

Phân tích tổng hợp việc sử dụng vitamin B trong phòng ngừa và điều trị bệnh sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức nhẹ do alzheimer

Dương Hón Minh, Cao Kim Xoa, Nguyễn Ngọc Minh Châu

Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành
dhminh@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Việc ngăn ngừa và trì hoãn sự khởi phát của bệnh sa sút trí tuệ được xem là một trong những ưu tiên hàng đầu của sức khỏe cộng đồng. Bài phân tích tổng hợp đề cập đến vấn đề trên với mục tiêu xem xét liệu bổ sung vitamin B12 có thể ngăn chặn sự tiến triển suy giảm nhận thức nhẹ, đồng thời cũng đánh giá việc sử dụng có giúp ngăn ngừa suy giảm nhận thức nhẹ ở người khỏe mạnh hay không. Có tổng cộng 18 nghiên cứu ngẫu nhiên lâm sàng có đối chứng liên quan đến 5.911 người tham gia được đưa vào phân tích tổng hợp. Biểu đồ rừng cho thấy bổ sung vitamin B không mang lại hiệu quả ở cả hai nhóm mắc bệnh suy giảm nhận thức nhẹ và sa sút trí tuệ ($Z = 3,08$; $p = 0,002$; $MD = 0,43$; $KTC\ 95\ %: 0,16 \div 0,69$) và nhóm người khỏe mạnh ($Z = 0,86$; $p = 0,390$; $MD = 0,06$; $KTC\ 95\ %: -0,07 \div 0,19$). Nhưng lại có hiệu quả trong việc cải thiện nồng độ homosysteine (tHcy) trong huyết thanh ($Z = 10,71$; $p = 0,000$; $MD = -0,75$; $KTC\ 95\ %: -3,25 \div -2,25$). Kết quả cho thấy: không có bằng chứng về tác dụng có lợi đối với mặt cải thiện nhận thức thông qua bổ sung vitamin B nhưng lại có hiệu quả trong việc giảm nồng độ tHcy.

Nhận 31/12/2022
Được duyệt 10/05/2023
Công bố 25/06/2023

Từ khóa
sa sút trí tuệ, alzheimer,
suy giảm nhận thức
nhẹ, vitamin B12, folate

© 2023 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Vitamin B12 là một chất quan trọng cho việc cấu tạo và phát triển hồng cầu, phân chia và tái tạo các tế bào thần kinh với hai vai trò thiết yếu: (1) làm chất xúc tác trong quá trình sao chép DNA; (2) tham gia tạo thành methionine – thành phần cấu tạo bao myelin của tế bào thần kinh. Vitamin B12 có thể bổ sung qua đường ăn uống hằng ngày, tuy nhiên có một số trường hợp (người lớn tuổi, phẫu thuật cắt bỏ ruột, thuốc, vi khuẩn, ...) làm giảm khả năng hấp thu, gây thiếu hụt vitamin B12 dẫn đến xuất hiện các triệu chứng mất thăng bằng, mất tập trung, rối loạn tâm thần, ... [1,2]. Cơ chế tổn thương não do thiếu vitamin B cùng với biến đổi nồng độ tHcy chưa được biết rõ. Theo một số nghiên cứu, cơ chế này được cho rằng có liên quan đến việc giảm myelin hóa các acid nucleic, các chất dẫn truyền thần kinh, stress làm tăng nhu cầu oxy ở não, và tăng tổng hợp protein amyloid-

beta. Các yếu tố này làm tăng nguy cơ tạo ra những đám rối và khối tạp, trở thành chướng ngại cho việc truyền tín hiệu, từ đó phát triển bệnh alzheimer [3,4].

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) bệnh alzheimer và các dạng sa sút trí tuệ khác hiện nằm trong số 10 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, ước tính có hơn 55 triệu người trên thế giới đang mắc bệnh [5]. Riêng ở Việt Nam, một số nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ sa sút trí tuệ lên đến (4,8-5,0) % ở người trên 60 tuổi và tăng dần theo độ tuổi [6]. Sa sút trí tuệ là một thuật ngữ chung chỉ một tập hợp các triệu chứng gây ra bởi các rối loạn ảnh hưởng đến não, tác động đến trí nhớ, suy nghĩ, hành vi và cảm xúc. Trong đó phổ biến nhất là bệnh alzheimer, bệnh xảy ra chủ yếu ở độ tuổi trên 85 tuổi (> 40 %) và đôi khi cũng có thể khởi phát đến những người dưới 60 tuổi (< 1 %), được gọi là sa sút trí tuệ trẻ khởi phát với tỉ lệ ngày một tăng.



alzheimer ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống cũng như các hoạt động sinh hoạt hằng ngày, là nguyên nhân hàng đầu gây ra tàn tật ở người cao tuổi và là gánh nặng của xã hội do tác động lớn đến chi phí chăm sóc sức khỏe của chính phủ nói chung và của người bệnh nói riêng [7-10]. Bên cạnh đó, alzheimer diễn tiến theo thời gian, cuối cùng dẫn đến tử vong. Hầu hết các bệnh nhân bị ảnh hưởng đều trải qua một giai đoạn trung gian được gọi là suy giảm nhận thức nhẹ (mild cognitive impairment - MCI). Người bị MCI có sự thiếu hụt về nhận thức quá mức so với người bình thường và họ có nguy cơ mắc alzheimer cao trong tương lai, thống kê cho thấy cứ 10 người bị MCI thì có khoảng 8 người tiến triển thành alzheimer trong 7 năm [11]. Hiện nay không có cách chữa khỏi bệnh alzheimer mà mục tiêu điều trị là làm chậm quá trình tiến triển của bệnh.

Gần đây, một số nghiên cứu về vitamin B12 được ghi nhận có ảnh hưởng tích cực trong phòng ngừa và điều trị alzheimer. Điển hình ở nghiên cứu của Douaud và cộng sự cho thấy rằng việc bổ sung vitamin B12 làm giảm 7 lần chứng teo não ở đối tượng người cao tuổi có nồng độ homocystein (tHcy) cao trong 2 năm [12]. Tuy nhiên, vẫn có rất nhiều ý kiến trái chiều trong việc sử dụng vitamin B12 trong phòng ngừa và điều trị alzheimer cho thấy vitamin B12 chỉ làm giảm tHcy nhưng lại không cải thiện chức năng nhận thức. Chẳng hạn, như một phân tích tổng hợp (PTTH) – meta analysis của Li S. và cộng sự về hiệu quả phòng ngừa của các chất bổ sung vitamin B đối với tình trạng MCI của người lớn tuổi cho thấy vitamin B làm giảm tHcy, trì hoãn hoặc duy trì mức độ MCI của người cao tuổi. Tuy nhiên nghiên cứu chỉ lấy những bệnh nhân bị MCI, người khỏe mạnh và loại đi những người bị sa sút trí tuệ nặng và alzheimer [13].

PTTH được định nghĩa là phân tích thống kê được sử dụng để kết hợp các kết quả cho mục đích tích hợp các nghiên cứu. PTTH đang ngày càng trở nên phổ biến trong nghiên cứu y học, giúp các nhân viên y tế có thể kiểm được thông tin, độ hiệu quả của một phương pháp điều trị có sẵn từ một số nghiên cứu lâm sàng và cách điều trị tương tự. Kết hợp các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (randomized controlled clinical trials – RCT) là cách để tăng cường bằng chứng về hiệu quả điều trị [14].

Nhìn chung, để phòng ngừa và điều trị cho người bị sa sút trí tuệ và MCI do alzheimer cần có những đánh giá

rõ ràng hơn về tác dụng của vitamin B12, liều lượng và thời gian can thiệp để đạt được hiệu quả. Ở Việt Nam, vấn đề này vẫn chưa được quan tâm, số lượng nghiên cứu còn hạn chế. Vì vậy, mục tiêu nghiên cứu này là tổng hợp các RCT đạt yêu cầu để đưa ra kết luận khách quan về vai trò của vitamin B12 và folate nhằm hỗ trợ cho việc điều trị trên lâm sàng.

2 Phương pháp nghiên cứu

2.1 Tìm kiếm và sàng lọc

Để đánh giá hiệu quả của vitamin B, cụ thể là vitamin B12 và folate, các thông tin được tổng hợp từ các RCT từ ba nguồn cơ sở dữ liệu Pubmed, EMBASE, Cochrane đã được sàng lọc từ năm 1950 đến tháng 11/2022.

2.2 Tiêu chí lựa chọn và tiêu chí loại trừ

Các nghiên cứu được xem là đủ điều kiện nếu các đối tượng bệnh nhân trên 50 tuổi có nguy cơ MCI, alzheimer giai đoạn 1 và 2. Nhóm can thiệp được điều trị bằng vitamin B12, folate hoặc phác đồ có bổ sung hai loại trên và nhóm đối chứng sử dụng placebo. Các nghiên cứu phải là nghiên cứu song song để tránh ảnh hưởng của giai đoạn trước đến giai đoạn sau. Trong nghiên cứu phải có bài kiểm tra trạng thái tâm thần rút gọn (Mini Mental State Examination – MMSE) [15]. Các nghiên cứu không thể truy cập toàn văn, bệnh nhân có các rối loạn tâm thần từ trước, không cung cấp thông tin về những thay đổi của chức năng nhận thức là không đủ điều kiện và bị loại bỏ.

2.3 Trích xuất dữ liệu

Sử dụng các công cụ tìm kiếm có sẵn trên nguồn cơ sở dữ liệu và kết hợp “AND”, “OR”, “NOT” sau đó tìm kiếm và sàng lọc. Hai tác giả là độc lập, song song các RCT từ ba nguồn Pubmed, Cochrane, EMBASE dựa trên các tiêu chí lựa chọn, loại trừ lựa chọn ra các nghiên cứu đủ điều kiện để làm PTTH. Các xung đột sẽ được giải quyết bằng thảo luận, đồng thuận, nếu không giải quyết được vấn đề sẽ do người thứ ba quyết định. Các thuật ngữ tìm kiếm chính bao gồm: “vitamin B”, “vitamin B12”, “folate”, “homocysteine”, “dementia”, “alzheimer disease”, “cognitive defect”.

2.4 Đánh giá chất lượng y văn

Chất lượng của các RCT được đánh giá bằng công cụ the Cochrane Risk of Bias. Công cụ gồm 7 chỉ tiêu: (1) phân bố ngẫu nhiên, (2) che giấu phân bố, (3) làm mù, (4) đánh giá kết quả làm mù, (5) dữ liệu kết quả không đầy đủ, (6) báo cáo có chọn lọc, (7) thiên vị khác không có

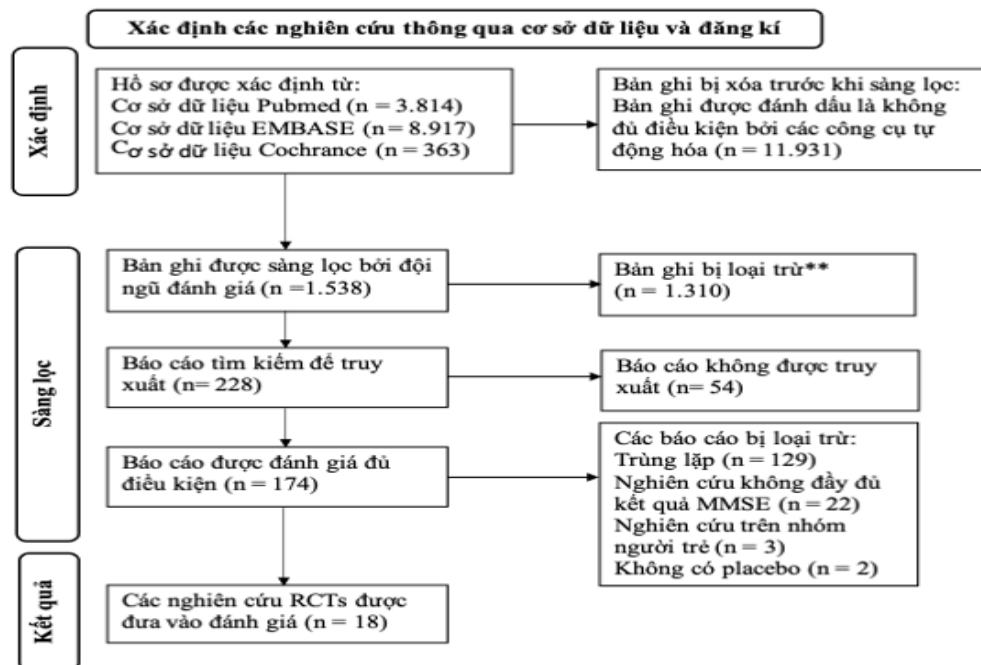
mặt trong sáu chỉ tiêu trên [16]. Các thử nghiệm được đánh giá cao, thấp hoặc chưa chắc chắn trong mỗi chỉ tiêu trên. Mức độ sai lệch xuất bản được đánh giá qua biểu đồ phễu và hồi quy tuyến tính Egger.

Trích xuất dữ liệu được thực hiện bởi hai tác giả độc và đánh giá tính phù hợp của tài liệu một cách độc lập. Nếu có sự khác biệt giữa hai tác giả, tác giả thứ ba sẽ tham gia đọc và đánh giá. Tất cả các nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đọc toàn văn để thu nhập số liệu nhằm chuẩn bị cho phân tích theo biểu mẫu.

$$SD_{change} = \sqrt{(SD_1)^2 + (SD_2)^2 - (2 \times \text{hệ số tương quan} \times SD_1 \times SD_2)}$$

Trong đó: SD_1 là độ lệch chuẩn của điểm cơ sở, SD_2 là điểm cuối và mối tương quan là mối tương quan giữa các điểm [17]. Tính không đồng nhất giữa các nghiên cứu được đánh giá thông qua biểu đồ rừng biểu hiện dưới dạng tỉ lệ chênh lệch (OR) với khoảng tin cậy (KTC) 95%. Chỉ số không đồng nhất (I^2) ở ngưỡng 50% được coi như sự không đồng nhất ở mức độ trung bình. Phân tích độ nhạy cũng được áp dụng để lượng giá sự ổn định của các kết quả và cũng để kiểm tra xem liệu có nghiên cứu nào gây ảnh hưởng lớn tới kết quả PTT. Trong các kiểm định, mức ý nghĩa được chọn là 0,05.

3 Kết quả



Hình 1 Sơ đồ kết quả tìm kiếm để đánh giá việc bổ sung vitamin B trong việc ngăn ngừa tiến triển và điều trị cho người bị sa sút trí tuệ và MCI do Alzheimer.

2.5 Phân tích thống kê

Nghiên cứu đã sử dụng phần mềm Python (phiên bản 3.10) kết hợp với thư viện PythonMeta (phiên bản 1.26). Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. Độ lệch chuẩn của các thay đổi và số lượng tham gia đã được ghi lại. Trong trường hợp không có sự thay đổi từ dữ liệu cơ sở có sẵn thì sẽ được tính toán bằng điểm cơ sở và điểm cuối cùng với độ lệch chuẩn của chúng. Độ lệch chuẩn của thay đổi được tính theo công thức sau:

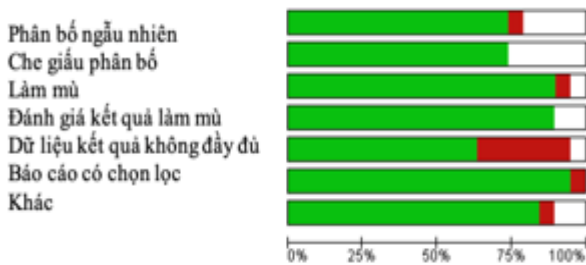
3.1 Lựa chọn nghiên cứu

Từ ngày 01/01/1950 đến ngày 15/11/2022, thông qua cơ sở dữ liệu xác định có tổng cộng 13.094 nghiên cứu được tìm thấy. Sau khi loại bỏ các nghiên cứu không đủ điều kiện bởi các công cụ tự động, số lượng nghiên cứu còn lại là 1.538 nghiên cứu. Sau quá trình lọc tiêu đề và tóm tắt, loại ra các bài không thể truy xuất được, 174 bài được xem xét đủ điều kiện cho thực hiện tiếp. Cuối cùng chọn ra được 18 nghiên cứu được đưa vào PTT. Quy trình lựa chọn nghiên cứu bao gồm các lí do loại trừ được thể hiện qua Hình 1.

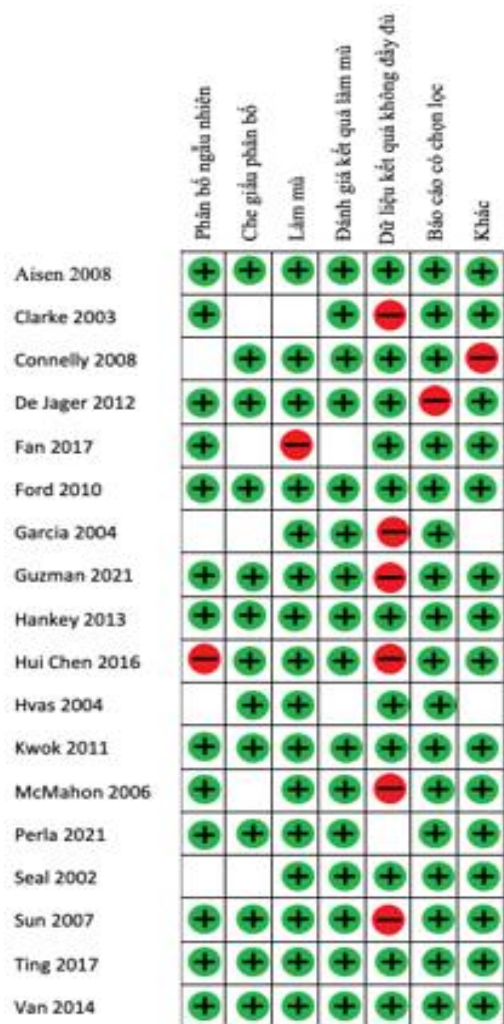
3.2 Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Có tất cả 18 nghiên cứu riêng lẻ được đánh giá thông qua công cụ the Cochrane Risk of Bias. Chi tiết về nguy cơ sai lệch được trình bày riêng cho tất cả các nghiên cứu được đưa vào PTT. Hầu hết các nghiên cứu đều có rủi ro sai lệch cao, thấp hoặc chưa rõ ràng (Hình 2a). Khi quan sát trực quan biểu đồ phễu thì không thấy sự bất cân xứng đáng kể giữa các nghiên cứu báo cáo đầu ra hàng đầu và không có bằng chứng thống kê về sự sai lệch xuất bản (test Egger; $z = 3,08, p = 0,0002$).

3.3 Đặc điểm nghiên cứu



Hình 2b Tổng quan về nguy cơ sai lệch
màu xanh: nguy cơ sai lệch thấp, màu đỏ: nguy cơ sai lệch cao, màu trắng: nguy cơ sai lệch không chắc chắn



Hình 2a Tổng quan về rủi ro sai lệch
màu xanh: nguy cơ sai lệch thấp, màu đỏ: nguy cơ sai lệch cao, ô trống: nguy cơ sai lệch không chắc chắn.

Bảng 1 Tổng quan chi tiết thử nghiệm và can thiệp.

Đặc điểm nghiên cứu				Can thiệp	
Nghiên cứu của tác giả	Quốc gia	Người tham gia	Độ tuổi trung bình	Nhóm thuốc điều trị	Thời gian nghiên cứu (tháng)
Aisen [18]	USA	409 bệnh nhân alzheimer và điểm MMSE từ 14 đến 26	77	5 mg folic acid, 1 mg B12, 25 mg B6	18
Clarke [19]	England	149 bệnh nhân sa sút trí tuệ hoặc MCI	75	2 mg folic acid, 1mg B12	3
Connelly [20]	Scotland	57 bệnh nhân alzheimer	77	1 mg folic acid, cholinesterase inhibitor	24
De Jager [21]	England	266 bệnh nhân MCI ≥ 70 tuổi	77	0,8 mg folic acid, 20 mg vitamin B6, 0,5mg vitamin B12	24
Fan [22]	China	75 bệnh nhân MCI	66	0,4 mg acid folic	6

Ford [10]	Australia	299 bệnh nhân nam cao tuổi tiền sử cao huyết áp	79	2 mg folic acid, 0,5 mg B12, 25 mg B6	24
Garcia [23]	Canada	24 bệnh nhân cao tuổi khỏe mạnh	76	Tiêm bắp 1 mg vitamin B12 mỗi tháng 1 lần	6
Guzman [24]	Chile	121 bệnh nhân alzheimer	74	Brain up-10 600 mg/day (vitamin B complex, pyridoxal phosphate, folate, cyanocobalamin, ...)	6
Hankey [25]	Netherlands	481 bệnh nhân MMSE < 24 có tiền sử đột quy hoặc TIA trong 7 tháng	63	2 mg folic acid, 0,5 mg B12, 25 mg B6	108
		2.214 bệnh nhân có tiền sử đột quy hoặc TIA trong 7 tháng			
Hui Chen [26]	USA	121 bệnh nhân alzheimer	68	1,25 mg folic acid	6
Kwok [27]	Hong Kong	140 bệnh nhân alzheimer nhẹ đến vừa	78	5 mg folic acid, 1 mg B12	24
Mac Mahon [38]	New Zealand	276 người tình nguyện khỏe mạnh tHcy $\geq 13 \mu\text{mol/L}$	74	1 mg folic acid, 0,5 mg B12, 10mg B6	24
Perla [29]	USA	196 bệnh nhân MCI	77	0,8 mg folic acid, 0,5 mg vitamin B12, 20 mg vitamin B6	24
Seal [30]	Australia	31 bệnh nhân trong đó 1/3 bị sa sút trí tuệ, 1/2 có tai biến mạch máu não và bệnh tim mạch	81	0,05 mg B12	1
Sun [31]	Taiwan	89 bệnh nhân alzheimer	76	0,5 mg B12, 5mg B6, 1mg acid folic, sắt	6
Ting [32]	Netherlands	230 bệnh nhân MCI	67	2 mg folic acid, 0,5 mg B12, 25 mg B6	70
Van [33]	Netherlands	2.919 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên	73	0,4 mg folic acid + 0,5 mg vitamin B12 (B-vitamin group) + 0,015 mg vitamin D3	24

TIA (transient ischemic attack): *thiếu máu não thoáng qua*; MMSE Mini Mental State Examination: *kiểm tra tình trạng tâm thần rút gọn*.

Nghiên cứu liên quan đến 8.586 bệnh nhân trên tổng số RCT và được trình bày kết quả theo các nhóm để hiển thị tổng hợp các kết quả có ý nghĩa, các nhóm nghiên cứu được phân loại thành 2 nhóm, trong đó có 2.254 bệnh nhân alzheimer cao tuổi mức độ nhẹ và trung bình hoặc MCI [18-22, 24-29, 31,32], 3.657 bệnh nhân cao tuổi khỏe mạnh [10, 23, 25, 28, 30, 33]. Thời gian trung bình của các thử nghiệm cho những người mắc bệnh alzheimer, MCI và người khỏe mạnh lần lượt là 20,4 tháng và 19,7 tháng. Đối tượng nghiên cứu gồm những

người từ 63 tuổi trở lên. Hầu hết các nghiên cứu đều bao gồm cả nam lẫn nữ tham gia, riêng chỉ có 1 nghiên cứu chỉ bao gồm nam [10]. Ba nghiên cứu nói về tác động của vitamin tổng hợp đối với chức năng nhận thức đã bao gồm vitamin B trong phân tích của họ, do đó nghiên cứu được đưa vào xem xét [24, 31, 33]. Ngoài ra còn có một nghiên cứu sử dụng vitamin B12 bằng đường tiêm tĩnh mạch [23]. Các đặc điểm của các nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

3.4 Kết quả PTHH

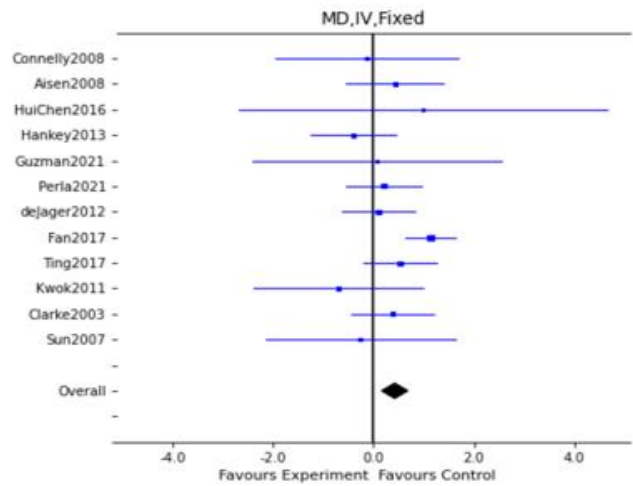
Study ID	Experiment Group			Control Group		
	mean	sd	number	mean	sd	number
Connelly2008	0.09	3.30	23	0.22	2.67	18
Aisen2008	-2.65	4.56	202	-3.08	4.46	138
HuiChen2016	0.16	9.04	61	-0.83	11.33	60
Hankey2013	0.72	4.93	244	1.12	4.44	237
Guzman2021	-0.20	5.03	37	-0.27	5.80	37
Perla2021	-0.30	2.84	95	-0.50	2.48	101
deJager2012	-0.40	2.84	110	-0.50	2.69	113
Fan2017	26.03	1.01	38	24.89	1.21	37
Ting2017	0.15	3.48	118	-0.39	2.01	112
Kwok2011	2.10	3.70	59	2.80	5.20	53
Clarke2003	0.04	2.58	72	-0.35	2.36	66
Sun2007	0.15	4.01	45	0.41	5.02	44

MD,IV,Fixed			
Study ID	n	Effect(95% CI)	Weight(%)
Connelly2008	41	-0.13 [-1.96, 1.70]	2.05
Aisen2008	340	0.43 [-0.54, 1.40]	7.22
HuiChen2016	121	0.99 [-2.67, 4.65]	0.51
Hankey2013	481	-0.40 [-1.24, 0.44]	9.76
Guzman2021	74	0.07 [-2.40, 2.54]	1.12
Perla2021	196	0.20 [-0.55, 0.95]	12.23
deJager2012	223	0.10 [-0.63, 0.83]	12.98
Fan2017	75	1.14 [0.63, 1.65]	26.86
Ting2017	230	0.54 [-0.19, 1.27]	12.86
Kwok2011	112	-0.70 [-2.39, 0.99]	2.40
Clarke2003	138	0.39 [-0.43, 1.21]	10.09
Sun2007	89	-0.26 [-2.15, 1.63]	1.92
Total	2120	0.43 [0.16, 0.69]	100.00

12 studies included (N=2120)

Heterogeneity: Q=15.37 (p=0.172), I²=28.42%

Overall effect test: z=3.18, p=0.002



Hình 3 Biểu đồ rừng: sự khác biệt về điểm trung bình kiểm tra MMSE (KTC 95 %) của bệnh nhân alzheimer, MCI của các nghiên cứu

Kết quả về sự thay đổi MMSE và báo cáo sự thay đổi trung bình giữa nhóm sử dụng vitamin B và giả dược: Ở nhóm người bị alzheimer và MCI, vitamin B không có hiệu quả trong cải thiện điểm số MMSE (MD = 0,43; [KTC 95 %: 0,16 ÷ 0,69]). Đối với người cao tuổi khỏe mạnh, kết quả ghi nhận vitamin B mang lại hiệu quả rất nhỏ (MD = 0,06; [KTC 95 %: -0,07 ÷ 0,19]), điều này

không có ý nghĩa về mặt thống kê (Hình 3, Hình 4). Tuy nhiên, các nghiên cứu khác nhau về dữ liệu được báo cáo có nguy cơ sai lệch và dường như ảnh hưởng đến hiệu quả tổng thể và là nguyên nhân chính gây ra sự không đồng nhất đáng kể. Kết luận này được hỗ trợ bởi việc kiểm tra trực quan biểu đồ phễu (Hình 5, Hình 6).

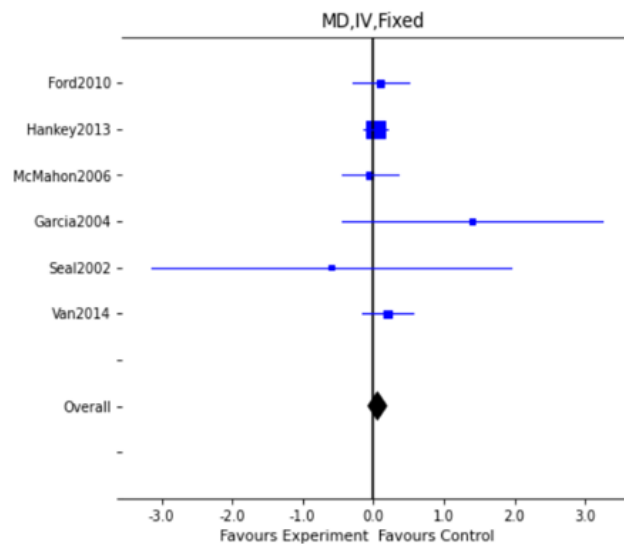
Study ID	Experiment Group			Control Group		
	mean	sd	number	mean	sd	number
Ford2010	0.10	1.80	150	0.00	1.70	149
Hankey2013	-0.22	1.82	1110	-0.25	2.08	1104
McMahon2006	0.10	1.71	124	0.15	1.53	125
Garcia2004	0.80	2.00	10	-0.60	2.40	12
Seal2002	1.00	3.20	9	1.60	2.10	8
Van2014	-0.10	2.62	425	-0.30	2.69	431

MD,IV,Fixed			
Study ID	n	Effect(95% CI)	Weight(%)
Ford2010	299	0.10 [-0.30, 0.50]	10.84
Hankey2013	2214	0.03 [-0.13, 0.19]	64.39
McMahon2006	249	-0.05 [-0.45, 0.35]	10.51
Garcia2004	22	1.40 [-0.44, 3.24]	0.51
Seal2002	17	-0.60 [-3.15, 1.95]	0.26
Van2014	856	0.20 [-0.16, 0.56]	13.49
Total	3657	0.06 [-0.07, 0.19]	100.00

6 studies included (N=3657)

Heterogeneity: Q=3.35 (p=0.647), I²=0%

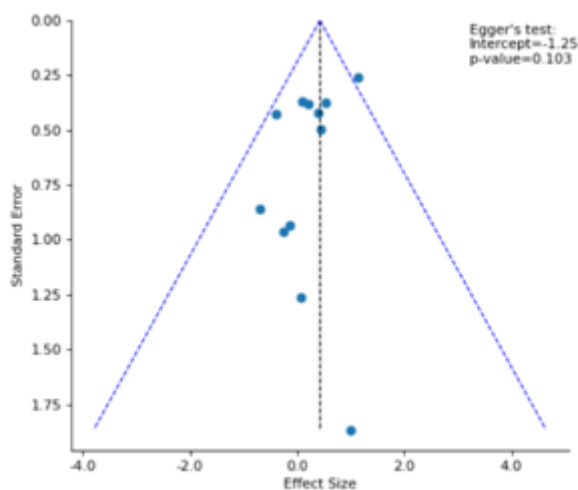
Overall effect test: z=0.86, p=0.390



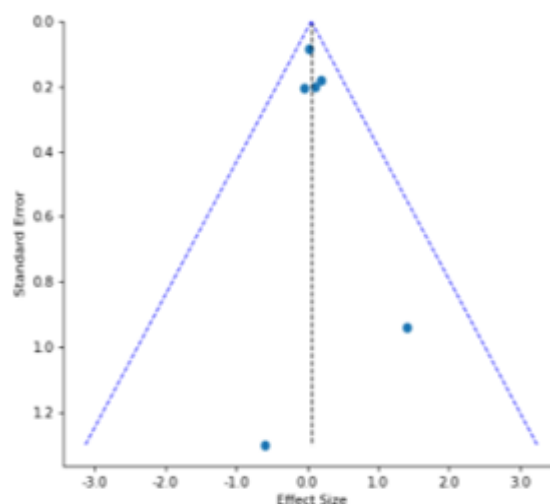
Hình 4 Biểu đồ rừng: sự khác biệt về điểm trung bình kiểm tra MMSE (KTC 95 %) của người cao tuổi khỏe mạnh của các nghiên cứu.

Phần lớn các nghiên cứu nằm rải rác trong vùng tam giác cho thấy sự sai lệch công bố, có sự tác động của các nghiên cứu nhỏ lên nghiên cứu này và không đồng nhất, gây ra sự bất đối xứng của biểu đồ phễu. Dù hiệu

quả về sự thay đổi MMSE của vitamin B không được tìm thấy, nhưng ở Hình 7 cho thấy rằng, việc bổ sung vitamin B làm giảm tHcy rất rõ rệt (MD = -2,75; [KTC 95 %: từ -3,25 đến -2,25]).



Hình 5 Biểu đồ phễu: độ sai lệch của bài kiểm tra MMSE của bệnh nhân alzheimer, MCI của các nghiên cứu – PTH



Hình 6 Biểu đồ phễu: độ sai lệch của bài kiểm tra MMSE của người cao tuổi khoẻ mạnh của các nghiên cứu – PTH

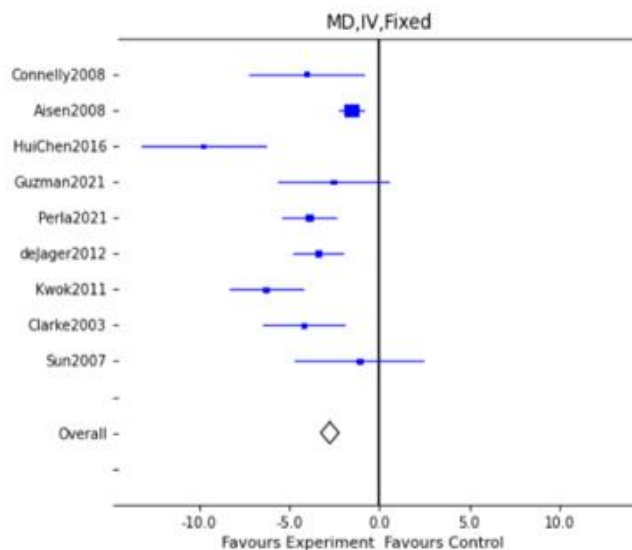
Study ID	Experiment Group			Control Group		
	mean	sd	number	mean	sd	number
Connelly2008	-3.65	5.32	23	0.39	5.01	18
Aisen2008	-2.42	3.35	177	-0.86	2.59	119
HuiChen2016	-5.30	10.02	61	4.48	9.25	60
Guzman2021	0.03	6.35	37	2.59	7.16	37
Perla2021	-2.90	4.05	95	1.00	6.23	101
deJager2012	-2.60	4.01	110	0.80	6.47	113
Kwok2011	-5.00	5.08	61	1.30	6.12	58
Clarke2003	-3.80	6.42	71	0.40	7.21	69
Sun2007	-1.00	7.47	45	0.10	9.54	44

MD,IV,Fixed			
Study ID	n	Effect(95% CI)	Weight(%)
Connelly2008	41	-4.04 [-7.22, -0.86]	2.51
Aisen2008	296	-1.56 [-2.24, -0.88]	55.01
HuiChen2016	121	-9.78 [-13.22, -6.34]	2.14
Guzman2021	74	-2.56 [-5.64, 0.52]	2.66
Perla2021	196	-3.90 [-5.36, -2.44]	11.83
deJager2012	223	-3.40 [-4.81, -1.99]	12.75
Kwok2011	119	-6.30 [-8.33, -4.27]	6.16
Clarke2003	140	-4.20 [-6.46, -1.94]	4.94
Sun2007	89	-1.10 [-4.67, 2.47]	1.99
Total	1299	-2.75 [-3.25, -2.25]	100.00

9 studies included (N=1299)

Heterogeneity: $Q=45.94$ ($p=0.000$), $I^2=82.59\%$

Overall effect test: $z=10.71$, $p=0.000$



Hình 7 Biểu đồ rừng: sự khác biệt về điểm trung bình mức tHcy (KTC 95 %) của người cao tuổi khoẻ mạnh của các nghiên cứu.

4 Bàn luận

Nghiên cứu này được thực hiện trên 3 cơ sở dữ liệu EMBASE, Cochrane, Pubmed với tổng số 13.094 nghiên cứu từ năm 1950 đến tháng 11/2022 và sau khi sàng lọc cuối cùng còn lại 18 nghiên cứu RCT có nhiều đặc điểm khác nhau, đồng thời nhóm tác giả cũng tiến hành kiểm tra lại chất lượng y văn từng nghiên cứu RCT trước khi tiến hành PTTH bằng công cụ the Cochrane Risk of Bias để mang lại kết quả chính xác, có độ tin cậy cao. Từ bảng tóm tắt đặc điểm các nghiên cứu cho thấy, mối quan hệ giữa việc sử dụng vitamin B, tHcy cao và sự MCI ngày càng được giới nghiên cứu quan tâm với hy vọng có thể cải thiện được chức năng nhận thức bằng việc giảm tHcy – một trong những yếu tố nguy cơ gây ra MCI.

Nghiên cứu này giải quyết hai vấn đề chính, một là sử dụng trong hỗ trợ điều trị cho người bị MCI, qua đó kiểm tra mối quan hệ giữa vitamin B và sự giảm tHcy, hai là dùng để phòng ngừa MCI ở người khỏe mạnh. Nhìn chung, khi tổng hợp các kết quả thử nghiệm RCT, vitamin B không tác động trong việc làm chậm quá trình MCI thông qua bài kiểm tra trạng thái tâm thần rút gọn (MMSE), điều này áp dụng cho cả người khỏe mạnh và người bị MCI và thậm chí ở nhóm người MCI, một vài nghiên cứu chỉ ra nhóm giả dược còn được ưa chuộng hơn nhóm sử dụng vitamin B, vì vậy sử dụng vitamin B đường uống để ngăn chặn sự MCI chưa được khuyến nghị. Mặc dù chưa được ghi nhận về tác dụng đối với chức năng nhận thức nhưng vitamin B12 và folate lại có hiệu quả rõ rệt trong việc giảm nồng độ tHcy. Đây là một tín hiệu tích cực và cần được quan tâm thêm ở các bài nghiên cứu trong tương lai, qua đó cần có các nghiên cứu tổng quan làm rõ thêm về mối liên quan giữa vitamin B, tHcy, MCI. Liệu giảm tHcy có làm chậm tốc độ lão hóa nhận thức, cũng như có thể phòng ngừa MCI ở người khỏe mạnh hay không còn phụ thuộc vào bệnh nhân sử dụng vitamin B trong thời gian dài. Nhưng nhìn chung trong các PTTH hiện nay, việc bổ sung vitamin B không ảnh hưởng đáng kể đến chức năng nhận thức, những nghiên cứu tiên bộ hơn về mặt hình ảnh học (MRI, CT scan sọ não) có thể xác định kết quả ở một khía cạnh khác của quá trình lão hóa

nhận thức và giúp đánh giá khách quan hơn nên được thực hiện trong tương lai.

Tuy nhiên, PTTH này còn một số hạn chế: (1) các bài không phải bằng tiếng Anh sẽ bị loại; (2) thời gian điều trị và cỡ mẫu của mỗi nghiên cứu RCT là không đồng nhất, dẫn đến một câu hỏi được đặt ra, liệu rằng những nghiên cứu với thời gian ngắn có thật sự sẽ hiệu quả khi thực hiện với thời gian dài hơn; (3) các bài RCT không đồng nhất về thang đo chức năng nhận thức và vẫn chưa có thang đo chuyên biệt dành cho người bị MCI, hiện tại các nghiên cứu đa số sử dụng bài kiểm tra MMSE và được chấp nhận trên lâm sàng mặc dù trong vài năm qua các nhà khoa học đã nêu ra nhược điểm liên quan đến thang điểm MMSE, song để đồng nhất kết quả, tránh sai lệch trong việc chuyển đổi qua lại giữa các bài kiểm tra, các bài không sử dụng thang đo MMSE phải bị loại trừ nên có thể một vài nghiên cứu quan trọng khác đã bị bỏ sót. Đồng thời nghiên cứu tập trung ở những người cao tuổi, do đó có vô số yếu tố rủi ro, các bệnh kèm theo khác làm giảm hiệu quả của vitamin B trong việc phòng ngừa và điều trị MCI, hoặc có ảnh hưởng lên MCI không qua con đường tHcy.

5 Kết luận và đề xuất

PTTH gồm 18 nghiên cứu RCT được tổng hợp và đánh giá chất lượng y văn cho thấy đa số các nghiên cứu đều có rủi ro sai lệch cao, thấp hoặc chưa rõ ràng và không nêu tác dụng đáng kể về việc bổ sung vitamin B đối với chức năng nhận thức nhưng chúng lại có hiệu quả trong giảm nồng độ tHcy – một trong những yếu tố quan trọng trong bệnh alzheimer, liên quan đến việc tăng nguy cơ MCI và sa sút trí tuệ, mặc dù bằng chứng có sẵn từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy không có lợi ích nhận thức rõ ràng của việc giảm tHcy bằng cách sử dụng vitamin B. Vì vậy, trong tương lai cần có những nghiên cứu RCT thiết kế tốt hơn với cỡ mẫu lớn hơn, lâu dài hơn kết hợp nhiều thang đo khác nhau về việc sử dụng vitamin B để có thêm bằng chứng đáng tin cậy, vững mạnh. Từ đó có thể góp phần hiệu quả phòng ngừa cũng như sử dụng hỗ trợ điều trị trong thời gian sớm nhất, bên cạnh đó cần chú trọng phòng ngừa alzheimer ngay từ giai đoạn MCI trên lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

1. Green, R. (2017). Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 129(19), 2603-2611.
2. Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., ... & Yu, J. T. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(12), 1299-1306.
3. Cheng, D., Kong, H., Pang, W., Yang, H., Lu, H., Huang, C., & Jiang, Y. (2016). B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyper homocysteinemia. *Nutritional Neuroscience*, 19(10), 461-466.
4. Yakaryılmaz, F. D., Oztürk, Z. A., Ulusal, H., & TarakHoolu, M. (2022). The Relationship of Cognitive Performance with Oxidative Stress in Alzheimer's Disease [Article]. *International Journal of Gerontology*, 16(2), 122-127. [https://doi.org/10.6890/IJGE.202204_16\(2\).0009](https://doi.org/10.6890/IJGE.202204_16(2).0009).
5. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. (2020). *World Health Organization*. Truy xuất từ <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
6. Nguyễn Ngọc Khôi, Đặng Nguyễn Đoan Trang. (2021). *Dược lâm sàng và điều trị* (tr.336). NXB Y học.
7. What is Alzheimer's?. *Alzheimer's Association*. Truy cập vào ngày 14/2/2021, từ https://www.alz.org/asian/about/what_is_alzheimers.asp?nl=VI&dL=EN.
8. Serge G., Pedro R., José A. Morais, Claire W, ... (2021). World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. *Alzheimer's Disease International*.
9. Ford, A. H., Flicker, L., Alfonso, H., Thomas, J., Clarnette, R., Martins, R., & Almeida, O. P. (2010). Vitamins B12, B6, and folic acid for cognition in older men. *Neurology*, 75(17), 1540-1547.
10. Wimo, A., Seeher, K., Cataldi, R., Cyhlarova, E., Dielemann, J. L., Frisell, O., Guerchet, M., Jönsson, L., Malaha, A. K., Nichols, E., Pedroza, P., Prince, M., Knapp, M., & Dua, T. (2023). The worldwide costs of dementia in 2019 [Article]. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1002/alz.12901>
11. What is Mild cognitive impairment (MCI). *Alzheimer's San Diego*. Truy cập vào ngày 13/2/2021, từ <https://www.alzsd.org/resources/mild-cognitive-impairment/>.
12. Douaud, G., Refsum, H., de Jager, C. A., Jacoby, R., E. Nichols, T., Smith, S. M., & Smith, A. D. (2013). Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(23), 9523-9528.
13. Li, S., Guo, Y., Men, J., Fu, H., & Xu, T. (2021). The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 21(1), 1-14.
14. DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177-188.
15. Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*, 43(4), 411-431.
16. Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., Sterne, J. A., Cochrane Bias Methods Group, & Cochrane Statistical Methods Group (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
17. Higgins, J. P., & Green, S. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England; Hoboken.
18. Aisen, P. S., Schneider, L. S., Sano, M., Diaz-Arrastia, R., Van Dyck, C. H., Weiner, M. F., ... & Thal, L. J. (2008). High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 300(15), 1774-1783.
19. VITAL Trial Collaborative Group. (2003). Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *Journal of Internal Medicine*, 254(1), 67-75.

20. Connelly, P. J., Prentice, N. P., Cousland, G., & Bonham, J. (2008). A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A Journal of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences*, 23(2), 155-160.
21. de Jager, C. A., Oulhaj, A., Jacoby, R., Refsum, H., & Smith, A. D. (2012). Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(6), 592-600.
22. Fan, J., He, B., & Sun, F. (2017). Influence of folic acid intervention on cognitive function of community patients with mild cognitive impairment. *Chinese Nursing Research*, 31(32), 4161-3.
23. Garcia A, Pulman K, Zanibbi K, et al. Cobalamin reduces homocysteine in older adults on folic acid-fortified diet: a pilot, doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(8):1410-2.
24. Guzman-Martinez, L., Farías, G. A., Tapia, J. P., Sánchez, M. P., Fuentes, P., Gloger, S., & Maccioni, R. B. (2021). Interventional Study to Evaluate the Clinical Effects and Safety of the Nutraceutical Compound BrainUp-10® in a Cohort of Patients with Alzheimer's Disease: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(3), 1231-1241.
25. Hankey, G. J., Ford, A. H., Yi, Q., Eikelboom, J. W., Lees, K. R., Chen, C., ... & van Bockxmeer, F. M. (2013). Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke*, 44(8), 2232-2239.
26. Chen, H., Liu, S., Ji, L., Wu, T., Ji, Y., Zhou, Y., ... & Huang, G. (2016). Folic acid supplementation mitigates Alzheimer's disease by reducing inflammation: a randomized controlled trial. *Mediators of Inflammation*, 2016.
27. Kwok, T., Lee, J., Law, C. B., Pan, P. C., Yung, C. Y., Choi, K. C., & Lam, L. C. (2011). A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clinical Nutrition*, 30(3), 297-302.
28. McMahon, J. A., Green, T. J., Skeaff, C. M., Knight, R. G., Mann, J. I., & Williams, S. M. (2006). A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *New England Journal of Medicine*, 354(26), 2764-2772.
29. Perła-Kaján, J., Włoczkowska, O., Zioła-Frankowska, A., Frankowski, M., Smith, A. D., De Jager, C. A., ... & Jakubowski, H. (2021). Paraoxonase 1, B vitamins supplementation, and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(3), 1211-1229.
30. Seal, E. C., Metz, J., Flicker, L., & Melny, J. (2002). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(1), 146-151.
31. Sun, Y., Lu, C. J., Chien, K. L., Chen, S. T., & Chen, R. C. (2007). Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B6 and B12 and folic acid as adjunctive treatment with a cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients. *Clinical Therapeutics*, 29(10), 2204-2214.
- 3.2 Ting, S. K. S., Earnest, A., Li, H., Hameed, S., Chang, H. M., Chen, C. L. H., & Tan, E. K. (2017). B vitamins and cognition in subjects with small vessel disease: a substudy of VITATOPS, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 379, 124-126.
33. van der Zwaluw, N. L., Dhonukshe-Rutten, R. A., van Wijngaarden, J. P., Brouwer-Brolsma, E. M., van de Rest, O., In't Veld, P. H., ... & de Groot, L. C. (2014). Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT. *Neurology*, 83(23), 2158-2166.

Meta-analysis on the use of vitamin B in preventing and treating people with dementia and cognitive impairment caused by Alzheimer's disease

Duong Hon Minh, Cao Kim Xoa, Nguyen Ngoc Minh Chau

Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University

dhminh@ntt.edu.vn

Abstracts The prevention and delay of the onset of Alzheimer's is considered one of the top priorities of public health care. The meta-analysis mentioned in this issue considers whether vitamin B supplements could successfully prevent the progressing of cognitive impairment and prevent impairment from using vitamin B in healthy population groups. A total of 18 RCT studies involving 5911 participants were put into the meta-analysis. The forest plot shows that vitamin B supplementation is not effective in both patients with Mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease ($Z = 3.08$; $p = 0.002$; MD: 0.38; 95 % CI: 0.14, 0.63), and as well as the healthy group ($Z = 0.86$; $p = 0.390$; MD: 0.06; 95 % CI: from -0.07 to 0.19). In contrast, they effectively improve homocysteine levels in serum (tHcy) ($Z = 10.71$; $p = 0.000$; MD: -0.75; 95 % CI: from -3.25 to -2.25). In conclusion, there is no evidence of beneficial effectiveness on improving cognitive impairment through vitamin B supplementation. However, it effectively reduces the tHcy concentration.

Keywords Dementia, alzheimer's disease, mild cognitive impairment, vitamin B12, folate