

Nồng độ vitamin B12 huyết thanh ở bệnh nhân bạch biến không phân đoạn

Serum vitamin B12 levels in patients with non-segmental vitiligo

Huỳnh Thị Công Nhận, Văn Thế Trung

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát sự khác biệt nồng độ vitamin B12 huyết thanh giữa bệnh nhân bạch biến không phân đoạn so với người khỏe mạnh và mối liên quan của nồng độ vitamin B12 huyết thanh với các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh trên bệnh nhân bạch biến không phân đoạn và người khỏe mạnh đến khám tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh. Chẩn đoán dựa vào khám lâm sàng và soi đèn Wood. Xét nghiệm định lượng nồng độ vitamin B12 huyết thanh bằng xét nghiệm miễn dịch hai bước sử dụng công nghệ vi hạt hóa phát quang. **Kết quả:** 46 bệnh nhân bạch biến không phân đoạn và 44 người khỏe mạnh được đưa vào nghiên cứu. Nồng độ vitamin B12 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (553,15 (382,2-783,6) pg/mL và 612,55 (525-792,3) pg/mL, $p<0,05$). Nhóm bạch biến tiến triển có nồng độ vitamin B12 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [441,60 (290,50-620,00) và 612,55 (525,00-792,30) pg/mL; $p<0,05$], không ghi nhận điều này ở nhóm ổn định so với nhóm chứng ($p>0,05$) và giữa nhóm tiến triển và nhóm ổn định ($p>0,05$). **Kết luận:** Nồng độ vitamin B12 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm người khỏe mạnh. Có sự giảm nồng độ vitamin B12 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn tiến triển so với nhóm chứng, không có sự giảm nồng độ vitamin B12 huyết thanh ở nhóm bệnh ổn định so với nhóm chứng cũng như giữa nhóm bệnh tiến triển và ổn định.

Từ khóa: Bạch biến không phân đoạn, vitamin B12 huyết thanh.

Summary

Objective: To investigate the difference of serum vitamin B12 levels between patients with non-segmental vitiligo compared with healthy people, and the relationships of serum vitamin B12 levels with clinical characteristics of these patients. **Subject and method:** A comparative cross-sectional descriptive study on patients with non-segmental vitiligo and healthy people at Ho Chi Minh city Hospital of Dermatology and Venereology. Diagnosis was based on clinical and Wood's lamp examination. Quantitative assay of serum vitamin B12 levels were measured by two-step immunoassay using chemiluminescent microparticle technology. **Result:** 46 patients with non-segmental vitiligo and 44 healthy people were included. The serum vitamin B12 concentration in the group of patients with non-segmental vitiligo was significantly lower than that of the control group ([553.15 (382.2-783.6) pg/mL vs. 612.55 (525-792.3) pg/mL, $p<0.05$]). The progressive vitiligo group had statistically significant lower serum levels of vitamin B12 than the control group [441.60 (290.50-620.00) and 612.55 (525.00-792.30) pg/mL, $p<0.05$], this was not observed in the stable group compared with the control group ($p>0.05$) and between the

Ngày nhận bài: 30/6/2023, ngày chấp nhận đăng: 26/10/2023

Người phản hồi: Văn Thế Trung, Email: vanthetruongdhyd@yahoo.com - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

progressive and stable group ($p>0.05$). *Conclusion:* Serum levels of vitamin B12 in the group of patients with non-segmental vitiligo were significantly lower than that in the healthy group. There was the reduction in serum vitamin B12 levels in the group of patients with progressive non-segmental vitiligo compared with the control group. There was no decrease in serum vitamin B12 levels in the stable group compared with the control group as well as between the progressive and stable group.

Keywords: Non-segmental vitiligo, serum vitamin B12.

1. Đặt vấn đề

Bạch biến có tỷ lệ khoảng 0,5-1% dân số trên toàn thế giới [3], là một bệnh lý có cơ chế bệnh sinh phức tạp, cốt lõi là quá trình phá hủy các tế bào sắc tố dẫn tới biểu hiện lâm sàng là các dát mất sắc tố ở da, có thể ở cả lông và tóc. Bệnh bạch biến nói chung và bạch biến không phân đoạn nói riêng hiện nay còn nhiều khó khăn trong điều trị. Nhiều giả thuyết được đưa ra, nổi bật là giả thuyết về stress oxy hóa tế bào, trong đó, các phản ứng oxy hóa làm sản sinh các gốc tự do gây kích hoạt sản xuất các protein không mong muốn làm khởi phát việc tiết các tín hiệu trung gian từ tế bào sắc tố, đây là các tín hiệu nguy hiểm ban đầu đánh thức hệ miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải tiêu diệt các tế bào sắc tố. Việc giảm vitamin B12 được cho rằng nằm trong chuỗi stress oxy hóa tế bào, góp phần dẫn tới bệnh bạch biến không phân đoạn.

Giảm nồng độ vitamin B12 ở nhóm người bệnh bạch biến không phân đoạn so với nhóm người khỏe mạnh đã được ghi nhận trên thế giới qua nhiều nghiên cứu [1], [4], [6], [9]. Tiêu biểu là nghiên cứu của tác giả Tsung-Yu Tsai, cho thấy so với nhóm chứng thì nhóm bệnh nhân bạch biến có nồng độ vitamin B12 thấp hơn có ý nghĩa thống kê (SMD - 0,430, độ tin cậy 95% từ -0,738 đến -0,121) [9]. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu ghi nhận về vấn đề này, do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: *Khảo sát về đặc điểm nồng độ vitamin B12 huyết thanh ở những bệnh nhân bạch biến không phân đoạn người Việt Nam.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

46 bệnh nhân bạch biến không phân đoạn đến khám tại bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 11/2020 đến tháng 8/2021 và 44 người

khỏe mạnh tương đồng với nhóm bệnh nhân bạch biến về tuổi và giới.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Nhóm bệnh: Bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh có thương tổn bạch biến không phân đoạn dựa vào đặc điểm lâm sàng và soi bằng đèn Wood.

Nhóm đối chứng: Những người Việt Nam khỏe mạnh, tương đồng các đặc điểm về tuổi, giới, type da với nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Người có sử dụng vitamin B12, vitamin B6 trong 1 tháng gần đây hoặc nội tiết tố liệu pháp. Người ăn chay trường, ăn kiêng, hút thuốc lá. Phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Người không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh.

Cỡ mẫu

Để tính cỡ mẫu cho hai nhóm, chúng tôi sử dụng công thức so sánh giá trị trung bình của tác giả Bernard Rosner (2016):

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / k)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

$$n_2 = \frac{(k\sigma_2^2 + \sigma_1^2)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Trong đó:

α : Xác suất sai lầm loại 1. Chọn $\alpha = 0,05$.

β : Xác suất sai lầm loại 2. Chọn $\beta = 0,1$.

σ_1 và σ_2 : Độ lệch chuẩn của hai nhóm, dựa vào nghiên cứu trước đây của tác giả Hyun-Ho Park và Mu-Hyoung Lee [5], giá trị của σ_1 và σ_2 lần lượt là 290 và 302pg/ml.

Δ : Là hiệu số của trung bình hai nhóm, dựa vào nghiên cứu trước đây của tác giả Hyun-Ho Park và Mu-Hyoung Lee [5], giá trị trung bình của nồng độ vitamin B12 huyết thanh 2 nhóm lần lượt là 668 và 875pg/ml, vậy $\Delta = 207$.

k là tỉ số cỡ mẫu n_2/n_1 . Chọn $k = 1$.

Từ công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm là 42.

Phương pháp tiến hành

Bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh được chẩn đoán bạch biến và thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu và người khỏe mạnh tương đồng được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, thu thập

thông tin vào bảng thu thập số liệu, chụp hình và thu thập 3ml máu. Mẫu máu nghiên cứu được bảo quản ở nhiệt độ phòng và được vận chuyển càng sớm càng tốt trong vòng 3 ngày đến Trung tâm Y khoa Medic để tiến hành xét nghiệm miễn dịch hai bước sử dụng công nghệ vi hạt hóa phát quang định lượng nồng độ vitamin B12.

3. Kết quả

Nghiên cứu được tiến hành từ 11/2020 đến 8/2021 trên 46 bệnh nhân bạch biến không phân đoạn và 44 người khỏe mạnh tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh.

3.1. Đặc điểm của nhóm đối tượng

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh và nhóm đối chứng

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh và nhóm đối chứng

Đặc điểm		Nhóm bệnh (n = 46)	Nhóm chứng (n = 44)	p
Tuổi	Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn	36,43 $\pm$ 17,77	36,82 $\pm$ 16,11	0,915 ^a
Nhóm tuổi	< 20 tuổi (%)	9 (19,57)	6 (13,64)	0,675 ^e
	20-39 tuổi (%)	17 (36,96)	20 (45,45)	
	40-59 tuổi (%)	12 (26,09)	13 (29,55)	
	$\geq$ 60 tuổi (%)	8 (17,39)	5 (11,36)	
Giới tính	Nam (%)	14 (30,43)	16 (36,36)	0,551 ^e
	Nữ (%)	32 (69,57)	28 (63,64)	

a: Kiểm định t hai mẫu độc lập, e: Kiểm định Chi bình phương

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân bạch biến là 36,43 $\pm$ 17,77 tuổi, của nhóm đối chứng là 36,82 $\pm$ 16,11. Ở nhóm bệnh nhân bạch biến, nhóm tuổi 20-39 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (36,96%) và $\geq$ 60 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất 17,39%. Tỷ lệ nữ/nam ở nhóm bệnh và nhóm đối chứng lần lượt là 2,29 và 1,75.

3.1.2. Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn

Bảng 2. Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân

	n (%)	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)
Diện tích thương tổn	-	1,05 (0,4-2)
0-5%	40 (86,96)	-
5-25%	6 (13,04)	-
25-50%	0	-
50-100%	0	-
Điểm VIDA		

	n (%)	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)
+4	28 (60,87)	-
+3	7 (15,22)	-
+2	4 (8,70)	-
+1	0	-
0	5 (10,87)	-
-1	2 (4,35)	-
Phân nhóm hoạt động		
Tiến triển	17 (36,96)	-
Ổn định	29 (63,04)	-
Thời gian bệnh	-	1,35 (0,5-5)
< 5 năm	33 (71,74)	-
5-10 năm	7 (15,22)	-
> 10 năm	6 (13,04)	-

Nhận xét: Bệnh nhân được chia thành hai nhóm Ổn định và tiến triển dựa vào sự xuất hiện sang thương mới hoặc lan rộng của các sang thương cũ trong vòng 1 tháng trước khi được đưa vào nghiên cứu. Diện tích thương tổn trung vị là 1,05%, diện tích thương tổn từ 0-5% chiếm 86,96%. Nhóm bệnh nhân bạch biến có điểm VIDA +4 chiếm tỷ lệ cao nhất 60,87%, điểm VIDA trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là +3. Bạch biến giai đoạn tiến triển chiếm 36,96%, ổn định chiếm 63,04%. Thời gian bệnh trung vị là 1,35 năm, có 71,74% số bệnh nhân có thời gian bệnh dưới 5 năm.

3.2. Kết quả định lượng nồng độ vitamin B12 huyết thanh

3.2.1. Nồng độ vitamin B12 huyết thanh so với nhóm đối chứng

Bảng 3. Nồng độ vitamin B12 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Nồng độ vitamin B12 (pg/mL)	Nhóm bệnh (n = 46)	Nhóm chứng (n = 44)	p^a
Trung vị (KTPV)*	553,15 (382,2-783,6)	612,55 (525-792,30)	0,040

**, KTPV: Khoảng tứ phân vị, a: Kiểm định Wilcoxon Mann-Whitney.*

Nhận xét: Nồng độ vitamin B12 ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn thấp hơn nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,040 < 0,05$.

3.2.2. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin B12 huyết thanh với các đặc điểm lâm sàng bệnh bạch biến

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin B12 với một số đặc điểm lâm sàng

Nhóm	Nhóm bệnh (n = 46)		Nhóm chứng (n = 44)		p
	n	Trung vị (KTPV)*	n	Trung vị (KTPV)	
Giới tính					
Nữ	32	615,5 (396,85-835,45)	28	606,65 (531-772,5)	-
Nam	14	521,55 (370-571,7)	16	649,40 (517,00-1002,5)	-
p	0,152 ^a		0,583 ^a		

Độ hoạt động				
Tiến triển	17	441,60 (290,50-620,00)	612,55 (525,00-792,30)	0,007 ^a
Ổn định	29	611,00 (436,00-783,60)		0,338 ^a
p	0,064 ^a		-	-
Tuổi				
-	553,15 (382,2-783,6)		612,55 (525-792,3)	-
Hệ số tương quan (r)	-0,087		-0,200	-
p	0,567 ^d		0,193 ^d	-

**, KTPV: Khoảng tứ phân vị, a: Kiểm định Wilcoxon-Mann-Whitney; d: Kiểm định tương quan Spearman.*

Nhận xét: Nhóm bạch biến tiến triển có nồng độ vitamin B12 thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng [441,60 (290,50-620,00) và 612,55 (525,00-792,30) pg/mL; $p < 0,05$], không ghi nhận điều này ở nhóm ổn định so với nhóm chứng ($p > 0,05$) và giữa nhóm tiến triển và nhóm ổn định ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt nồng độ vitamin B12 giữa nhóm nam và nữ ở cả nhóm bệnh và nhóm đối chứng ($p > 0,05$). Không có sự tương quan giữa nồng độ vitamin B12 huyết thanh và tuổi ở nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$).

Ngoài ra, trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận có sự tương quan thuận tuyến tính mức độ yếu giữa nồng độ vitamin B12 huyết thanh với thời gian bệnh ($r = 0,296$, $p < 0,05$). Nồng độ vitamin B12 không có mối liên quan với các đặc điểm tuổi khởi phát, tiền căn gia đình, yếu tố thúc đẩy, diện tích thương tổn, thể lâm sàng ($p > 0,05$).

4. Bàn luận

Vitamin B12 là một trong những vitamin thiếu hụt thường gặp, đến nay vẫn chưa có điểm cắt cho giảm nồng độ vitamin B12, một vài nghiên cứu gần đây chỉ ra điểm cắt cho mức thiếu hụt vitamin B12 có một khoảng dao động rộng từ 100-350pmol/L [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù nồng độ vitamin B12 huyết thanh trung vị của cả hai nhóm bệnh và nhóm đối chứng đều không thấp hơn mức thiếu hụt trong dân số chung, nhưng ghi nhận nồng độ vitamin B12 ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), điều này tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu phân tích tổng hợp của tác giả Tsai TY và cộng sự (CS) năm 2019, liên quan đến 1448 bệnh nhân bạch

biến cho thấy so với nhóm chứng thì nhóm bệnh nhân bạch biến có nồng độ vitamin B12 thấp hơn có ý nghĩa thống kê (SMD -0,430, độ tin cậy 95% từ -0,738 đến -0,121) [9]. Tác giả Jadeja SD và CS thực hiện nghiên cứu trên 520 bệnh nhân bạch biến và 558 người khỏe mạnh ở Ấn Độ vào năm 2018 cũng ghi nhận có sự giảm đáng kể nồng độ vitamin B12 ở nhóm bệnh nhân bạch biến so với nhóm chứng ($p = 0,0102$) [1]. Một nghiên cứu khác của tác giả Karadag AS và CS năm 2012 trên 69 bệnh nhân bạch biến và 52 người nhóm chứng cũng cho kết quả nồng độ nồng độ vitamin B12 ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng ($p < 0,01$) [4]. Tác giả Hanan H. Sabry và CS, khi nghiên cứu trên các bệnh nhân bạch biến đến khám ngoại trú tại phòng khám da liễu thuộc đại học Benha, Ai Cập, nhóm tác giả chọn vào nghiên cứu 35 bệnh nhân bạch biến có sang thương da ít nhất 30% diện tích cơ thể và 35 người khỏe mạnh tương đồng về tuổi giới, ghi nhận nồng độ vitamin B12 thấp hơn đáng kể ở nhóm bệnh so với chứng ($p = 0,001$) [6].

Chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu này, nhóm bệnh tiến triển có nồng độ vitamin B12 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$) và không ghi nhận điều này giữa nhóm ổn định so với nhóm chứng và giữa nhóm tiến triển và ổn định ($p > 0,05$). Ghi nhận này của chúng tôi tương đồng với nhiều tác giả trên thế giới. Theo tác giả Shahnawaz Jadeja SD và CS, có sự giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ vitamin B12 ở nhóm bệnh nhân bạch biến hoạt động so với nhóm chứng và không có sự khác biệt giữa nhóm hoạt động và ổn định, cũng như giữa nhóm ổn định và nhóm chứng [1].

Vitamin B12 là một yếu tố cần thiết trong việc chuyển đổi folate thành tetrahydrofolate, chất cần

thiết trong các phản ứng enzym khác nhau và được biết đến với vai trò quan trọng trong việc tạo thành sắc tố. Nhiều tác giả đã báo cáo việc bổ sung chất chống oxy hóa mang lại lợi ích trong việc góp phần làm tăng hiệu quả lâm sàng điều trị bệnh bạch biến [2], [7], [8]. Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra được ở nhóm bệnh nhân bạch biến có sự giảm nồng độ vitamin B12 có ý nghĩa so với những người khỏe mạnh. Ngoài ra, giảm vitamin B12 còn được ghi nhận ở nhóm bệnh đang tiến triển so với nhóm chúng, trong khi đó nhóm ổn định thì không, điều này góp phần đánh giá vai trò của vitamin B12 trong đánh giá độ hoạt động của bệnh.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu này, chúng tôi rút ra kết luận như sau:

Nồng độ vitamin B12 ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chúng.

Có sự giảm nồng độ vitamin B12 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn tiến triển so với nhóm chúng.

Không có sự giảm nồng độ vitamin B12 huyết thanh ở nhóm bệnh ổn định so với nhóm chúng cũng như giữa nhóm bệnh tiến triển và ổn định.

Tài liệu tham khảo

1. Jadeja SD, Mansuri MS, Singh M, Patel H, Marfatia YS, Begum R (2018) *Association of elevated homocysteine levels and Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 1298 A>C polymorphism with Vitiligo susceptibility in Gujarat*. Journal of Dermatological Science 90(2): 112-122.
2. Juhlin L, Olsson MJ (1997) *Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure*. Acta dermato-venereologica 77(6): 460-462.
3. Kang S et al (2019) *Fitzpatrick's Dermatology*. McGraw-Hill Education.
4. Karadag AS, Tural E, Ertugrul DT et al (2012) *Serum holotranscobalamine, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo*. Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology 37(1): 62-64.
5. Park HH, Lee MH (2005) *Serum Levels of Vitamin B 12 and Folate in Korean Patients with Vitiligo*. Acta dermato-venereologica 85(1): 66-67.
6. Sabry HH, Sabry JH, Hashim HM (2014) *Serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid in vitiligo*. Egyptian Journal of Dermatology and Venerology 34(1): 65.
7. Sendrasoa FA, Ranaivo IM, Sata M et al (2019) *Treatment responses in patients with Vitiligo to very potent topical corticosteroids combined with vitaminotherapy in Madagascar*. International journal of dermatology 58(8): 908-911.
8. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC (2002) *Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12*. Acta Derm Venereol 82: 369-372.
9. Tsai TY, Kuo CY, Huang YC (2019) *Serum homocysteine, folate, and vitamin B12 levels in patients with vitiligo and their potential roles as disease activity biomarkers: A systematic review and meta-analysis*. Journal of the American Academy of Dermatology 80(3): 646-654.
10. Aparicio-Ugarriza R, Palacios G, Alder M, González-Gross M (2015) *A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B12 deficiency in the general population*. Clin Chem Lab Med 53(8): 1149-1159.