

Influența vârstei asupra efectelor toxice ale unor compuși chimici

Conf. dr. Croitoru Mircea Dumitru

UMFST Tîrgu Mureș

Disciplina de Toxicologie și Biofarmacie

Ce importanță ar putea avea vârsta în procesul toxic (nedorit, dar și chiar dorit)

- de-a lungul timpului modificarea vizibilă este creșterea dimensiunilor individului (înălțime, masă)
- SIMPLU: compensăm pe masa corporală cantitatea de substanță toxică acceptată sau medicament cu un efect dorit = PROBLMEĂ REZOLVATĂ
- de ce problemă rezolvată? – pentru că efectul depinde de concentrația plasmatică (parametru universal acceptat dar cu unele semne de întrebare și aceasta depinde de "dimesiunea individului"), DAR – exista dovezi științifice clare care:
 - Arată că vârsta și dezvoltarea individului în timp pot avea efect superior masei corporale!!!!!! în sensibilitatea la anumiți compuși toxici, doza corelată cu masa corporală
 - Ar putea fi o corelație alta decât masa corporală?

Tratarea psihologică diferită a categoriilor de vârstă
nu necesită și alte "tratamente" diferite???



Concentrația plasmatică în farmacologie și toxicologie:



- cel mai corelabil parametru cu efectul biologic
- **masa corporală a individului** ar trebui să fie soluția!!!!: determinăm doza acceptată sau doza recomandată (toxină sau medicament) în funcție de masa corporală = problemă rezolvată (**adică aceeași concentrație plasmatică: formula clasică concentrație = masă/volum**)
- **DAR: expunerea individului (AUC – aria de sub curba concentrație timp se corelează cel mai bine cu suprafața copropală) – pe toxicitatea cronică**
 - formula din fizică funcționează perfect, dar biologia necesită atenție sporită
- **Cum e diferită suprafața față de masa coprorală?**
 - când avem nevoie de mai multă vopsea? când **vopsim un cub sau cand vopsim cubul tăiat in 2 bucăți?**
 - exact în acest mod organismele vii de dimensiuni reduse au metabolism mult mai intens ca cele de dimensiuni mari
 - **EX: cine pare că se mișcă mai repede un elefant sau un șoarece?**

Dar omul nu se modifică de-alungul vieții, ca dimensiuni în domeniul șoarece – elefant!!!!

- e clar că așa ceva nu se întâmplă, așa că de ce mai discutăm de relația suprafață - masă???
- oare nu se întâmplă? celula ou (aprox. 100 – 200 um) din care pornește procesul vieții nu e diferită de un nou-născut, sau adult ca dimensiuni?; un sugar de 2-3 kg este comparabil cu un individ de 2 m și 100 kg?

Atunci, dacă acceptăm teoria suprafeței corporale, aceasta e soluția, nu?

- aparent da, dar oare sensibilitatea și modul de reacție a unui organism viu la substanțele din mediu este o variabilă STRICT dependentă de concentrația plasmatică????
- **DIN PĂCATE RASPUNSUL E NU!!!!**

Toxicitatea unui compus chimic

- compus chimic: medicament, supliment alimentar, aditiv alimentar, poluant, etc
- cel mai des, pentru compușii toxici cu care intrăm în contact, se stabilește o doză zilnică acceptată (ADI):
 - estimată pe baza unor experimente pe animale de experiență
 - stabilită în unitate de măsură (mg, ug, etc) / kg corp
 - **"estimată" a fi** doza care nu va produce la om efecte adverse, chiar dacă substanța se consumă de-a lungul vieții
 - foarte rar se stabilesc valori ADI bazate pe vârsta individului
- există probleme în metodologia de stabilire a acestei doze (ex: substanțe puternic active la nivel de receptor, dar fără toxicitate de tipul lezării unor țesuturi = valori ADI exagerat de mari)
- **nu toate substanțele se folosesc "pe parcursul întregii vieți"**, existând perioade în care consumul depășește valoarea ce nu produce efecte toxice (utilizarea medicamentelor, cosmeticelor, **suplimentelor alimentare** = efecte adverse posibile)
- multe teste pe animale din care derivă ADI nu se fac pe întreaga perioadă de viață a animalului - și atunci omul poate lua toata viața acel compus?
- doar greutatea corporală este cea care influențează doza non toxică/tolerabilă dintr-un compus?
- **suprafața corporală este mai bine corelată cu expunerea la un compus (AUC – profil al concentrațiilor plasmatic) ca masa corporală în intoxicațiile cronice**

Metode de exprimare a dozelor considerate nontoxice și acceptabile pentru contact zilnic pe parcursul vieții:

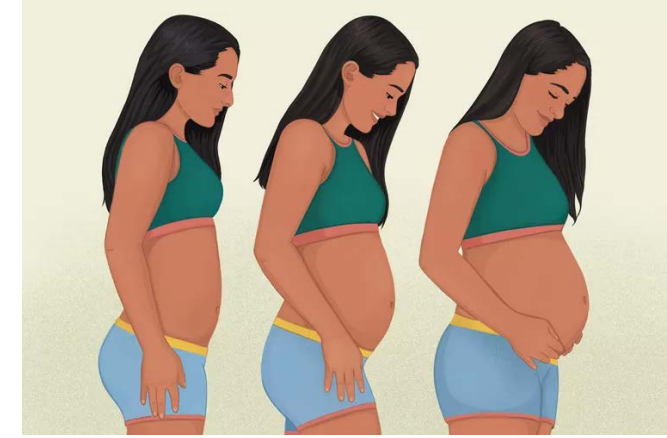
- 1. ADI exprimat în unități de masă / kg corp, fără alte mențiuni - majoritatea compușilor
- 2. ADI exprimat în unități de masă / kg corp cu categorii de vârstă – un număr redus de compuși
- 3. O concentrație maximă a unui compus într-un aliment, medicament, etc
 - uneori, ex patulina se fac diferențe în funcție de vârstă (copii = concentrație adulți/5)
- 4. ADI exprimat / individ: rar – carcinogene prin mecanism genotoxic (1,5ug/zi)
- 5. ADI exprimat în unități de masă / kg corp diferențiat în funcție de vârstă (extrem de rar)
- 6. TWI – asemănător cu ADI dar exprimat / săptămână
- 7. Concentrații maxime acceptate în sânge, urină sau organe, uneori diferențiate pe vârstă

Datele științifice + cele ale autorităților arată
uneori o diferențiere în funcție de vârstă!!!

Influența vârstei asupra unor parametrii ce influențează cinetica și efectul farmacologic al unui compus chimic

- copii mici au suprafață corporală specifică superioară adulților
 - per kg corp, suprafața pielii crește cu scăderea dimensiunilor individului
 - substanțele aplicate pe piele vor prezenta, în multe cazuri, toxicitate diferențiată între copii și adulți la aceeași doză/kg corp (ex: metol, camfor, etc)
 - apar diferențe în rata de metabolizare, absorbție, etc
 - explicație: suprafața corporală crescută comparativ cu masa corporală va duce la:
 - absorbție crescută la administrare cutanată datorită existenței suprafeței corporale crescute / kg corp
 - modificări de concentrație plasmatică (datorită raportului crescut suprafață / masă corporală)
 - imaturitatea la copiii foarte mici a unor bariere sau enzime de metabolizare hepatică
 - sensibilitate crescută a copiilor la acțiunea farmacologică a unor compuși chimici (ex: codeina)
 - sensibilitatea crescută a copiilor la anumite tipuri de efecte toxice (ex: efecte xenoestrogenice)
 - în uter există o sensibilitate crescută a fătului la anumiți compuși în anumite perioade
- persoanele în vârstă prezintă anumite diferențe comparativ cu adulții:
 - apar modificări în raportul țesut adipos/țesut muscular (diferențe în cinetica unor compuși)
 - apar modificări în funcțiile unor organe (metabolizare hepatică, clearance renal, etc)
 - aceste modificări duc la schimbarea cineticii (distribuție, eliminare, etc) și deci a concentrației plasmatică a compusului chimic și a persistenței acestuia în organism (sursa toxicității) chiar și dacă de păstrează doza / kg corp + boli asociate vârstei

Sarcina



- în timpul sarcinii fătul are anumite perioade de sensibilitate maximă la anumiți compuși = fereastra de toxicitate în sarcină!!!!!!!!!!
- în timpul dezvoltării noului organism viu există o sincronizare perfectă între formarea de noi celule, specializarea lor, intrarea unor celule în apoptoză, etc – aceste procese fiind caracteristice dezvoltării fătului vor avea un efect mult mai intens asupra lui decât asupra adultului
- substanțele teratogene cele mai periculoase sunt cele ce afectează fătul în lipsa oricărui efect observabil asupra mamei
- dezvoltarea anumitor caractere sexuale fac deosebit de sensibil fătul comparativ cu mama
- procesul de reproducere este oricum extrem de complicat și se estimează că doar ½ din sarcini duc la un copil perfect sănătos (se includ și pierderile de sarcină pre și postimplantare)
- teoria conform căreia doar în procesul organogenezei (săptămânile 3-8) substanțele pot fi teratogene este complet greșită!!!! – unii compuși sunt teratogeni și/sau doar în afara acestei perioade

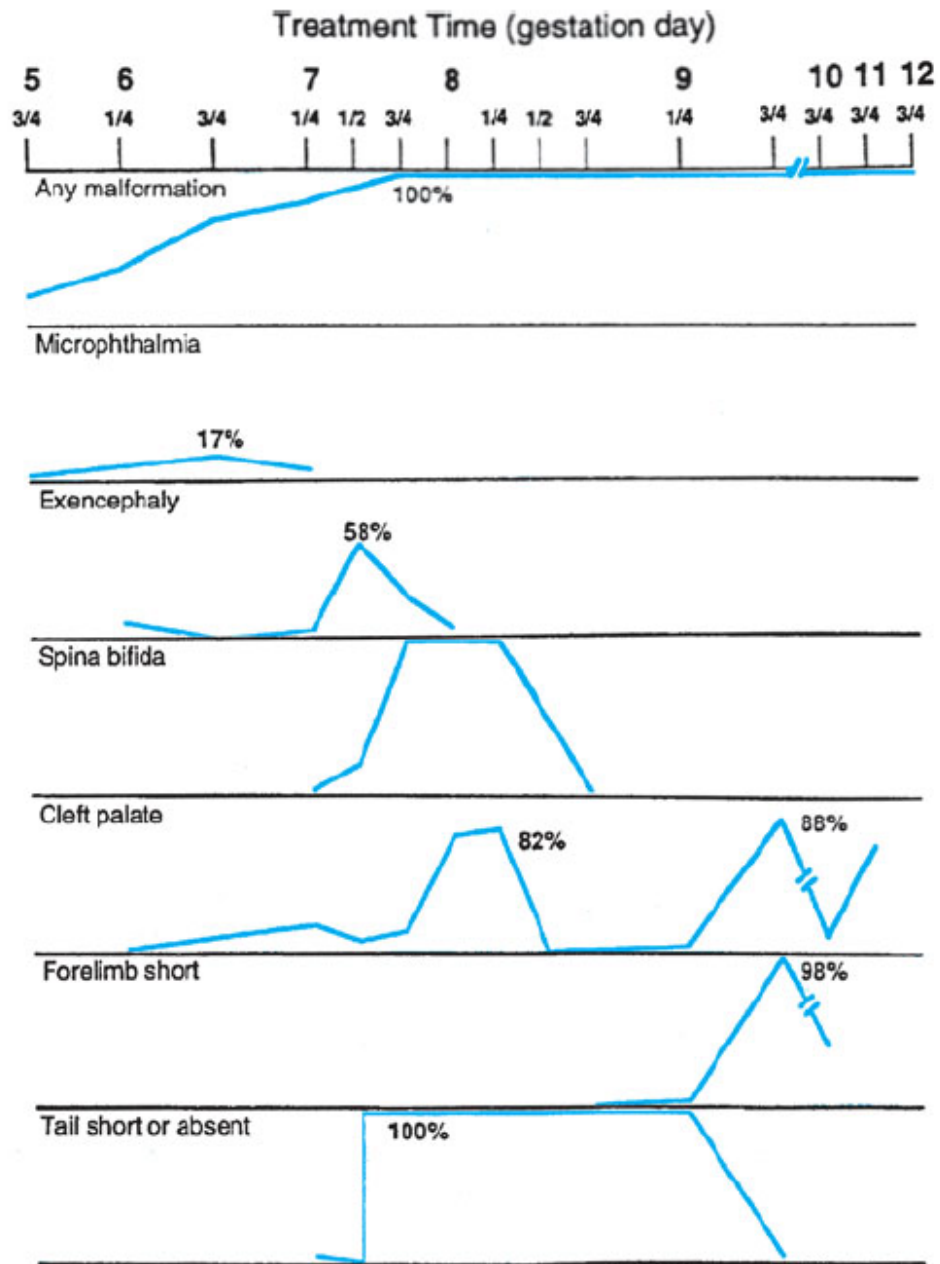


Figure 10-1. Critical periods of sensitivity for induction of various defects by retinoic acid in the hamster.

Doar un exemplu în sarcină:

- retinoizi sintetici administrați în **doză unică** în diferite perioadă de sarcină (cobai)

Exemple de substanțe ce afectează sever organismul ce se dezvoltă în uter și au efect minim asupra adultului

- alcoolul consumat de mamă, chiar la doze ce nu prezintă efecte toxice vizibile asupra ei, afectează intens fătul = sindrom alcoolic fetal (FAS)
 - creierul adultului fiind deja dezvoltat nu va fi atât de afectat ca cel al fătului ce se dezvoltă
- talidomida
 - compus folosit în sarcină pentru prevenția grețurilor matinale
 - fără toxicitate la mamă dar cu malformații severe la nou născut (mecanism incomplet elucidat)
- antiinflamatoarele nesteroidiene
 - sunt toxice dacă sunt folosite în luna a VIII-a și relativ inofensive la începutul sarcinii
- inhibitoarele enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, etc)
 - toxice folosite spre finalul sarcinii
- albastrul de metilen – supliment alimentar folosit pentru tratarea durerilor în gât și a infecțiilor urinare = compus teratogen dovedit la om
 - ampicilina este în categoria B în sarcină conform FDA = considerată sigură
- fumatul:
 - nicotina este neutoteratogen (plasturii, gumele, etc cu nicotină păstrează acest efect)
 - crește riscul de moarte subită la nou născut
 - efectele descrise în sarcină nu se regăsesc și la adulți
- etc, etc, etc

Copiii

- pe lângă efectul de creștere a concentrațiilor plasmaticice la aplicarea pe piele, datorită creșterii raportului suprafață corporală / masă corporală apare și o sensibilitate crescută, în unele cazuri, față de efectul substanței (la copii comparativ cu adulții)
 - decese asociate cu aplicarea pe piele a unor substanțe absolut sigure: mentol, camfor, DEET, etc – dar absolut sigure la adult – efectul suprafeței corporale ridicate față de adult
 - Pb – asociat cu reducerea IQ la copii, fără a afecta în mod semnificativ adulții (motivul interzicerii folosirii în benzină)
 - opioide – tratamentul durerii intense + alegerea codeinei 😊 (sensibilitate crescută + probleme de metabolizare CYP2D6)
 - anumiți coloranți alimentari (uneori în combinație cu benzoatul de sodiu) au fost implicați în inducerea sindromului ADHD la copii fără a afecta în mod vizibil adulții

Ce se întâmplă cu efecte toxice neobservabile la naștere? = nu s-a întâmplat nimic chiar dacă mama și implicit fătul au fost expuși compusului?

- interesant este că efectele de malformații cardiace se observă la aprox. 1 an
- **există dovedit termenul de carcinogen transplacentar**
 - ex: mama consumă un compus aparent inofensiv, care va duce în timp la un risc de cancer crescut (la maturitate) al copilului născut perfect sănătos
 - **câte astfel de substanțe există???**
 - efectul este descris la As – compus ultra studiat și verificat ca poluant
 - FOARTE IMPORTANT: un efect să poată fi dovedit trebuie:
 - nr. exagerat de mari de cazuri
 - interes/suspectarea problemei
 - etc, etc
 - **de mult ori nu se observă nici măcar vârful icebergului, ci a moleculei de apă din vârful ei – dar nu acea moleculă scufundă transatlantic**
 - **DE CE? – metodologiile, științifice, legale, etc combinate nu permit mai mult decât se poate face acum (2024) – coloranți dovediți toxici la copii din 1980 încă nu s-au interzis ci se vând cu atenționare pe etichetă – dacă vi se pare glumă, nu este**
- riscul de dependență de compuși chimici este crescut la copii mamelor dependente (**greu de explicat mecanismul: genetic sau expunere în uter?**)
- etc!!!

Efectul unui compus toxic consumat de mamă va afecta maxim copilul nenăscut încă?

- așa ar trebui să fie, nu? nepoții n-au fost expuși să pățească?

- Dietilsibestrolul – estrogen sintetic folosit în iminența de avort
 - evitarea cu succes a pierderii sarcinii
 - DAR: efecte semnificative, dovedite științific asupra copiilor
 - efect xenoestrogenic: afectare diferențiată în funcție de sex (risc de infertilitate, cancere nespecifice populației umane, etc)
- Copii afectați atunci în uter sunt ultimii care pot manifesta ceva după de substanța a fost interzisă în anii 70?
- Studii recente arată posibilitatea afectării și a nepoților (mai ales de sex feminin) = importanța considerării epigenomului când stabilim doze (toxice, medicamentoase, în alimente, etc)
- DES a înlocuit un compus mult mai toxic – folosit atăzi ca policarbonat – material de ambalare al alimentelor ???!!!!????

Persoanele vârstnice

- apar modificări în raportul masă lipidică/masă hidrică în organism, chiar dacă BMI rămâne același – concentrații diferite ale compusului (toxic, medicamentos, etc) în sânge dar mai ales în organele țintă
- apar modificări în "viteza" de funcționare a unor organe (metabolizare hepatică, eliminare renală, etc)
- apariția diverselor condiții patologice
- ce s-ar putea întâmpla?
 - ex: un caz absolut banal: o persoană vârstnică cu hiperaciditate gastrică și insuficiență renală are insomnii, anxietate, etc
 - cum se rezolvă: recomandăm Mg ca supliment conform "publicității"
 - rezultat: dacă persoanei respective i se mai recomandă și antiacide cu Mg + insuficiența renală + suplimentele cu Mg = modificarea inițială a ECG, fără măsuri = stop cardiac și deces
 - o persoană tânără, în formă maximă de sănătate, chiar dacă ar exagera cu suplimentele cu Mg, "probabil" nu va suferi efecte adverse
- Există multe cazuri în care la persoanele vârstnice pot apărea/agrava probleme severe de sănătate dacă nu se iau în calcul modificările aduse de vârstă în cinetica + dinamica unor substanțe

Tineri aproape maturi vs adulți

- la majoritatea medicamentelor observați lipsa diferenței (de multe ori peste 12-14 ani vs adult = aceeași doză)
- există cazuri, în special substanțe psihotrope (alcool, marihuana) unde s-a dovedit clar efectul toxic MULT mai intens la tineri ca la adulți
- dezvoltarea personalității, a creierului, etc sunt explicația fenomenului, astfel încât și acest aspect trebuie luat în considerare la prescrierea unui anumit medicament, oferirea de sfaturi, etc



Vă mulțumesc pentru atenție!!!