



Hormon sinh trưởng: Growth hormone

Bởi:

Nguyễn Bá Tiếp

Chức năng của hormon sinh trưởng (growth hormone)

Hormon sinh trưởng, khác với các hormon khác do thụ trước tuyến yên tiết ra là nó không thực hiện chức năng thông qua một tuyến nội tiết khác mà ảnh hưởng đến hầu như toàn bộ các mô bào trong cơ thể.

Ảnh hưởng đến quá trình sinh trưởng:

Growth hormone (GH) còn được gọi là somatotrophic hormone (SH) hay somatotropin là một protein có kích thước nhỏ với 191 a.a. tạo thành chuỗi đơn có khối lượng phân tử 22,005. Hormon kích thích tăng trưởng của tế bào (cả tăng về kích thước và kích thích quá trình phân bào). Thí nghiệm tiêm GH cho chuột chưa trưởng thành thấy tất cả các cơ quan tăng kích thước so với đối chứng. Khi đến tuổi trưởng thành chuột được tiêm GH không phát triển hơn về chiều dài xương nhưng tất cả các mô khác vẫn tiếp tục phát triển. Thí nghiệm này cũng cho thấy khi đĩa sinh trưởng của xương dài gắn với cán xương, xương sẽ không phát triển được thêm về chiều dài nhưng hầu hết các mô khác của cơ thể vẫn có thể tiếp tục tăng trưởng trong suốt cuộc đời.

Ảnh hưởng đến trao đổi chất

- Làm tăng cường tổng hợp protein ở tất cả mọi loại tế bào
- Tăng quá trình phân giải mô mỡ để giải phóng năng lượng
- Giảm sử dụng glucose

* Tóm lại, GH làm tăng tổng hợp protein, tăng sử dụng mỡ và tăng chuyển hóa glucit. Vì vậy có thể cho rằng tác dụng kích thích sinh trưởng của GH thông qua tác dụng làm tăng quá trình tổng hợp protein.

Vai trò của GH đối với quá trình tích lũy protein

Một số phương thức tác động của GH dẫn đến quá trình tích lũy protein như sau:

- Làm tăng quá trình vận chuyển amino acid qua màng tế bào dẫn đến tăng nồng độ amino acid trong tế bào. Nồng độ amino acid sẽ có tác động tăng cường quá trình tổng hợp protein. Tác động làm tăng nồng độ amino acid tương tự như tác động của insulin đến quá trình vận chuyển glucose (xem insulin, glucagon và bệnh tiểu đường).
- Làm tăng quá trình tổng hợp protein bởi ribosome: GH tác động trực tiếp đến các ribosome. Tuy vậy, cơ chế tác động vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.
- Làm tăng cường quá trình sao mã DNA tạo các RNA trong nhân tế bào (sau khi tác động 24-48 giờ) từ đó làm tăng tổng hợp protein dẫn đến kích thích tăng trưởng nếu có đầy đủ các yếu tố khác như năng lượng, các amino acid, các vitamin...
- Làm giảm sử dụng protein thông qua kích thích sử dụng các axit béo (fatty acids) từ mô mỡ để giải phóng năng lượng cần thiết thay cho việc sử dụng protein.

Ảnh hưởng đến sử dụng mô mỡ

GH có tác dụng giải phóng fatty acid từ mô mỡ làm cho nồng độ của các fatty acid tăng trong các loại dịch thể. Thêm vào đó, trong các mô bào, GH làm tăng cường quá trình chuyển fatty acid thành acetyl CoA để sử dụng cho giải phóng năng lượng.

Một số nhà nghiên cứu cho rằng tác dụng huy động fatty acid thay cho việc sử dụng protein là cơ chế quan trọng của GH dẫn đến quá trình sinh trưởng. Tuy vậy, GH cần đến vài giờ để phát huy được tác động này trong khi đó chỉ cần thời gian tính bằng phút GH đã có thể kích thích tăng cường tổng hợp protein.

Ảnh hưởng đến trao đổi carbohydrate

- Làm giảm sử dụng glucose: Cơ chế dẫn đến ảnh hưởng này vẫn đang được nghiên cứu. Có thể GH làm tăng cường huy động fatty acid dẫn đến tổng hợp một lượng lớn acetyl-CoA sinh ra các tín hiệu phản hồi khóa quá trình biến đổi glucose và glycogen.
- Tăng cường dự trữ glycogen: Vì glucose và glycogen không được huy động để giải phóng năng lượng nên glucose vào trong tế bào nhanh chóng được biến đổi thành glycogen dự trữ. Khi tế bào trở thành trạng thái "no" glycogen sẽ không thể dự trữ glycogen thêm nữa.
- Dừng quá trình hấp thu và tích lũy glucose tế bào và làm tăng nồng độ glucose trong máu: Khi đưa glucose vào cơ thể, lúc đầu quá trình chuyển glucose vào tế bào sẽ tăng làm cho nồng độ glucose trong máu giảm nhẹ. Tuy vậy, hiện tượng này dừng lại chỉ sau

khoảng 30 phút đến 1 giờ sau đó sẽ dẫn đến tác động ngược lại (do giảm quá trình vận chuyển vì tế bào không thể thu nhận thêm glucose được nữa). Nếu không có sự hấp thu glucose, nồng độ glucose trong máu có thể sẽ tăng cao hơn 50-100 lần trong máu so với bình thường.

- Vai trò của insulin và carbohydrate đối với GH.

Nếu động vật bị cắt tuyến tụy hay ăn khẩu phần không có carbohydrate, GH sẽ không phát huy được tác dụng. Một trong những vai trò quan trọng của insulin và carbohydrate là cung cấp năng lượng cần thiết cho sinh trưởng. Tuy nhiên insulin và carbohydrate còn có nhiều ảnh hưởng quan trọng hơn đối với GH. Ví dụ insulin làm tăng cường quá trình vận chuyển amino acid và glucose.

GH làm tăng nồng độ glucose trong máu sẽ kích thích tế bào beta của đảo tụy tăng tiết insulin. Bên cạnh đó GH còn có tác động trực tiếp đến tế bào beta. Sự kết hợp của hai tác động này đôi khi dẫn đến hiện tượng kích thích quá mức tế bào beta làm cơ thể rơi vào tình trạng huy động "hết sạch" khả năng của tế bào này dẫn đến bệnh tiểu đường. Chính vì vậy hormon sinh trưởng được cho là có tính bệnh nguyên của tiểu đường.

Tác dụng này cũng có thể xảy ra với một số hormon khác của tuyến yên như adrenocorticotropin, thyroid-stimulating hormon và prolactin. Đặc biệt adrenocorticotropin làm tăng tiết cortisol vỏ thượng thận dẫn đến tác động của cortisol tăng nồng độ glucose trong máu và có thể gây tác động tương tự như GH.

Tiểu đường do tuyến yên (pituitary diabetes): Tăng tiết GH hay một số hormon khác của tuyến yên dẫn đến sự sử dụng glucose của tế bào giảm có thể dẫn đến tăng nồng độ glucose trong máu dẫn đến hiện tiểu đường - pituitary diabetes (khác với diabetes mellitus - tiểu đường do thiếu insulin sẽ được trình bày ở chương insulin, glucagon và bệnh tiểu đường)

Phát triển của xương và sụn - vai trò của somatomedins

GH không làm tăng quá trình phát triển và phân chia của những tế bào tiền sụn một cách rõ ràng trong môi trường nuôi cấy nhân tạo nhưng làm tăng quá trình phát triển của mô sụn khi tiêm trực tiếp cho động vật. Như vậy, GH có tác động gián tiếp đến mô sụn và xương. Nghiên cứu cho thấy GH kích thích gan sản xuất một số protein có kích thước nhỏ (khối lượng phân tử trong khoảng 4500 đến 7500) gọi là các somatomedin có tác dụng kích thích mô xương và sụn phát triển. Một số somatomedin có tác dụng tăng cường quá trình lắng đọng chondroitin sulfate và collagen (những yếu tố cần thiết cho quá trình hình thành và phát triển của xương và sụn). Các somatomedin có tác động tương tự nhau nhưng có thể chỉ khác nhau về mức độ kích thích.

Khi đầu xương gắn với thân xương, xương không có khả năng phát triển về chiều dài nhưng vẫn có khả năng tăng độ dày do quá trình tạo xương vẫn xảy ra ở màng xương. Chính vì vậy, GH dù có được tiết nhiều sau thời kỳ trưởng thành vẫn không có khả năng làm tăng chiều cao cơ thể. Tuy nhiên, quá dư thừa GH chỉ kích thích phần thân xương tăng chiều dày. Phần chiều dày thân xương dư thừa không gắn được với đầu xương sẽ làm xương có hình dạng không cân đối. Ví dụ về hiện tượng này là dô xương hàm, dô xương trán...

Với nồng độ rất thấp somatomedin đã có tác dụng tương tự như một GH ở nồng độ rất cao chứng tỏ hầu hết chức năng trao đổi chất của GH không thông qua ảnh hưởng trực tiếp của nó đến các mô mà thông qua tác dụng của các somatomedin.

Điều tiết tuyến yên tiết hormon sinh trưởng

Đã một thời gian rất dài người ta tin rằng quá trình tiết GH chỉ xảy ra khi cơ thể đang tăng trưởng và dừng lại ở tuổi trưởng thành. Điều này khác xa với thực tế vì mức độ tiết GH ở cả hai thời kỳ này gần như tương đương nhau. Hơn nữa, sự tiết GH thay đổi liên tục (trong thời gian tỉnh bằng phút) phụ thuộc vào các yếu tố dinh dưỡng và stress như tình trạng đói, hạ glycemia (hypoglycemia) hoặc nồng độ fatty acid trong máu quá thấp, vận động, bị kích thích hay bị chấn thương. GH cũng có thể được tăng tiết trong hai giờ đầu của giấc ngủ sâu.

Nồng độ trung bình của GH trong máu người trưởng thành khoảng 3 millimicrogam/ml và ở trẻ em là 5 millimicrogam/ml. Khi lượng protein hay carbohydrate dự trữ cạn kiệt, nồng độ này tăng rất cao và có thể tới mức 50 millimicrogam/ml. Nếu tiêm một số amino acid như arginine có thể làm tăng tiết GH.

Giảm protein trong tế bào một cách từ từ có quan hệ chặt chẽ hơn với quá trình tiết GH so với sự thay đổi nồng độ glucose. Kết quả nghiên cứu cho thấy dinh dưỡng protein có quan hệ mật thiết với GH. Chính vì vậy, điều chỉnh protein trong khẩu phần cần được ưu tiên khi muốn điều tiết quá trình tiết GH.

Quá trình tiết GH chịu ảnh hưởng bởi growth hormone releasing hormone (GHRH) và growth hormone inhibitory hormone (GHIH) (hay somatostatin) do vùng dưới đồi thị tiết ra và vận chuyển xuống tuyến yên qua hệ thống mạch cửa dưới đồi-tuyến yên (đã được đề cập ở phần trước). GHRH do nhân giữa bụng (ventromedial nucleus) của vùng dưới đồi tiết ra trong khi qua GHIH được điều khiển tại vùng lân cận với nhân này (cũng nằm trong vùng dưới đồi thị). Ventromedial nucleus còn mẫn cảm với hypoglycemia và gây cảm giác đói. Vì vậy ta có lý do để tin rằng một số tín hiệu làm thay đổi cảm giác thèm ăn có mối quan hệ với sự tiết hormon sinh trưởng (GH) như tình trạng quá xúc động, cơ thể bị tổn thương, stress... Thực nghiệm cũng cho thấy cholamine, dopamine, serotonin (do các hệ thống các nhau của vùng dưới đồi tiết ra) cũng làm tăng tiết GH.

Hormon sinh trưởng: Growth hormone

Hầu hết các cơ chế điều khiển tiết GH thông qua GHRH. Tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng somatostatin còn được các tế bào delta của đảo tụy tiết ra và có khả năng ức chế tế bào alpha, beta của đảo tụy tiết insulin và glucagon tương tự như quá trình ức chế tuyến yên tiết GH. Điều này chứng tỏ somatostatin có vai trò quan trọng trong điều khiển các hệ thống nội tiết.

Cơ chế điều khiển tiết GH và thông tin phản hồi sẽ tiếp tục được cập nhật. (Mời viết bổ sung!)

Rối loạn tiết hormon sinh trưởng

Panhypopituitarism

Giảm tiết tất cả các loại hormon của thùy trước tuyến yên. Hiện tượng này có thể gặp từ lúc sơ sinh hay muộn hơn, trong bất kỳ giai đoạn sinh trưởng nào.

Dwarfism (nhỏ bé, còi cọc, tí hon)

Có thể do thiếu năng tiết hormon của thùy trước tuyến yên trong thời kỳ đầu. Các phần của cơ thể vẫn có thể cân xứng với nhau nhưng toàn bộ cơ thể có kích thước nhỏ hơn bình thường. Một em bé 10 tuổi mắc hội chứng này có thể trông chỉ như một em bé 4-5 tuổi hay một thanh niên 20 tuổi trông chỉ như một em bé 7-10 tuổi.

Tuyến giáp và tuyến thượng thận của những người mắc hội chứng này vẫn có chức năng bình thường nhưng do cơ thể có kích thước nhỏ nên không cần nhiều hormon kích thích tuyến giáp trạng (thyroid stimulating hormone) và adrenocorticotrophic hormone. Trí não phát triển bình thường. Nếu do thiếu hụt tất cả các loại hormon tuyến yên (panhypopituitary dwarf) sẽ không đủ lượng hormon sinh sản cần thiết, không đạt được đủ mức độ thành thục. Nếu chỉ thiếu hormon sinh trưởng, cơ thể vẫn có thể có chức năng tiết hormon sinh sản, thành thục và sinh sản. Một số trường hợp hiếm gặp (Lorain dwarf), GH vẫn được tiết ra ở mức độ bình thường nhưng somatomedins không được sản xuất.

GH ở các loài động vật khác nhau và chỉ có tác dụng với các cá thể của chính loài đó hay các cá thể của loài khác rất gần với nó. GH của các động vật không phát huy tác dụng được với người. Vì vậy, hormon sinh trưởng của người (human growth hormone - hGH) được dùng để phân biệt với GH của các động vật khác. Thật khó có đủ lượng hGH từ tuyến yên của người bình thường để điều trị cho những bệnh nhân thiếu năng tiết GH. May thay, hGH có thể được vi khuẩn *Escherichia coli* tổng hợp với kỹ thuật DNA tái tổ hợp (recombinant DNA technology) và được dùng trong y học.

Panhypopituitarism ở người trưởng thành

Panhypopituitarism ở người trưởng thành có thể do hai loại khối u (craniopharyngiomas và chromophobe) chèn ép tuyến yên đến khi chức năng của các tế bào tuyến yên bị giảm trầm trọng hay bị đình trệ hoàn toàn. Bệnh cũng có thể do huyết khối hình thành trong động mạch nuôi tuyến yên (trường hợp này hay gặp khi phụ nữ bị sốc tuần hoàn máu sau khi sinh).

Ảnh hưởng của chứng bệnh này bao gồm: Giảm chức năng tuyến giáp trạng (hypothyroidism), giảm tiết glucocorticoid của tuyến thượng thận, ức chế tiết hormon sinh sản. Ngoại trừ hiện tượng rối loạn khả năng sinh sản, các triệu chứng khác có thể được hạn chế bằng cách tiêm hormon vỏ thượng thận và hormon tuyến giáp trạng.

Giantism (chứng khổng lồ)

Thường do các tế bào acidophil (các tế bào sản xuất GH) hoạt động quá mức hoặc thậm chí do khối u tế bào acidophil trong tuyến yên. GH được sản xuất với một lượng lớn, tất cả các mô phát triển nhanh quá mức và cơ thể có thể trở thành người khổng lồ.

Người mắc hội chứng này thường bị hyperglycemia, tăng quá trình phân chia của tế bào beta trong đảo tụy nên khoảng 10% bị mắc tiểu đường.

Nếu khối u acidophil không được điều trị, bệnh nhân dễ mắc chứng thiếu năng tuyến yên do tuyến bị phá hủy và có thể bị chết trước khi đến tuổi trưởng thành. Nếu được phát hiện sớm, khối u có thể được loại bỏ bằng phẫu thuật hay xạ trị.

Acromegaly

Nếu khối u acidophil hình thành khi đã qua tuổi trưởng thành, cơ thể sẽ không tăng được về chiều cao nhưng các mô mềm và các xương nhỏ ở bàn chân, bàn tay tiếp tục phát triển và xương tăng về độ dày; các xương sọ (hình thành do quá trình cốt hóa màng) như các xương vùng sọ, vùng mặt vẫn tiếp tục phát triển dẫn đến các hiện tượng như cằm dô, trán dô, bàn chân và bàn tay to, mũi to quá cỡ, lưng gù, các cơ quan như lưỡi, gan, thận...có kích thước quá cỡ.