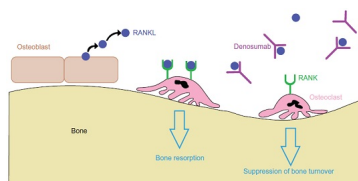


Bs CKII Nguyễn Ngọc Võ Khoa - Khoa Nội Tiêu hóa

Trong hai thập niên qua, chúng ta đã và đang có những tiến bộ mang tính cách mạng trong chẩn đoán và điều trị loãng xương. Các tiến bộ bao gồm những hiểu biết về sinh học của bệnh, nhện chẩn đoán, những chẩn đoán nguy cơ gãy xương trong nhóm có nguy cơ bệnh, nguy cơ tái gãy xương và nguy cơ tử vong và tìm kiếm các nguy cơ lâm sàng quan trọng, mô hình xương, các thuốc điều trị mới và các yếu tố gây loãng xương thứ phát. Thuốc điều trị đã làm giảm nguy cơ gãy xương (bao gồm các thuốc ức chế huy xương và kích thích tạo xương) và calcium & vitamin D). Theo những thông tin được công bố của tác giả Lê Anh Thơ - Bệnh viện Chẩn đoán - Hội Loãng xương TP Hồ Chí Minh trong Hội nghị Nội khoa Toàn quốc lần thứ IX, các những điều trị mới nhện nhện vào các chế phẩm trong chuyên hóa xương đang hứa hẹn hiệu quả cao hơn.



1. Phát triển những thuốc điều trị loãng xương mới dựa trên cơ sở các thành tựu về sinh học.

- Denosumab, kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody) kháng RANKL có tác dụng ức chế hiệu quả đã được chứng minh trên thực tế lâm sàng với hiệu quả cao và an toàn.

Trên cơ sở khám phá vai trò của hệ thống RANKL/RANK/OPG, hệ thống này đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh quy trình chu chuyển xương (bone remodelling). Vai trò chủ yếu của OPG là ức chế tế bào hủy xương, còn vai trò của RANKL là kích thích sự biệt hóa (differentiation) của tế bào hủy xương. Do đó, OPG và RANKL kết hợp thành một hệ thống kiểm soát quá trình tạo nên các tế bào hủy xương, kích hoạt quá trình chu chuyển xương.

- Kháng nguyên sclerostin, đã được nghiên cứu ở thực nghiệm (trên chuột) và lâm sàng (trên các phụ nữ mãn kinh) cho thấy làm tăng mật độ xương rõ rệt ở các địa điểm nghiên cứu. Những hiểu biết này dẫn đến một thời điểm mới trong điều trị loãng xương, bằng cách phát triển thuốc kháng nguyên sclerostin để tăng tạo xương song song với các liệu pháp ức chế hủy xương có thể dẫn đến việc điều trị loãng xương có hiệu quả hơn.

Trên cơ sở:

+ Khám phá sclerostin, một protein bài tiết bởi các tế bào xương (osteocyte), là một “sản phẩm” của SOST (một gene nằm ở nhiễm sắc thể 17), nên phát triển kháng nguyên có khả năng ức chế chức năng sinh học của sclerostin sẽ làm gia tăng khối lượng xương.

+ Khám phá vai trò, nguồn gốc và chức năng của tế bào xương (osteocyte - OCT). Tế bào xương có vai trò rất quan trọng trong chu chuyển xương. Chính các tế bào xương nhận tín hiệu từ stress (có thể qua các trục trục trục glucocorticosteroid), từ các thay đổi nội môi (hormon, cytokines...) và gửi tín hiệu đến các tế bào tạo xương và tế bào hủy xương trên bề mặt của xương và khởi đầu chu trình chuyển hóa xương.

+ Một điều hướng sự quan trọng là chính tế bào xương sẽ sinh ra sclerostin và sclerostin chỉ tìm thấy trong tế bào xương. Sclerostin di chuyển trên bề mặt của xương và liên kết với thụ thể LRP5/ LRP6 (những thụ thể kiểm soát lipid) trong hệ thống tín hiệu của Wnt (Wnt signalling pathway) và ức chế tạo xương.

+ Hệ thống tín hiệu của Wnt thực chất là glycoproteins đóng vai trò điều phối các mô, kiểm soát mô xương, kiểm soát sự phát triển của tế bào tạo xương. Thiểu sclerostin dẫn đến hội chứng sclerosteosis (về cơ bản xương đặc một cách bất bình thường) vì Wnt sẽ sinh ra nhiều tế bào tạo xương làm tăng mật độ xương. Hội chứng sclerosteosis là do đột biến của gen SOST. sclerostin là chất ức chế WNT.

- Odanacatib là chất ức chế cathepsin K (là men cysteine protease, chịu trách nhiệm làm thoái biến chất nền của xương - bone matrix), qua đó ức chế hoạt động của tế bào hủy xương (osteoclast). Thuốc đã được nghiên cứu ở phase III cho thấy an toàn và hiệu quả tăng BMD đồng nghĩa với các thuốc nhóm bisphosphonates và denosumab, mặc dù các marker hủy xương giảm ít hơn một chút so với 2 thuốc này.

- Vitamin D không phải là một "vitamin" bình thường mà thực chất là một loại hormone với các tác động tại mô xương và ngoài mô xương. Khi phơi nắng, da chúng ta tiếp xúc với tia tử ngoại (UVB), một loại cholesterol được sản sinh dưới da. Các tế bào tiếp xúc với vitamin D chuyển cholesterol vào hệ thống tuần hoàn và sơ trải qua hai giai đoạn chuyển hóa. Giai đoạn thứ nhất, cholesterol trải qua một quy trình chuyển hóa và sản sinh ra 25-hydroxyvitamin D, thường hay viết tắt là 25(OH) D3. Trong giai đoạn hai, 25(OH)D3 được vận chuyển đến thận và chuyển hóa thành 1,25-hydroxy vitamin D (thường viết tắt là 1,25(OH)2D3).

Ngoài việc tham gia duy trì sức khỏe xương, phòng ngừa té ngã và điều trị loãng xương, các khám phá mới đây khẳng định tầm quan trọng của vitamin D trong việc duy trì sức khỏe chung. Thiếu hụt vitamin D còn làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư, bệnh tim mạch, cao huyết áp, tai biến mạch máu não, đái tháo đường, vảy nến, viêm đường ruột, viêm khớp, viêm gan, nhiễm trùng, lao phổi, v.v...

- Một loạt thuốc mới có thể trở thành những liệu pháp điều trị loãng xương như: insulin DDK1 antagonist, GLP 2, PTH, Romacaleret...

+ Insulin còn có tác động đến quy trình chuyển hóa thông qua một marker tiêu xương (osteocalcin). Thiếu hụt insulin trong tế bào tiêu xương có thể dẫn đến giảm tiêu xương và tăng nguy cơ béo phì. Khám phá mới nhất về mối liên hệ giữa insulin và osteocalcin là một bước ngoặt quan trọng trong việc tìm hiểu mối liên quan giữa bệnh đái tháo đường và loãng xương.

+ Các thuốc nhóm raloxifene (lasofoxifene, bazedoxifene, arzoxifene...).

+ Glucagon like peptide 2 (GLP2) là hormone do ruột phóng thích ra khi có thức ăn. Sự hủy xương xảy ra tại đa bào tiêu xương có liên quan với việc nhện đói đêm và sự đóng GLP2 tiêm dưới da tiêu xương có thể làm giảm sự hủy xương. Nghiên cứu phase I và II trên phụ nữ mãn kinh cho thấy GLP2 tiêm dưới da tiêu xương có tác động làm tăng BMD, giảm các marker hủy xương nhưng không làm tăng các marker tiêu xương.

+ Hormone cận giáp (PTH) được xịt vào niêm mạc mũi.

- Nghiên cứu cho thấy, các markers chu chuyển xương cũng có thể được sử dụng để tiên lượng gãy xương và theo dõi kết quả điều trị.

- Một số kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh như sau:

+ Thăm dò độ vồng cong cột sống: công cụ để đo độ dày của xương bằng kỹ thuật chụp cắt lớp nhũ u mô tủy (MSCT scanner), phương pháp BIT (Bone Investigational Toolkit).

+ Sử dụng CT scan để tái tạo cấu trúc 3D của xương, qua đó đánh giá được chất lượng xương, (thay vì DEXA chỉ đánh giá được khối lượng xương).

+ Đánh giá chất lượng xương, qua cấu trúc xương bằng phương pháp – Micro MRI. Micro MRI được coi là biện pháp Sinh thiết xương sống (Virtual Bone Biopsy), phương pháp tiên để chẩn đoán và theo dõi loãng xương trong tương lai (The Future of Osteoporosis Diagnosis and Monitoring). Tuy nhiên các phương pháp này chưa thể áp dụng rộng rãi vì giá thành cao, bệnh nhân phải chịu một tia X lớn (nếu dùng CT hoặc MSCT).

3. Các thuốc điều trị loãng xương có mặt tại Việt Nam

a) Calcium và vitamin D: rất cần thiết phải bổ sung hàng ngày, đặc biệt trong suốt thời gian sử dụng các thuốc điều trị loãng xương.

- Calcium 500 - 1500mg (tùy mức độ thiếu hụt, lứa tuổi, tình trạng sức khỏe và bệnh lý).

Nguồn cung cấp: thực phẩm (đặc biệt là sữa & các sản phẩm chế biến từ sữa, đặc biệt là các chế phẩm chứa Calcium và vitamin D).

- Vitamin D3: 800 - 2.000 UI.

Nguy hiểm cung cấp: đặc biệt là, ảnh hưởng tới trẻ em, thực phẩm.

b) Các thuốc đang được sử dụng trên thị trường:

- Chủ yếu là nhóm bisphosphonates:

+ Đang uống:

□ Hàng tuần: Alendronate 70mg, Alendronate 70mg + Vitamine D3.

□ Hàng tháng: Ibandronate 150mg.

+ Đang nghiên cứu trong năm:

Zoledronic Acid (Aclasta). Góp phần tích cực vào việc cải thiện sự tuân thủ điều trị.

- Strontium Ranelate (Protelos) được sử dụng cho một số bệnh nhân không dung nạp với nhóm bisphosphonate.

- Raloxifene được sử dụng phòng ngừa và điều trị loãng xương sau mãn kinh.

4. Kết luận

Các nghiên cứu cơ bản, các thử nghiệm lâm sàng đã làm sáng tỏ hơn cơ chế hoạt động, các yếu tố ảnh hưởng đến hình thành chu chuyển xương và phát triển và kháng đỡ vai trò của các thụ thể giúp điều trị loãng xương ngày càng hiểu rõ và phù hợp hơn với từng nhóm bệnh. Chúng ta cũng biết khả năng chinh phục loãng xương qua phương pháp xẹp xương bột vôi còn là một thách thức lớn, vì vậy vôi đen tạo dựng ngay từ đầu một khung xương thật tốt cần nhiều nghiên cứu và là điều quan trọng nhất để phòng ngừa loãng xương và gãy xương sau này. Khoa học lúc nào cũng đi ra ngoài khuôn khổ, những phát hiện trong thời gian qua sẽ là tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo, những khám phá gần đây và sắp tới cho chúng ta hy vọng về khả năng chinh phục thật nhất các bệnh lý liên quan đến tuỷ, trong đó có loãng xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Winkler DG, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *The EMBO Journal* (2003) 22, 6267–6276.
2. Papapoulos SE. Targeting sclerostin as potential treatment of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70 Suppl 1: i119-22.
3. Gaudio A, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization- induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May;95(5):2248-53. Epub 2010 Mar 19.
4. Kawai M, et al. Emerging therapeutic opportunities for skeletal restoration. *Nature Review Drug Discovery* 2011; 10:141-156.
5. Frost SA, Nguyen ND, Black DA, Eisman JA, Nguyen TV. Risk factors for in-hospital post-hip fracture mortality. *Bone*. 2011 Jun 13. [Epub ahead of print].
6. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr; 96(4):1006-14. Epub 2011 Feb 2.
7. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W et al.: Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res*. 24, 744–752 (2009).
8. Fajardo RJ, Manoharan RK, Pearsall RS et al.: Treatment with a soluble receptor for activin improves bone mass and structure in the axial and appendicular skeleton of female cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Bone* 46, 64–71 (2010).
9. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W: A single dose of ACE-011 is associated with increases in bone formation and decreases in bone resorption markers in healthy postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res*. 22, S38 (2007).
10. Bromme D, Lecaille F: Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects: *Expert Opin. Investig. Drugs* 18, 585–600 (2009).
11. Gauthier JY, Chauret N, Cromlish W et al.: The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 18, 923–928 (2008).
12. Stoch SA, Zajic S, Stone J et al.: Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo- controlled Phase I studies. *Clin. Pharmacol. Ther*. 86, 175–182 (2009).
13. Bone HG, McClung MR, Roux C et al.: Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for

osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J. Bone Miner. Res.* 25, 937–947 (2010).

14. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ et al.: Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Three-year continued therapy and resolution of effect. *J. Bone Miner. Res.* 26(2),242–251 (2011).

15. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 361, 756–765 (2009).

16. Eastell R, Christiansen C, Grauer A et al.: Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 26(3),530–537 (2011).

17. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al.: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 356, 1809–1822 (2007).

18. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I et al.: Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone* 34, 140–147 (2004).

19. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B et al.: Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD. a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone* 45, 833–842 (2009).

20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E: FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos. Int.* 19, 385–397 (2008).