control group which was 40.4%, with p<0.001; OR=5.6 (95%CI; 3.22-9.75)

### 3.1.2. Folic acid levels

*Table 3.3. Folic acid levels*

Index	Case group ( $\bar{X} \pm SD$ )	Control group ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
<b>Folic acid (ng/mL)</b>	8.28 ± 6.46	8.29 ± 4.48	p>0.05*
<b>Folic acid levels</b>	<b>n=120 (%)</b>	<b>n=141 (%)</b>	p<0.05
<3ng/mL	27 (22.5%)	16 (11.3%)	
3 - 20ng/mL	83 (69.2%)	120 (85.1%)	
> 20ng/mL	10 (8.3%)	5 (3.5%)	

\* *Mann-Whitney U Test*

**Comment:** The average folic acid levels in the case group were 8.28±6.46ng/mL, similar to the control group which was 8.29±4.48ng/mL (p>0.05). The proportion of different groups of folic acid levels between the two groups was statistically significant (p<0.05).

### 3.1.3. Vitamin B<sub>12</sub> levels

*Table 3.4. Vitamin B<sub>12</sub> levels*

Variables	Case group ( $\bar{X} \pm SD$ )	Control group ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL)	527.6 ± 266.0	527.4 ± 263.1	p>0.05*
Vitamin B <sub>12</sub> levels	n=120 (%)	n=141 (%)	p>0.05
<200 pg/mL	4 (3.3%)	6 (4.3%)	
200-900 pg/mL	106 (88.3%)	127 (90.1%)	
>900 pg/mL	10 (8.3%)	8 (5.7%)	

\**Mann-Whitney U Test*

**Comment:** The average vitamin B<sub>12</sub> levels in the case group were 527.57±266.00pg/mL, not significantly different compared to that of the control group which was 527.38±263.05pg/mL with p>0.05. The proportion of different groups of vitamin B<sub>12</sub> levels between the case group and control group was not significantly different (p> 0.05).

## 3.2. FACTORS CORRELATED WITH HOMOCYSTEIN LEVELS AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

### 3.2.1. Factors correlated with homocysteine level

*Table 3.5. Correlation between homocysteine level and age and anthropometric indices (n=261)*

Variables	r	p
Age	0.134	<b>p&lt;0.05*</b>
Weight (kg)	0.202	<b>p&lt;0.001*</b>
Height (m)	0.235	<b>p&lt;0.001*</b>
BMI	0.106	p>0.05*
Waist circumference (cm)	0.154	<b>p&lt;0.05*</b>
Waist-Hip ratio	0.147	<b>p&lt;0.05*</b>

*\*Spearman correlation*

**Comments:** Homocysteine level were positively correlated with factors such as age, weight, height, waist circumference, waist-hip ratio ( $p<0.05$ ); There was no correlation between homocysteine level with BMI ( $p>0.05$ ).

*Table 3.6. Correlation between homocysteine level and heart rate, blood pressure and pulse pressure (n=261)*

Variables	r	p
Heart rate	0.095	p>0.05*
SBP (before treatment)	<b>0.415</b>	<b>p&lt;0.001*</b>
DBP (before treatment)	0.276	<b>p&lt;0.001*</b>
Pulse pressure	<b>0.320</b>	<b>p&lt;0.001*</b>

*\*Spearman correlation*

**Comment:** Homocysteine level was moderately correlated with SBP and pulse pressure, corresponding to  $r=0.415$  and  $r=0.32$  ( $p<0.001$ ), weakly correlated with DBP with  $r=0.276$  ( $p<0.001$ ). Homocysteine level were not correlated with heart rate ( $p>0.05$ ).



**Table 3.7. Correlation between homocysteine level and biological indices (n=261)**

<b>Variables</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Fasting plasma glucose	-0.031	p>0.05*
Uric acid	0.291	<b>p&lt;0.001*</b>
Total Cholesterol	-0.129	<b>p&lt;0.05*</b>
Triglycerid	-0.036	p>0.05*
LDL-C	-0.086	p>0.05*
HDL-C	-0.025	p>0.05*
Creatinine	<b>0.408</b>	<b>p&lt;0.001*</b>
GFR (according to MDRD)	-0.254	<b>p&lt;0,001*</b>

*\*Spearman correlation*

**Comments:** Homocysteine level was moderately correlated with creatinine concentration ( $r=0.408$ ,  $p<0.001$ ), weakly correlated with uric acid levels ( $r=0.291$ ,  $p<0.001$ ), negatively correlated with the total cholesterol ( $p<0.05$ ), GFR estimated by MDRD ( $p<0.001$ ), not correlated with FPG, triglyceric, LDL-C and HDL-C levels ( $p>0.05$ ).

**Table 3.8. Correlation between homocysteine level and folic acid and vitamin B<sub>12</sub> (n=261)**

<b>Variables</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Folic acid	-0.228	<b>p&lt;0.001*</b>
Vitamin B <sub>12</sub>	-0.233	<b>p&lt;0.001*</b>

*\*Spearman correlation*

**Comments:** Homocysteine level were negatively correlated with folic acid and vitamin B<sub>12</sub> levels, but this correlation was weak with r equaled to -0.228 and -0.223, respectively ( $p<0.001$ ).

**Table 3.9. Factors related to homocysteine level of study participants (multivariate linear regression model) (n=261)**

Variables	$\beta$	95%CI		p
DBP	0.080	-1.610	13.494	<b>p&lt;0.05</b>
Pulse pressure	0.086	0.029	0.130	<b>p&lt;0.05</b>
Total Cholesterol	-1.199	0.050	0.123	<b>p&lt;0.001</b>
Creatinine	8.951	-2.394	-0.004	<b>p&lt;0.05</b>
Vitamin B <sub>12</sub>	-0.003	5.745	12.156	<b>p&lt;0.001</b>

Multivariate linear regression models explained 29.5% of the changes in homocysteine level with  $r^2=0.295$ .

Multivariate linear regression equation has the form:

Homocysteine concentration =  $5.942 + 0.080 \times \text{Diastolic blood pressure} + 0.086 \times \text{Pulse pressure} - 1.199 \times \text{Total cholesterol} + 8.951 \times \text{Creatinine} - 0.003 \times \text{Vitamin B}_{12}$

### 3.2.2. Association between hyperhomocysteinemia and some factors

**Table 3.10. Association between hyperhomocysteinemia and sex, age group**

HHcy Variables		No		Yes		Total	p
		n	%	n	%		
Sex	Male	18	20.7	69	79.3	87	<b>p&lt;0.001</b>
	Female	91	52.3	83	47.7	174	
Age group	60 – 64	58	52.3	53	47.7	111	<b>p&lt;0.05</b>
	65 – 69	27	34.6	51	65.4	78	
	≥ 70	24	33.3	48	66.7	72	
Total		109	41.8	152	58.2	261	

**Comment:** The proportion of hyperhomocysteinemia in males was 79.3%, higher than that of females which was 47.7% ( $p<0.001$ ). The proportion of hyperhomocysteinemia increased gradually according to the corresponding age group: 60 - 64 years old (47.7%), 65 - 69 years old (65.4%), from 70 years or above (66.7%),  $p<0.05$ .

**Table 3.11. Association between hyperhomocysteinemia and heart rate, blood pressure**

HHcy Variables		No		Yes		Total	p
		n	%	n	%		
Heart rate (beats/ minute)	<70	21	44.7	26	55.3	47	p>0.05
	70-<80	48	49.5	49	50.5	97	
	80-<90	29	35.8	52	64.2	81	
	≥ 90	11	30.6	25	69.4	36	
Blood presssure	Optimal	36	70.6	15	29.4	51	p<0.001
	Normal	37	61.7	23	38.3	60	
	High normal	30	34.9	56	65.1	86	
	Hypertension	6	9.4	58	90.6	64	
Isolated systolic hypertension	Yes	4	12.9	27	87.1	31	p<0.001
	No	105	45.7	125	54.3	230	
Increased pulse pressure	Yes	36	27.5	95	72.5	131	p<0.001
	No	73	56.2	57	43.8	130	
Total		109	41.8	152	58.2	261	

**Comment:** There was no statistically significant difference in the proportion of hyperhomocysteinemia by groups of heart rate ( $p>0.05$ ). The proportion of elevated homocysteine level gradually increased with higher blood pressure, group with isolated systolic hypertension was higher than the group without isolated systolic hypertension, the group with increased pulse pressure was higher than the group with not increased pulse pressure. These differences were statistically significant ( $p<0.001$ ).

**Table 3.12. Association between hyperhomocysteinemia and levels of folic acid and vitamin B<sub>12</sub>**

HHcy Variables		No		Yes		Total	p
		n	%	n	%		
Folic acid (ng/mL)	<3	10	23.3	33	76.7	43	<b>p&lt;0.05</b>
	3 - 20	93	45.8	110	54.2	203	
	>20	6	40.0	9	60.0	15	
Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL)	<200	1	10.0	9	90.0	10	<b>p&lt;0.05</b>
	200-900	96	41.2	137	58.8	233	
	>900	12	66.7	6	33.3	18	
Total		109	41.8	152	58.2	261	

**Comment:** The proportion of hyperhomocysteinemia increased gradually with each decreased level of folic acid and with each level of vitamin B<sub>12</sub> (p<0.05).

### 3.4. EFFICACY OF TREATMENT FOR HYPERHOMOCYSTEINEMIA

**Table 3.13. Comparison of homocysteine level before and after treatment among 3 subgroups of hyperhomocysteinemia**

Homocystein level (μmol/L)	Control group With HHcy (Subgroup 5 ) (n=57)	Case group	
		Treatment for hypertension only (Subgroup 2) (n=48)	Combined treatment for hypertension (Subgroup 3) (n=47)
Before treatment	17.76 ± 2.69	20.20 ± 3.93	19.97 ± 3.65
After 8 weeks of treatment	12.73 ± 2.50	19.90 ± 4.98	13.08 ± 2.17
p	<b>p&lt;0.001*</b>	p=0.076*	<b>p&lt;0.001*</b>

\*Wilcoxon signed rank test

**Comment:** The homocysteine concentration after treatment in subgroup 5 and subgroup 3 significantly decreased (p<0.001). However, the homocysteine level of group 2 did not decrease (p>0.05).

**Table 3.14. Differences of homocysteine level before and after treatment**

Subgroup	Difference of homocysteine level before and after treatment ( $\mu\text{mol/L}$ )	p
Subgroup 5	5.03 $\pm$ 2.43	p <sub>5-2</sub> < 0.001*
Subgroup 2	0.3 $\pm$ 4.37	
Subgroup 3	6.89 $\pm$ 2.93	p <sub>5-3</sub> < 0.001*
Total	4.42 $\pm$ 3.50	p <sub>2-3</sub> < 0.001*

\*Mann-Whitney U Test

**Comment:** The difference in homocysteine concentration before and after treatment in subgroup 5 and group 3 had positive difference (decreased after treatment) with p < 0.001, but the difference in homocysteine concentration of subgroup 2 was not positive and no statistical significance (p > 0.05). When comparing the difference in pairs, these differences were statistically significant with p < 0.001.

**Table 3.15. Comparison the proportion of hyperhomocysteinemia after treatment among three subgroups with hyperhomocysteinemia**

HHcy after treatment	Control group (Have treatment for HHcy)		Case group				p
			Treatment for hypertension only		Treatment for HHcy		
	n	%	n	%	n	%	
No	50	87.7	10	20.8	39	83.0	<b>&lt;0.001</b>
Yes	7	<b>12.3</b>	38	<b>79.2</b>	8	<b>17.0</b>	
Total	57	100.0	48	100.0	47	100.0	

**Comment:** After 8 weeks of treatment, the proportion of increased homocysteine level in the control and case groups with treatment for hyperhomocysteinemia decreased to 12.3% and 17.0%, respectively, while in the case group with no treatment for hyperhomocysteinemia, this proportion was still high (79.2%), this difference is statistically significant (p < 0.001).

## Chapter 4 DISCUSSION

### 4.1. LEVELS OF HOMOCYSTEIN, VITAMIN B<sub>12</sub>, ACID FOLIC

#### 4.1.1. Homocystein levels

According to Table 3.1, the average homocysteine concentration in the case group was  $18.61 \pm 4.45 \mu\text{mol/L}$ , higher than the control group which was  $14.87 \pm 3.16 \mu\text{mol/L}$ , this difference was statistical significance with  $p < 0.001$ .

We chose a threshold to identify the case with hyperhomocysteinemia when homocysteine level were  $>15 \mu\text{mol/L}$ . Table 3.2 showed that the proportion of hyperhomocysteinemia in the case group was 79.2%, nearly two times higher than the control group (40.4%), this difference was statistically significant with  $p < 0.001$ .

From the results in the table above, we also determined the  $\text{OR} = 5.6$  (95% CI; 3.22–9.75). Thus, it can be concluded that people with high levels of homocysteine were 5.6 times more likely to have hypertension than people with normal levels of homocysteine.

Findings from the study of Ngo Thi Hieu (2014) among 97 hypertensive patients in Thai Nguyen Hospital showed that the average homocysteine level of hypertensive patients was  $19.30 \pm 13.92 \mu\text{mol/L}$ , the proportion of patients with hyperhomocysteinemia ( $>15 \mu\text{mol/L}$ ) was 77.3%, which was equivalent to our findings.

#### 4.1.2. Folic acid levels

Table 3.3 showed that the average folic acid concentration of the case group was  $8.28 \pm 6.46 \text{ng/mL}$ , with no significant difference compared to the control group ( $8.29 \pm 4.48 \text{ng/mL}$ ) ( $p > 0.05$ ). However, when grouping by folic acid level, the proportions of subgroups between the case group and control group were statistically significant ( $p < 0.05$ ). In particular, it is worth noting that low folic acid levels ( $<3 \text{ng/mL}$ ) account for a high proportion of 22.5% in the case group, while in the control group, it was 11.3%. This might also affect the difference in homocysteine level between the case group and the control group.

According to Nguyen Van Tuan (2017), the average folic acid concentration in the blood in stroke patients was  $8.74 \pm 4.95 \text{ng/mL}$ , much lower than the control group ( $13.02 \pm 6.18 \text{ng/mL}$ ),  $p < 0.001$ .

### 4.1.3. Vitamin B<sub>12</sub> levels

Table 3.4 showed that the average vitamin B<sub>12</sub> concentration of the case group was  $527.57 \pm 266.0$  pg/mL, which was not significantly different compared to the control group ( $527.38 \pm 263.05$  pg/mL) ( $p > 0.05$ ). In addition, the proportion of different levels of vitamin B<sub>12</sub> in blood between the case group and control group did not differ significantly ( $p > 0.05$ ). The proportion of those with normal level of vitamin B<sub>12</sub> (200-900 pg/mL) in case group and control group were 88.3% and 90.1%, respectively. The proportion of patients with low level of vitamin B<sub>12</sub> ( $< 200$  pg/mL) were equally low in the case group and control group, which were 3.3% and 4.3%, respectively.

According to the study of Nguyen Van Tuan et al. (2017), vitamin B<sub>12</sub> concentration was not significant different between case group ( $542.72 \pm 357.75$  pg/mL) and control group ( $587.98 \pm 297.39$  pg/mL) ( $p > 0.05$ ). The proportion of decreased vitamin B<sub>12</sub> concentration ( $< 200$  pg/mL) in case group was 5.1% and in control group was 0.0%, the proportion of normal level of vitamin B<sub>12</sub> in the case group was 66.9%, lower than in the control group which was 83.8% ( $p < 0.01$ ). These findings were similar to our research.

## 4.2. FACTORS CORRELATED WITH HOMOCYSTEIN LEVELS AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

### 4.2.1. Correlation between homocysteine level and other factors

Table 3.5 showed that factors such as age, weight, height, waist circumference, waist-hip ratio were positively correlated with homocysteine level with  $p < 0.05$ . The correlation coefficient  $r$  of the corresponding factors was:  $r$  (age) = 0.134,  $r$  (weight) = 0.202,  $r$  (height) = 0.235,  $r$  (waist circumference) = 0,154,  $r$  (waist-hip ratio) = 0.147; particularly, BMI has no correlation with homocysteine level ( $p > 0.05$ ).

When investigating the correlation between homocysteine level and clinical indicators (Table 3.6), we found that the average homocysteine concentration in blood was positively correlated with SBP, DBP and pulse pressure ( $p < 0.0001$ ). Accordingly, homocysteine level were moderately correlated with SBP with  $r = 0.415$  and pulse pressure with  $r = 0.32$ ; positive weak correlation

with DBP with  $r = 0.276$ . Homocysteine level were not correlated with heart rate ( $p > 0.05$ ).

According to the results in Table 3.7, homocysteine level were positively moderately correlated with creatinine levels ( $r = 0.408$ ,  $p < 0.001$ ), positively weak correlated with uric acid levels ( $r = 0.291$ ,  $p < 0.001$ ), negatively weak correlated with total cholesterol concentration ( $r = -0.129$ ,  $p < 0.05$ ) and glomerular filtration rate estimated by MDRD ( $r = -0.254$ ,  $p < 0.001$ ). Homocysteine level were not correlated with glucose, triglycerid, LDL-C and HDL-C concentrations ( $p > 0.05$ ).

Table 3.8 also showed a negative correlation between homocysteine level and folic acid and vitamin B<sub>12</sub> levels, but this correlation was weak with  $r$  were  $-0,228$  and  $-0,223$ , respectively, ( $p < 0.001$ ).

Multivariate linear regression models explained 29.5% of homocystein changes with  $r^2 = 0.295$ .

Multivariate linear regression equation has the form:

$$\text{Homocysteine concentration} = 5.942 + 0.080 * \text{DBP} + 0.086 * \text{Pulse pressure} - 1.199 * \text{Total cholesterol} + 8.951 * \text{Creatinine} - 0.003 * \text{Vitamin B}_{12}.$$

#### **4.2.2. Association between hyperhomocysteinemia and some factors**

Table 3.10 showed that the proportion of hyperhomocysteinemia in both case group and control group was 58.2%. The proportion of hyperhomocysteinemia in men was 79.3%, much higher than that of female (47.7%) ( $p < 0.001$ ). The proportion of hyperhomocysteinemia also increased with each age group: 60 - 64 years old (47.7%), 65 - 69 years old (65.4%), and 70 years old or above (66.7%), respectively ( $p < 0.05$ ).

According to the results in Table 3.11, the proportion of hyperhomocysteinemia in normal blood pressure group (38.3%), high normal level (65.1%) and hypertension (90.6%) were much higher than that of the optimal blood pressure group (29.4%) with  $p < 0.001$ ; in the group with isolated systolic hypertension (87.1%) was significantly higher than in the group without isolated systolic hypertension (54.3%) with  $p < 0.001$ ; in the group with increased pulse pressure (72.5%) was also significantly higher than in the group without increased pulse pressure (43.8%) ( $p < 0.001$ ).



Investigation of the correlation between hyperhomocysteinemia and subgroups of different levels of folic acid and vitamin B<sub>12</sub>, table 3.12 showed that the proportion of hyperhomocysteinemia also gradually increased with each level of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> was lower, in particular, for folic acid: the proportion of low (<3ng/mL), average (3-20ng/mL), and high level group (>20ng/mL) were 76.7%, 54.2% and 60.0%, respectively; for vitamin B<sub>12</sub>, the proportion of low (<200pg/mL), average (200-900pg/mL), and high level group (>900pg/mL) were 90.0%, 58.8% and 33.3 %, respectively. These differences were statistically significant ( $p<0.05$ ).

Ngo Thi Hieu (2014) found a strong positive correlation between plasma homocysteine level and blood pressure indicators: SBP ( $r = 0.74$ ,  $p<0.01$ ), DBP ( $r = 0.6$ ,  $p<0.01$ ) and mean BP ( $r=0.82$ ,  $p<0.01$ ). Plasma homocysteine level were also positively correlated with urea levels ( $r = 0.58$ ,  $p <0.05$ ), creatinine ( $r = 0.78$ ,  $p<0.01$ ), cholesterol ( $r = 0.71$ ,  $p<0.01$ ), triglyceride ( $r = 0.15$ ,  $p>0.05$ ), LDL-C ( $r = 0.5$ ,  $p<0.05$ ) and blood glucose ( $r = 0.74$ ,  $p<0.01$ ). Plasma homocysteine concentration was negatively correlated with HDL-C concentration ( $r = 0.38$ ,  $p<0.05$ ). Among 97 patients in Ngo Thi Hieu's study, there were 32 patients with dyslipidemia, 65 patients had lipid indexes within normal limits, in hypertensive patients with dyslipidemia, plasma homocysteine level were higher than those without disorder This difference was statistically significant ( $p<0.01$ ). Patients with high blood sugar levels also had significantly higher plasma homocysteine level than those with normal level ( $p<0.01$ ).

In the study of Ahmad Mirdamadi et al. (2010), the author found a correlation between homocysteine level and arterial blood pressure in hypertensive patients.

Kim S.T. et al. studied 179 elderly hypertensive patients regarding the association between plasma homocysteine level and isolated systolic hypertension. Findings showed that homocysteine level was one of the main causes of isolated systolic hypertension in some elderly people.

Van Guelpen B. et al. (2005) conducted a cohort study on stroke patients in Switzerland regarding the levels of folic acid, vitamin B<sub>12</sub>. The author found that folic acid concentration had a

moderate inverse correlation with homocysteine level ( $r=-0.42$ ,  $p<0.001$ ); vitamin B<sub>12</sub> concentration had a weak inverse correlation with homocysteine concentration ( $r=-0.217$ ,  $p<0.001$ ).

Khan U. et al. (2008) reported that homocysteine level had a weak inverse correlation with vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0.311$ ,  $p<0.001$ ) and with folic acid ( $r = -0.158$ ,  $p<0.001$ ). Lim H.S. et al. (2002) studied 195 adults, aged 23-72, of which 99 men and 96 women, found a weak correlation between homocysteine level and folic acid levels ( $r = -0.3372$ ,  $p<0.001$ ); negative correlation between homocysteine and vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0.225$ ,  $p<0.01$ ).

Fakhrzadeh H. et al (2006) studied the concentration of homocysteine, folic acid and plasma B<sub>12</sub> in healthy adults in Iran, which was part of a cardiovascular risk study in the Iranian community. The total number of participants was 1,214, 35.3% were male and 64.7% were female, aged 25 - 64 years. The author found a weak inverse correlation between the concentration of homocysteine and folic acid ( $r = -0.27$ ,  $p<0.001$ ) and with vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0.19$ ,  $p<0.001$ ).

Henry O.R. et al. (2012) studied the correlation between homocysteine level with vitamin B<sub>12</sub> and folic acid in Jackson cardiovascular study, involving 5,129 African Americans, aged 21-94, the average age was  $55\pm 13$  years, the proportion of male was 37% and of female was 63%. They found that every increased 10 years of age, homocysteine concentration increased  $0.8\mu\text{mol/L}$  ( $p<0.001$ ); for every 10 units increase of folate, homocysteine concentration decreased by  $2.2\mu\text{mol/L}$  ( $p<0.001$ ) and every 100 units of vitamin B<sub>12</sub> concentration increased, homocystein level would reduce by  $0.2\mu\text{mol/L}$  ( $p<0.001$ ).

In summary, homocysteine level was positively correlated with age, weight, height, waist circumference, waist-hip ratio, SBP, DBP, pulse pressure, creatinine concentration, and uric acid level ( $p<0.05$ ); inversely correlated with total cholesterol, glomerular filtration rate estimated by MDRD, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> concentration ( $p<0.05$ ); there was no correlation with BMI, heart rate, levels of glucose, triglycerid, LDL-C and HDL-C ( $p>0.05$ ).

### 4.3. EFFICACY OF TREATMENT FOR HYPERHOMOCYSTEINEMIA

The average homocysteine concentration in the blood after treatment in subgroup 5 and subgroup 3 decreased significantly from  $17.76 \pm 2.69 \mu\text{mol/L}$  to  $12.73 \pm 2.50 \mu\text{mol/L}$ ; from  $19,97 \pm 3.65 \mu\text{mol/L}$  to  $13.08 \pm 2.17 \mu\text{mol/L}$ , respectively ( $p < 0.001$ ). In group 2, the homocysteine level before ( $20.20 \pm 3.93 \mu\text{mol/L}$ ) and after ( $19.90 \pm 4.98 \mu\text{mol/L}$ ) were not significantly different ( $p > 0,05$ ).

We found that the difference in average levels of homocysteine before and after treatment for all 3 subgroups was  $4.42 \pm 3.50 \mu\text{mol/L}$ . Table 3.14 showed that only subgroups 5 and 3 had significant positive difference, which were  $5.03 \pm 2.43 \mu\text{mol/L}$  and  $6.89 \pm 2.93 \mu\text{mol/L}$ , respectively ( $p < 0.01$ ), while subgroup 2 only decreased  $0.3 \pm 0.17 \mu\text{mol/L}$  but it was not significant ( $p > 0.05$ ), comparing each pair showed that these differences are also statistical significant difference with  $p < 0.001$ .

According to Table 3.15, after 8 weeks of treatment, the proportion of hyperhomocysteinemia in subgroups 5 and 3 decreased to 12.3% and 17.0%, respectively, while sub-group 2 still had high proportion of hyperhomocysteinemia (79.2%), this difference was also statistically significant with  $p < 0.001$ .

Research by Chambers JC. et al (2000) among patients with coronary artery disease, after 8 weeks of taking 5mg of folic acid and 1mg of vitamin B<sub>12</sub> per day, the average concentration of homocysteine was reduced from  $13.0 \mu\text{mol/l}$  to  $9.3 \mu\text{mol/l}$ .

Marcucci R. et al. (2003) monitored 56 patients with kidney transplants using 5mg of folic acid, 50 mg of vitamin B<sub>6</sub> and 400 $\mu\text{g}$  of vitamin B<sub>12</sub> every day. After 6 months, they found that average homocysteine level decreased from  $20.8 \mu\text{mol/l}$  to  $9.3 \mu\text{mol/l}$ , while the control group was unchanged.

Yi et al. (2014) conducted a meta-analysis of randomized clinical trials to assess the effect of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine level in patients with coronary artery disease. Among 377 patients in this study, there were 191 patients receiving folic acid and 186 patients taking placebo. This study showed that daily supplementation of 5mg of folic acid over 4 weeks significantly improved arterial endothelial function and decreased plasma homocysteine level.

Baszczuk A. et al. (2017) conducted a study evaluating the effects of folic acid supplementation on homocysteine, total cholesterol (TC), HDL- and LDL-cholesterol, triglyceride (TG), and apoprotein AI ( apoAI) and apoprotein B (apoAI)) in 42 patients with essential hypertension. All patients were tested homocysteine, folic acid, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, apoAI and apoB, then received 15mg of folic acid daily for 45 days. After taking 15mg of folic acid in patients with essential hypertension, homocysteine level were reduced by 24.5% (from 10.68 $\mu$ mol/L to 8.06 $\mu$ mol/L), in parallel with an increase of 8.1% HDL-C (from 1.35mmol/L to 1.46mmol/L), as well as increasing apoprotein AI levels and reducing apoprotein B concentration. Findings reported an apparent correlation between lowering levels of homocysteine and increasing HDL-C levels, as well as between an increase in folic acid levels and an increase in apoAI levels in patients after taking folic acid. Reducing homocysteine level by taking folic acid supplementation could cause quantitative changes in lipid and lipoprotein parameters, which could lead to a reduction in risk associated with developing atherosclerosis.

## CONCLUSION

We studied 120 hypertensive patients, called case group (including 40 male, 80 female) and 141 subjects without hypertension, called control group (including 47 men, 94 women), the average age of the case group was  $67.16 \pm 6.44$  years and the control group was  $66.29 \pm 5.30$  years. Our study showed that:

### **1. Levels of homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub>:**

The concentration of homocysteine in the blood in the case group was  $18.61 \pm 4.45 \mu\text{mol/L}$ , higher than the control group which was  $14.87 \pm 3.16 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.001$ ). The proportion of hyperhomocysteinemia in the case group was 79.2%, nearly two times higher than the control group which was 40.4% ( $p < 0.001$ ).

The average folic acid level of the case group was  $8.28 \pm 6.46 \text{ng/mL}$ , not significantly different compared to that of control group which was  $8.29 \pm 4.48 \text{ng/mL}$  ( $p > 0.05$ ).

The average vitamin B<sub>12</sub> concentration of the case group was  $527.57 \pm 266.00 \text{pg/mL}$ , not significantly different compared to the control group which was  $527.38 \pm 263.05 \text{pg/mL}$  ( $p > 0.05$ ).

### **2. Factors correlated with homocystein levels and hyperhomocysteinemia**

Homocysteine level were moderate positive correlated with SBP ( $r = 0.415$ ;  $p < 0.001$ ), pulse pressure ( $r = 0.32$ ;  $p < 0.001$ ), creatinine ( $r = 0.408$ ;  $p < 0.001$ ); weak positive correlation with age ( $r = 0.134$ ;  $p < 0.05$ ), weight ( $r = 0.202$ ;  $p < 0.001$ ), height ( $r = 0.235$ ;  $p < 0.001$ ), waist circumference ( $r = 0.154$ ;  $p < 0.05$ ), waist-hip ratio ( $r = 0.147$ ;  $p < 0.05$ ), DBP ( $r = 0.276$ ;  $p < 0.001$ ) and uric acid levels ( $r = 0.291$ ;  $p < 0.001$ ).

Homocysteine level was moderate negative correlated with total cholesterol concentration ( $r = -0.129$ ;  $p < 0.05$ ), glomerular filtration rate estimated by MDRD ( $r = -0.254$ ;  $p < 0.001$ ), folic acid concentration ( $r = -0.228$ ;  $p < 0.001$ ) and vitamin B<sub>12</sub> concentration ( $r = -0.233$ ;  $p < 0.001$ ).

Homocysteine level was not correlated with BMI, heart rate, concentration of glucose, triglycerid, LDL-C and HDL-C ( $p > 0.05$ ).

### **3. Efficacy of treatment for hyperhomocysteinemia**

After 8 weeks of treatment, the average homocysteine level in the control group with hyperhomocysteinemia and the case group treated for hyperhomocysteinemia decreased significantly ( $p < 0.001$ ), the average homocysteine level in the case group with untreated for hyperhomocysteinemia was not significantly different ( $p > 0.05$ ).

The proportion of hyperhomocysteinemia in control group with hyperhomocysteinemia and treated case group decreased to 12.3% and 17.0%, respectively, while still high in untreated case group (79.2%). This difference was significant with  $p < 0.001$ .

The difference in homocysteine level before and after treatment for all three groups with hyperhomocysteinemia was  $4.42 \pm 3.50 \mu\text{mol/L}$ . But only the control group with hyperhomocysteinemia and case group with treatment for hyperhomocysteinemia had a high positive difference, meaning that it had decreased after treatment ( $p < 0.05$ ), and the group of case group with untreated for hyperhomocysteinemia was less positive difference, not decreased after treatment ( $p > 0.05$ ).

### **LIMITATION OF THE DISSERTATION**

1. Due to limited finance, this study neither quantify vitamin B<sub>6</sub> levels before and after treatment, nor re-quantify the levels of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> after treatment which lead to not be able to evaluate the change of vitamin levels before and after treatment.

2. In this study, the items of the three treated for hyperhomocysteinemia groups were not large enough to examine potential related factors of the efficacy of treatment for hyperhomocysteinemia.

3. Further studies on homocysteine level and the efficacy of treatment for hyperhomocysteine are needed, with a larger sample size, more relevant related factors, longer duration of follow-up treatment to clarify the limitations of this dissertation and also reinforce the conclusions drawn from this study.

## RECOMMENDATION

1. Homocysteine test in elderly people should be considered for clinical practice for screening for the risk of hypertension as well as cardiovascular disease, because the prevalence of hyperhomocysteinemia in the elderly is quite high, especially the elderly with hypertension.

2. Consideration should be given to the treatment of hyperhomocysteinemia with a combination of three drugs: folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin B<sub>6</sub> for elderly people with hypertension or no hypertension accompanied by hyperhomocysteinemia, as it is very effective for these both target groups.

## **LIST OF RELATED PUBLISHED SCIENTIFIC PAPERS**

1. Nguyen Minh Tam, Le Thi Bich Thuan (2017), "Premilinary findings of study on levels of homocysteine and vitamin B<sub>12</sub> in the serum of elderly people with hypertension", Journal of Medicine and Pharmacy - Hue College of Medicine and Pharmacy, volume 7 (05), 10-2017.
2. Nguyen Minh Tam, Le Thi Bich Thuan (2019), "Study of levels of homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in the serum of elderly people with hypertension", Journal of Practical Medicine, No. 3 (1091), 2019, pages 32-37.
3. Nguyen Minh Tam, Le Thi Bich Thuan (2019), "Serum homocysteine concentration and efficacy of treatment for hyperhomocysteinemia in elderly people with hypertension", Journal of Practical Medicine, No. 3 (1091), 2019, pages 59-63.