

Thuốc Cải Lão Hoàn Đồng Của Thế Kỷ 21 :

Kích thích tổ tăng trưởng?

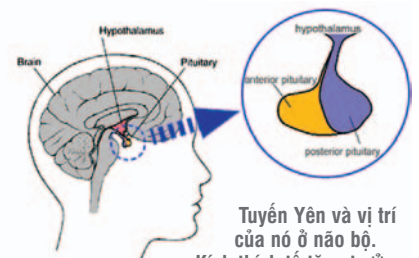
◆ NGUYỄN HỮU TUÊ - NGUYỄN HUY ĐẠT

Quy trình phát triển của mọi sinh vật bao gồm sự sinh ra, lớn lên, lão hóa, và chết đi theo định luật thứ hai của nhiệt động lực học (second law of thermodynamics). Ở các sinh vật bậc cao như động vật và cây cối, quy trình trên được điều khiển bởi sự tương tác và liên kết một cách rất phức tạp và có hệ thống của nhiều phân tử, bao gồm các chất hoá học nhỏ (small chemical substances), chất mỡ (fat), chất đạm (proteins), v.v... mà một phần nhỏ trong số đó là các kích thích tố (hormones). Hormones đóng vai trò chủ đạo trong việc điều khiển các chức năng sinh lý (physiology) của sinh vật như sự xác định giới tính, sự sinh sản, sự phát triển, và sự bảo hòa (homeostasis) của tế bào hay cơ thể. Cơ chế chính (mechanism) để hormone có ảnh hưởng lớn như vậy đối với các tế bào tùy thuộc vào cấu trúc hoá học của nó. Các hormone mang tính mỡ (fat-based hormones) nhìn chung có thể tác động trực tiếp đến các tế bào nhờ khả năng khuếch tán (diffusibility) qua màng tế bào, và nhờ đó có ảnh hưởng trực tiếp đến bộ máy hoạt động của tế bào. Ngược lại, các hormone mang tính đạm (protein-based hormone) thì cần phải tương tác với các cơ quan thụ cảm (cell signal receptors) trên màng tế bào để gửi các tín hiệu đến bộ máy hoạt động của nó.

Trong bài viết này, chúng tôi sẽ bàn về hormone tăng trưởng của người (Human Growth Hormone—hGH1, 2) vì nó đóng vai trò quan trọng đến quá trình phát triển, và do đó ảnh hưởng đến sức khoẻ của

chúng ta. hGH được điều tiết bởi thùy trước của tuyến Yên (anterior pituitary gland, Hình 1) của não bộ. Điều này được tiến sĩ Herbert Evans tại Viện đại học California ở Berkeley phát hiện từ một quan sát vào năm 1921 rằng hỗn hợp ly trích từ tuyến Yên (pituitary extracts) của bò, khi chích vào cơ thể chuột, có thể làm cho nó tăng trưởng nhanh chóng một cách khác thường ngay cả khi tuyến Yên của nó bị cắt bỏ. Tới năm 1945, tiến sĩ Choh Hao Li, một nhà khoa học khác, đã tinh chế (purified) được chất kích thích tổ tăng trưởng từ chuột, 3 và sau đó là từ một số loài vật khác. Đến năm 1956, ông Choh Hao Li đã thành công trong việc tinh chế chất kích thích tổ tăng trưởng từ tuyến yên của xác người chết. 4 Từ đó, việc khảo cứu về cấu trúc hoá học, tác dụng sinh lý (physiological effects) và dược lực (pharmacological effects) của hGH được đặc biệt chú ý đến. Hiện nay hGH được tổng hợp bằng công nghệ sinh học (biotechnology) và đã được cơ quan thực và dược phẩm Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration, viết tắt là FDA) cho phép sử dụng trong trường hợp trẻ em bị bệnh chậm lớn, hay người lớn không có khả năng điều tiết hGH. Tuy nhiên, do nhiều tác dụng biến dưỡng khác đối với cơ thể nên hGH đã thường bị lạm dụng, đặc biệt bởi các lực sĩ cử tạ và vận động viên của thể vận hội nhằm gia tăng sinh lực. Sở dĩ như vậy vì nó là một chất được điều tiết một cách tự nhiên từ cơ thể, vì thế khó có thể bị phát hiện bằng phương pháp thử nước tiểu hay thử máu.

Vài năm trước đây, trên một số tạp chí Du Lịch ở Mỹ có những quảng cáo như “nghỉ hè hồi sinh” ở Mexico. Theo như các quảng cáo đó, người du lịch sẽ được nghỉ ngơi, ăn uống, tập thể dục và được sử dụng chất hGH trong hai tuần lễ với giá khoảng vài ngàn USD. Hiện nay, một số sản phẩm khác cũng đang được quảng cáo rộng rãi trên thị trường nhằm thuyết phục người tiêu dùng rằng các chất có tác dụng kích thích sự điều tiết của hGH (hGH secretagogue) có thể làm “đẩy lùi tuổi già”, “phục hồi tuổi trẻ”, hoặc “quay ngược thời gian”. Để có thể hiểu rõ giá trị của những sản phẩm này, chúng ta sẽ tìm hiểu hGH về cấu trúc hoá học, tác dụng sinh lý, và dược lực của nó. Thêm vào đó, chúng ta cũng sẽ tìm hiểu tác dụng của các chất có khả năng kích thích sự điều tiết hGH.



Tuyến Yên và vị trí của nó ở não bộ.
Kích thích tổ tăng trưởng ở người (Human Growth Hormone, viết tắt là hGH) được tiết ra từ thùy trước của tuyến Yên (anterior pituitary). Chất này có tác dụng rất lớn đối với xương (chondrocytes or bone), mô mỡ (adipose tissue), và cơ bắp (skeletal muscle). Những tác dụng này thúc đẩy sự tăng trưởng của cơ thể con người.

CẤU TRÚC HOÁ HỌC CỦA hGH

Kích thích tổ tăng trưởng của các loài vật đều có cấu trúc phân tử tương tự nhau,

nhưng không hoàn toàn giống nhau. Điều đặc biệt là kích thích tố tăng trưởng của người có tác dụng lên sự phát triển của chuột; nhưng ngược lại, kích thích tố tăng trưởng của súc vật như chuột thì không có tác dụng trên con người. hGH (Hình 2) là một chất đạm (protein) được tạo bởi một chuỗi 190 amino acid và có phân tử lượng là 22 kilo daltons⁵ (khoảng 120 lần phân tử lượng của thuốc Aspirin). Do cấu trúc phức tạp, hGH không thể được sản xuất bằng phương pháp hoá học tổng hợp (chemical synthesis) bình thường. Trước năm 1985, hGH phải được ly trích (extract) từ tuyến tiền yên của xác người để dùng chữa trị cho trẻ em tăng trưởng chậm do không thể điều tiết hGH. Tuy nhiên, đến khoảng đầu thập niên 80, người ta phát hiện ra một số trẻ em được trị liệu bằng hGH (lấy từ xác người) bị nhiễm bệnh Creutzfeldt-Jakob (một bệnh có liên hệ đến bệnh “bò điên” hay Mad Cow disease). Điều này đã làm hoang man giới y học đương thời. May mắn thay, cùng lúc đó kỹ thuật ghép di thể được khám phá; và do đó công nghệ sinh học (biotechnology) đã được áp dụng để ghép di thể hGH vào vi trùng E. Coli. Từ đó, việc sản xuất hGH trên quy mô lớn được bắt đầu; và hGH ly trích từ xác người không còn được phép sử dụng nữa. Do hGH là một chất đạm có phân tử lượng cao nên không thể được bào chế thành thuốc viên để uống vì nó sẽ bị phân hủy bởi acid và các enzymes (như pepsin) trong bao tử và cơ quan tiêu hoá. Do đó, để sử dụng, bệnh nhân phải được tiêm hoặc truyền thuốc này thẳng vào đường máu.

TÁC DỤNG SINH LÝ VÀ DƯỢC LỰC CỦA HGH

Tác dụng sinh học

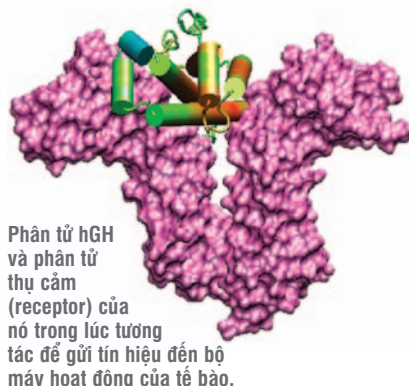
Tăng trưởng là một quy trình rất phức tạp và đòi hỏi sự tham gia một cách có hệ thống của nhiều kích thích tố khác nhau. Hai nhà khoa học Salmon và Daughaday của trường Đại học Washington đã chứng minh rằng cơ chế chính của hGH trong quá trình phát triển của cơ thể là kích thích gan và các mô khác tiết ra Insulin-like growth factor-1 (viết tắt là IGF-I). Chính IGF-I kích thích sự tăng trưởng của tế bào xương (chondrocytes) và tế bào cơ bắp

(myoblasts or muscle cell) phát triển (Hình 3). Ngoài ra, hGH còn có tác dụng trực tiếp lên mô mỡ, giúp biến mỡ thành fatty acid để cung cấp năng lượng cho các tế bào khác tăng trưởng. Thêm vào đó, hGH còn có ảnh hưởng quan trọng đến sự phân hóa và tổng hợp (metabolism) của chất đạm, chất béo và tinh bột (carbohydrates). Do đó, hGH có ảnh hưởng quan trọng để quá trình phát triển của cơ thể. Lượng hGH trong máu được điều hòa bởi hai kích thích tố đối nghịch: GHRF (growth hormone releasing factor) và Somatostatin (growth hormone releasing inhibitor factor). Chi tiết về hai kích thích tố này sẽ không được đề cập trong phạm vi của bài viết này.

Tác dụng của hGH đối với trẻ em

Ở trẻ em trong độ tuổi đang lớn, hGH được điều tiết nhiều lần trong ngày, nhiều nhất vào ban đêm trong khi ngủ. Trẻ em không tiết đủ hGH sẽ trưởng thành chậm và không thể đạt được chiều cao bình thường. Nếu nặng, có khi dẫn đến hiện tượng “người lùn (dwarfism)”. Trong những thí nghiệm lâm sàng được báo cáo trên các tạp chí khoa học, các bé ở Mỹ sớm được chẩn đoán bệnh và được chữa trị (nếu cần) vào khoảng lúc 9 tuổi. Do đó, sự tăng trưởng chiều cao có thể gia tăng từ 4.4 cm một năm đến 10 cm một năm. Sau tám năm trị liệu các em trai trung bình đạt được mức cao là 172 cm và em gái là 156 cm.^{1, 2}

Đối với trẻ em chậm lớn nhưng vẫn có



khả năng điều tiết hGH một cách bình thường thì việc trị liệu là một vấn đề phức tạp vì hiệu quả của hGH trong trường hợp

này không được xác minh một cách rõ ràng. Do các hãng thuốc không làm thử nghiệm lâm sàng một cách quy mô, nên các kết quả chỉ dựa trên báo cáo của một số bác sĩ: sau nhiều năm trị liệu, các em này có thể cũng tăng trưởng nhanh hơn về chiều cao (khoảng từ 5 đến 6 cm so với trẻ em cùng đáng đáp nhưng không dùng hGH).^{1, 2}

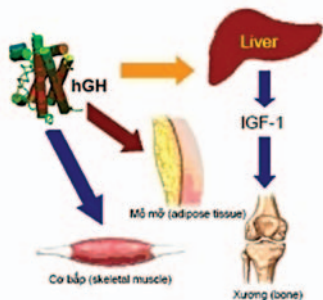
Tác dụng của hGH đối với người trưởng thành

hGH cũng được chấp thuận cho người trưởng thành sử dụng trong trường hợp tuyến tiền yên không thể điều tiết chất này. Những bệnh nhân này thường hay có lượng mỡ cao trong máu, mập hơn bình thường, lượng mô mỡ gia tăng trong khi thể tích bắp thịt giảm xuống, xương giòn và dễ gãy, và do đó có nhiều nguy hiểm do bệnh tim mạch gây ra. Trong một thí nghiệm lâm sàng, các nhà nghiên cứu ghi nhận rằng: sau một năm chữa trị bằng hGH, bệnh nhân phục hồi sức khỏe gần đến mức bình thường¹⁻² (lượng mỡ trong máu của bệnh nhân thuyên giảm, lượng mỡ dưới da và quanh bụng giảm xuống 61%, thể tích cơ bắp gia tăng 11%, khả năng tập thể dục tăng từ 11% -19% và sức mạnh của cơ bắp tăng từ 7% đến 19%).

Tác dụng đối với các bậc cao niên

Chúng ta biết rằng cơ thể điều tiết hGH nhiều nhất ở tuổi dậy thì và sau đó giảm dần khi lớn tuổi. Tuy nhiên, do các hãng thuốc không thử nghiệm được phẩm trên người không có bệnh, nên chưa có dự đoán chính thức và chắc chắn về tác dụng lâu dài của hGH đối với việc chống lão hóa. Các cuộc khảo sát cá nhân được thực hiện bởi các chuyên gia y tế trên các bậc cao niên thường có giới hạn về số lượng người tham gia và thời gian theo dõi bệnh lý. Ví dụ, vào năm 1990, công trình thí nghiệm của bác sĩ Dan Rudman đã được áp dụng trên 21 người đàn ông trên 60 tuổi.⁶ Trong số này, 12 người được chích hGH 3 lần một tuần và 9 người khác không được chích thuốc. Sau 6 tháng theo dõi, những người được chích hGH đều có những dấu hiệu khả quan: lượng mỡ dưới da và bụng giảm, lượng thịt bắp tăng và da dễ dày dặn hơn (trọng lượng

cơ bắp trong cơ thể tăng 4.7-kg, trọng lượng mỡ trong cơ thể giảm 3.5-kg, mật độ (density) của xương lưng tăng 0.02 gram cho mỗi cm²; v.v.). Ngoài ra, bệnh nhân còn cho biết là sức khỏe đã gia tăng và tâm lý lạc quan hơn. Ông Rudman kết luận rằng tác dụng của hGH trên các bậc cao niên rất đáng quan tâm và cần được nghiên cứu thêm. Bài báo cáo này của ông đã thu hút sự chú ý của cộng đồng y học trên thế giới vì họ hy vọng rằng, cuối cùng chúng ta đã có thể tìm được một “nguồn nước trường sinh”. Bài báo y học này đã bị lạm dụng vì giới thương mại đã dùng nó làm nền tảng cho sự kinh doanh và quảng bá việc sử dụng hGH để chống lão hoá. Tuy nhiên, những nghiên cứu gần đây 7-10 sử dụng các phương pháp chính xác và nghiêm ngặt hơn (more stringent statistical control) với số lượng người tham gia đông hơn đã kết luận rằng ảnh hưởng của hGH trong việc chống lão hóa không lớn như người ta tưởng. Thêm vào đó, họ cũng đã kết luận là thể dục điều độ có tác dụng tốt đối với cơ bắp (một trong những tiêu chí để đo lường sự khỏe mạnh) lớn hơn việc sử dụng hGH (sử dụng hGH có thể tốn mỗi người từ 7000 cho đến 10000 USD ở Mỹ một năm). Do những kết quả nghiên cứu này chưa có kết luận chính xác (not conclusive) nên việc nghiên cứu về ảnh hưởng của hGH đối với sự lão hóa và ảnh hưởng lâu dài của nó đối với sức khỏe của các bậc cao niên cần được thực hiện một cách quy mô hơn và lâu dài hơn.



Tác dụng của kích thích tố tăng trưởng đến tế bào xương (chondrocytes), mỡ (adipose tissue or fat), và cơ bắp (skeletal muscle).

Điều cần biết là hGH cũng có những phản ứng phụ không tốt đối với sức khỏe bao gồm sưng phù (swelling) chân tay, triệu chứng viêm khớp (arthritis-like symptoms), nhức đầu (headaches), đau nhức cơ (muscle pain), tiểu đường (diabetes), cao huyết áp (high-blood pressure), v.v... và có thể làm gia tăng nguy

cơ bị ung thư. Thêm vào đó, nếu người bình thường sử dụng hGH thì cơ thể sẽ tự động ngưng điều tiết kích thích tố này; và chỉ điều tiết trở lại sau khi ngưng sử dụng thuốc một thời gian (khoảng vài tháng).

Kích thích sự điều tiết hGH của cơ thể một cách tự nhiên

Nhiều dược phẩm có tác dụng làm tăng sự điều tiết của hGH. Ví dụ chất amino acid arginine hay lysine, hai trong số 20 loại amino acid thiên nhiên có trong chất đạm của thịt cá và rau đậu, có thể kích thích cơ thể điều tiết hGH. Trong một cuộc thử nghiệm được thực hiện trên những người phát triển bình thường, các nhà nghiên cứu nhận thấy rằng với một liều lượng tương đối, chất arginine (1200 milligram) có thể làm gia tăng sự điều tiết của hGH lên gấp đôi; 1200 milligram lysine làm tăng lượng hGH trong máu gấp 3 lần; tổng hợp của hai liều lượng trên (1200 milligram arginine và 1200 milligram lysine) có thể làm tăng lượng hGH trong máu gấp tám lần. Tuy nhiên 2400 milligram arginine lại làm giảm lượng điều tiết của hGH xuống ba lần thấp hơn. Tóm lại, những chất amino acid này có khả năng làm cơ thể điều tiết ra hGH, nhưng phản ứng của cơ thể đối với nó còn tùy thuộc vào liều lượng, sự phối hợp giữa các amino acid cũng như phản ứng của cơ thể mỗi người. 1, 2

KẾT LUẬN

Hiệu quả của kích thích tố tăng trưởng hGH đối với các bậc cao niên trong việc ngăn chặn quá trình lão hóa vẫn chưa được chứng minh một cách khoa học. Sự lạm dụng chất kích thích tố tăng trưởng này có thể mang lại những ảnh hưởng không tốt đối với sức khỏe. Do đó, vấn đề này phải được nghiên cứu kỹ hơn với quy mô lớn và số lượng người tham gia nhiều hơn; cuộc nghiên cứu cũng phải được theo dõi lâu dài hơn (hàng năm, chứ không phải hàng tháng). Trong lúc chờ đợi “dược đơn trường sinh bất lão”, một cuộc sống điều độ ít căng thẳng (less stressful) với những bữa ăn lành mạnh có đầy đủ chất rau, chất đạm, kết hợp với việc tập thể dục và vận động cũng có thể mang lại những kết quả tương tự như việc dùng kích thích tố tăng trưởng hGH. ■

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vance, M.L. & Mauras, N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 341, 1206-16 (1999).
2. Shulman, N. & Sweitzer, L. Understanding growth hormone: new discoveries to help very short children...are they also a fountain of youth? (Hippocrene Books Inc., New York, 1993).
3. Li, C.H., Evans, H.M. & Simpson, M.E. Isolation and properties of the anterior hypophyseal growth hormone. *J. Biol. Chem.* 159, 353 (1945).
4. Li, C.H. & Papkoff, H. Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science* 124, 1293-4 (1956).
5. de Vos, A.M., Ultsch, M. & Kossiakoff, A.A. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science* 255, 306-12 (1992).
6. Rudman, D. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 323, 1-6 (1990).
7. Blackman, M.R. et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *Jama* 288, 2282-92 (2002).
8. Papadakis, M.A. et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 124, 708-16 (1996).
9. Taaffe, D.R. et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 79, 1361-6 (1994).
10. Chan, J.M. et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 279, 563-6 (1998).



Nguyễn Hữu Tuệ, Ph.D. is the vice-president for Chemistry, Manufacturing and Controls of Institute for OneWorld Health, a non - profit pharmaceutical. Prior to this

position, Dr. Tue H. Nguyen worked for more than 20 years at Genentech holding various leadership positions. He was Director of Pharmaceutical Research and Development; Director of Analytical Sciences, and Director of Late Stage Pharmaceutical Development at Genentech, Inc. He is a fellow of the American Association of Pharmaceutical Scientists, and member of several other scientific societies.



Nguyễn Huy Đạt, Ph.D. is the founder, president and chief-executive officer of Vietica Inc. Prior to this position, Dr. Dat H. Nguyen was an Alfred P. Sloan postdoctoral

fellow in computational and molecular systems biology and bioinformatics at Harvard Medical School. His research interest is on the development of theory and mathematical and computational methods for understanding principles underlying the operations of the genetic regulation systems in cellular organisms.

Quảng cáo

BÁC SĨ NGUYỄN XUÂN NGÃI

MD, FACC, FACP
San Jose Heart Institute, Inc

CHUYÊN KHOA BỆNH TIM MẠCH – HUYẾT QUẢN

- * Bệnh van tim
- * Bệnh tim đập không đều
- * Bệnh huyết áp cao
- * Bệnh cao mỡ trong máu
- * Và các bệnh nội khoa

*với các triệu chứng khó thở, nặng ngực, chóng mặt, đổ mồ hôi, nhức đầu, ngất xỉu.

Phòng mạch được trang bị máy móc tối tân để chẩn bệnh tim mạch

NHẬN TẤT CẢ CÁC BẢO HIỂM

696 East Santa Clara street, Suite 108, San Jose, CA 95112 - Tel: (408) 971-9441