

UTJECAJ PREHRANE, PUŠENJA, ALKOHOLA I LIJEKOVA NA METABOLIZAM KSENOBIOTIKA

Lj. Skender

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Primljeno 20. III. 1991.

Prikazani su rezultati istraživanja utjecaja nekih životnih navika (načina prehrane, navike pušenja, konzumiranja alkohola i upotrebe lijekova) na metabolizam ksenobiotika. Opisane su osnovne značajke metabolizma i aktivnosti metaboličkih enzima. Relativno mali broj primjera, vjerojatno opravdan raznovršnošću i kompleksnošću problematike interakcije, ipak upućuje na značajan doprinos životnih navika interindividualnim razlikama u osjetljivosti prema toksičnosti ksenobiotika.

Ključne riječi: antipirin, citokrom P-448, citokrom P-450, etanol, metabolički enzimi, monoooksigenaze, toksičnost ksenobiotika.

U svakoj situaciji čovjek je istodobno izložen raznim egzogenim, tijelu stranim kemijskim supstancijama, ksenobioticima. Toksičnost pojedine tvari ne ovisi samo o njezinim toksikološkim značajkama (toksikokinetika, toksikodinamika) nego je i funkcija izložene biološke vrste, aktivnosti enzima koja je genetski predodređena te faktora okoline uključujući istodobnu izloženost drugim ksenobioticima, mikroklimatske uvjete (temperatura, vlaga, tlak), kao i životne navike (način prehrane, pušenje, konzumiranje alkohola, upotreba lijekova itd.). Spoznaja o svim tim faktorima kao mogućim uzrocima velikih interindividualnih razlika u biološkim pokazateljima pri jednakoj razini profesionalne izloženosti nekoj kemijskoj noksi direktan je povod nastanka ovog prikaza.

Iz raznovrsnog i kompleksnog područja interakcije, gdje se ne može predvidjeti ni kvalitativno ni kvantitativno djelovanje pojedinog sastojka smjese izdvojeni su i u ovom prikazu opisani dostupni rezultati istraživanja utjecaja načina prehrane, navike pušenja, konzumiranja alkohola i upotrebe lijekova, dakle nekih životnih navika na metabolizam ksenobiotika. Razmatrajući tu temu potrebno je prvo istaknuti osnovne značajke metabolizma ksenobiotika odnosno aktivnosti metaboličkih enzima. Oskudan broj radova koji istražuju interakciju najbolje odražava činjenica da je uvodni dio o metabolizmu opsežniji od opisa utjecaja životnih navika na metabolizam ksenobiotika.

METABOLIZAM KSENOBIOTIKA

Metabolizam ksenobiotika odvija se u dvije faze: biotransformacija koja uključuje nekoliko tipova kemijskih reakcija (oksidacija, redukcija, hidroliza) i konjugacija početnog spoja ili metabolita s endogenim spojevima poput glukuronske kiseline, nekih aminokiselina, sulfata ili nekih alkil-skupina, da bi se stvorili polarniji spojevi koji se lakše od početnog odstranjuju iz organizma (1). Većina metaboličkih reakcija katalizirana je enzimima ovisnim o citokromu P-450, tzv. monooksigenazama (2). Sustav citokroma P-450 sastavljen je od nekoliko različitih izoenzima koji se razlikuju po svojim fizičkokemijskim osobinama, slijedom aminokiselina, specifičnošću prema supstratu, kinetici, imunološkim osobinama (3). Budući da metabolički enzimi kataliziraju reakcije spojeva vrlo različite kemijske strukture, potreban je i vrlo fleksibilan metabolički sustav. Zato monooksigenaze ne posjeduju izrazitu selektivnost prema supstratu. Sustav citokroma P-450, kao i mnogi drugi enzimi koji metaboliziraju ksenobiotike smješten je u endoplazmatskom retikulumu stanica jetre, ali je nađen i u gotovo svim istraživanim tkivima i filogenetski je univerzalan (4).

Istraživanjima provedenim zadnjih petnaest godina utvrdile su se dvije glavne uloge monooksigenaza ovisnih o citokromu P-450: fiziološka uloga u biosintezi i metabolizmu kolesterola, žučnih kiselina, steroidnih hormona, prostaglandina itd. i detoksikacijska ili aktivacijska uloga jer ti enzimi čine s jedne strane zaštitni sustav organizma protiv štetnih učinaka ksenobiotika a s druge taj tzv. detoksikacijski sustav katalizira i aktivaciju kemijskih supstancija (5). Metaboličkom aktivacijom kemijskog spoja nastaju vrlo reaktivni elektrofilni produkti (reaktivni intermedijati) koji mogu reagirati unutar stanice s proteinima i nukleinskim kiselinama uzrokujući citotoksičnost, nekrozu stanica, mutacije i maligne promjene (6, 7). Budući da procesi metaboličke detoksikacije i aktivacije teku istodobno i zapravo su katalizirani istim ili sličnim enzimskim sustavima, ne može se logički objasniti kako jedna obitelj enzima može djelovati u dvije dijametralno suprotne fiziološke reakcije (1). U novije vrijeme, međutim, postavljena je hipoteza o postojanju dviju obitelji ili podobitelji citokroma P-450 i P-448, s različitim strukturama i djelovanjem, tj. da citokromi P-450 uglavnom sudjeluju u detoksicirajućim oksidativnim biotransformacijama, a citokromi P-448 u oksidativnim aktivacijama (5). U prilog toj teoriji ide i nalaz uglavnom citokroma P-448 u riba i drugih morskih životinja pa se pretpostavlja da je u nekoj fazi razvoja, prijelazom vodozemaca na kopno i povećanom izloženošću ksenobiotičima, stimuliran razvoj detoksicirajućih citokroma P-450 (8). Stereokemijske osobine pojedine supstancije smatraju se danas glavnim uzrokom razlike njihove toksičnosti (1). Naime, razlika između oksidativne aktivacije nekoga kemijskog spoja i oksidativne detoksikacije objašnjava se uvrštavanjem kisika u konformacijski povoljan položaj molekula supstrata i citokroma P-450 te slijedi brza konjugacija koja dovodi do detoksikacije, dok oksigenacija u konformacijski nepovoljnom položaju s citokromom P-448 rezultira aktivacijom supstancije u reaktivni intermedijat.

AKTIVNOST METABOLIČKIH ENZIMA

Brzina enzimske oksidacije u jetri faktor je koji ograničuje odstranjenje određene kemijske supstancije iz tijela i/ili stvaranje reaktivnih metabolita. Svaki faktor koji mijenja aktivnost metaboličkih enzima dovodi do indukcije ili inhibicije metaboličkih reakcija uzrokujući povećanu ili smanjenu toksičnost ovisno o odnosu toksičnosti početnog spoja i njegovih metabolita. Naime, ako je toksičnost neke supstancije karakteristika nje same, a ne metabolita, indukcija metaboličkih enzima uzrokuje ubranu detoksikaciju i smatra se zaštitnim mehanizmom. Međutim, danas se zna da su reaktivni metaboliti odgovorni za toksični učinak mnogih (primarno inertnih) ksenobiotika, i u tom slučaju indukcija enzima dovodi do povećanja toksičnosti, a inhibicija enzima je povoljniji mehanizam.

Inhibicija enzima može biti kompetitivna (reverzibilna), kad se dva ili više supstrata istodobno natječu za isti aktivni centar citokroma P-450 i nekompetitivna (ireverzibilna) kad dolazi do metaboličke aktivacije i kovalentnog vezanja za enzim. Kao rezultat inhibicije enzima, koja može biti dugotrajna pa čak i stalna, neke supstancije ne mogu se metabolizirati te njihova toksičnost može biti značajno povećana ako se one normalno detoksiciraju tim enzimskim sustavom, odnosno značajno smanjena ako je taj enzimski sustav odgovoran za metaboličku aktivaciju. Kako monooksigenaze sudjeluju u metabolizmu i egzogenih i endogenih spojeva, kompeticija za različite enzime je česta. Ako su koncentracije ksenobiotika male i razine u tkivima niske, prevladava proces detoksikacije, nastajanje reaktivnih intermedijata je minimalno a može se uspješno deaktivirati zaštitnim intracelularnim nukleofilima, npr. glutationom. Nasuprot tome, velika koncentracija ksenobiotika ili istodobna izloženost većem broju ksenobiotika uzrokuje zasićenje detoksikacijskih putova metabolizma te korištenje drugih metaboličkih putova i moguću aktivaciju.

Inducirajući agensi dijele se tradicionalno u dvije klase, jednu predstavljenu fenobarbitonom koja inducira P-450 enzime i drugu predstavljenu 3-metilkolantrenom koja inducira citokrom P-448 enzime (1). Učinak indukcije je kompleksan i u odnosu na toksičnost razlikuje se od jednog do drugog spoja. S patološkog stajališta, proliferacija stanica glatkog endoplazmatskog retikuluma glavni je učinak i hepatomegalija je opća pojava indukcije. Povećanje aktivnosti monooksigenaza može ubrzati i biotransformaciju samog induktora te endogenih i egzogenih supstancija koje se metaboliziraju tim istim enzimskim sustavom. Može doći do ubranog katabolizma lijekova, povećanja inaktivacije fizioloških hormona i vitamina i promjene biotransformacije (inaktiviranja ili aktiviranja) drugih egzogenih tvari. Teško je interpretirati rezultate indukcije metaboličkih enzima na temelju postojećeg znanja. Dosada su sve zapažene kemijski inducirane promjene aktivnosti metaboličkih enzima bile reverzibilne pod uvjetom da nije došlo do toksičkog oštećenja jetre, jer kako se određeni agensi izlučuje, tako se oporavlja funkcija metaboličkih enzima. U pokusima s eksperimentalnim životinjama *Foa* i *suradnici* (9) zaključuju da je s obzirom na odnos doza-učinak indukcija monooksigenaza jedna od prvih bioloških promjena koja se može otkriti nakon primjene induktora. *Rubin* (10) smatra da se indukcija enzima ne treba neminovno smatrati toksikološkim odgovorom, nego samo prilagodavanjem jetre

na postojeću izloženost. *Bergamaschi i suradnici* (11) predlažu procjenu aktivnosti jetrenih enzima kao jedan od mogućih pristupa kontrole profesionalne hepatotoksičnosti, a *Dossing* (12) drži opravdanim promatrati promjenu enzimske aktivnosti kao biološku promjenu s potencijalno štetnim posljedicama na organizam čovjeka.

Procjena aktivnosti metaboličkih enzima moguća je pomoću direktnih metoda koje se osnivaju na *in vitro* određivanju sadržaja i aktivnosti enzima u uzorcima jetrenog tkiva dobivenog biopsijom (13) te indirektnih metoda koje se osnivaju na *in vivo* promjenama farmakokinetičkih parametara određenih test supstancija ili određivanjem endogenih spojeva koji se metaboliziraju istim enzimskim sustavom (14). U zdravih ljudi, zbog etičkih razloga, jedini mogući put procjene aktivnosti jetrenih monooksigenaza je ovaj drugi. Za istraživanja *in vivo* dosada je najviše primjenjivan antipirinski test (12, 15). Antipirin je supstancija koja ima sve farmakokinetičke osobine potrebne za takva istraživanja. Ostali lijekovi koji se ponekad koriste jesu aminopirin, fenilbutazon, metronidazol, kofein, diazepam, fenacetin, teofilin, a endogeni spojevi koji se određuju u procjeni aktivnosti metaboličkih enzima jesu 6-hidroksi kortizol i D-glukarna kiselina (12).

UTJECAJ PREHRANE NA METABOLIZAM KSENOBIOTIKA

U novije vrijeme sve je veća spoznaja o važnosti hrane u manifestiranju toksičnosti ksenobiotika. Ako je prehrana uravnotežena, tj. ako su sve potrebe za bitnim sastojcima, vitaminima, esencijalnim elementima, proteinima, lipidima, ugljikohidratima podmirene, veća je vjerojatnost da će takva osoba biti otpornija prema djelovanju kemijskih agenasa. Adekvatna prehrana je bitna, osim za održavanje homeostaze i za pravilno funkcioniranje detoksikacijskog sustava organizma.

Dok su istraživanja o utjecaju prehrane na aktivnost metaboličkih enzima u eksperimentalnih životinja brojna (16), u ljudi su rijetka. Smatra se da proteini u hrani reguliraju metabolizam kemijskih supstancija u jetri na način da hrana s visokim sadržajem proteina ubrzava metabolizam i suprotno (17). Istraživanjima u ljudi nađeno je da zamjena hrane s visokim sadržajem ugljikohidrata (18, 19) odnosno masti (19), visokoproteinskom hranom uvjetuje značajno povećanje metabolizma. To se zaključuje po značajno sniženom biološkom poluživotu odnosno povećanom klirensu antipirina i teofilina. Veća zastupanost masti, zasićenih ili nezasićenih, u hrani na račun ugljikohidrata nije utjecala na metabolizam niti antipirina niti teofilina (20). U vegetarijanaca je biološki poluživot antipirina produžen za 50% u usporedbi s nevegetarijancima (21). *Nakajima i suradnici* (22), međutim, tvrde na temelju istraživanja metabolizma osam organskih otapala u štakora da su ugljikohidrati, a ne proteini odgovorni za brzinu metabolizma tih spojeva: hrana s manjom zastupanošću ugljikohidrata znatno povećava metabolizam bez obzira na sadržaj proteina odnosno masti. Činjenica jest da je u svim prethodnim istraživanjima sadržaj proteina u hrani mijenjan na račun ugljikohidrata i hrana je ostala izokalorična, tj. visokoproteinska hrana bila je ujedno hrana s malo ugljikohidrata i obrnuto.

Dok *Reindenberg i Vesell* (23) nisu našli utjecaj smanjenog unosa kalorija hranom na metabolizam u ljudi, *Krishnaswamy i Naidu* (24) su u neishranjenih ljudi, koji su međutim i pušili cigarete i pili alkohol, našli povećani metabolizam antipirina. *Fraser i suradnici* (21) vjeruju da bi neishranjenost u ljudi mogla uvjetovati smanjenje metabolizma. Smanjen unos hrane u eksperimentalnih životinja uzrokovao je indukciju metabolizma nekih aromatskih i kloriranih hlapivih ugljikovodika (25) odnosno povećanje hepatotoksičnosti tetraklorugljika (26). Od vrsta hrane koje stimuliraju metabolizam u ljudi poznati su kupus, prokulica (27), meso prženo na roštilju s drvenim ugljenom (28). Pretpostavlja se da su za indukciju enzima odgovorni u kupusu i prokulici nađeni indol-3-acetonitril, indol-3-karbinol i 3,3'-diindolilmetan (29), a u mesu prženom na roštilju s drvenim ugljenom policiklički aromatski ugljikovodici, benzo(a)piren, dibenz(a,h)antracen i benz(a)antracen (30), poznati induktori sinteze jetrenih enzima u štakora (31).

Čini se da su metilksantini, kofein (1,3,7-trimetilksantin), teobromin (3,7-dimetilksantin) i teofilin (1,3-dimetilksantin), prisutni u kavi, čaju, kakau, koka-koli, čokoladi, inhibitori metabolizma u ljudi (30, 32, 33). *Fraser i suradnici* (34) su našli u stanovnika zapadne Afrike, koji su žvakali kola-orahe, inhibiran metabolizam antipirina.

Prehrana ne utječe samo na metabolizam ksenobiotika nego i na njihovu raspodjelu. Npr. hrana bogata mastima uvjetuje povećanu koncentraciju lipida u serumu, mijenja se koeficijent razdjeljenja tkivo—krv a time i raspodjela lipofilnih spojeva. O količini masnog tkiva ovisi opterećenje organizma lipofilnim spojevima; što je više masnog tkiva dulje je razdoblje izloženosti tim spojevima.

Već ovih nekoliko primjera o interakciji hrane i određenih test-supstancija upućuje na značajnost utjecaja prehrane na interindividualne razlike u osjetljivosti prema toksičnosti ksenobiotika.

UTJECAJ PUŠENJA NA METABOLIZAM KSENOBIOTIKA

Dim cigareta sadrži brojne kemijske spojeve (navodi se čak više od 3000 identificiranih) koji mogu inducirati citokrome P-450 na različitim mjestima u organizmu (35). Ističu se po zastupanosti policiklički aromatski ugljikovodici: (benzo(a)piren, benz(a)antracen, dibenz(a,h)antracen, krizen, antracen i fenantren), ugljik monoksid, kadmij, benzen, nikotin, akrolein, neki pesticidi i dr. (36). Policiklički aromatski ugljikovodici su osumnjičeni kao odgovorni za toksični učinak.

U ljudi je nađena stimulacija aktivnosti enzima placente pod utjecajem pušenja cigareta (37). Induktivni učinak pušenja na metabolizam lijekova prvi su prikazali *Pantuck i suradnici* (38) na primjeru fenacetina čiji je biološki poluživot bio znatno kraći u pušača nego u nepušača. Općenito, najviše je istraživanja o utjecaju pušenja na toksikokinetiku lijekova (39–43). Ističe se kao neobično važna interakcija (indukcija) pušenja i često upotrebljavanog teofilina, bronhospazmolitika s vrlo uskom terapijskom širinom (44). Metabolizam teofilina ovisi ne samo o broju cigareta na dan nego i o duljini razdoblja nakon prestanka pušenja, pa se predlaže praćenje koncentracije teofilina u serumu tijekom razdoblja odvikavanja od pušenja (45). Jasan je zaključak da pušenje znatno doprinosi interindividualnim razlikama metabolizma lijekova (46).

Mnoge supstancije prisutne u duhanu mogu biti i kemijske nokse na radnom mjestu te pušenje znatno doprinosi razini izloženosti tim spojevima (47). Općenito, interferencija pušenja s apsorpcijom industrijskih kemikalija neobično je važan problem u medicini rada. *Wigaeus-Hjelm i suradnici* (48) istraživali su utjecaj pušenja na toksikokinetiku toluena u dobrovoljaca dok su bili pušači te nakon prestanka pušenja. Nije nađena razlika koncentracija ni toluena u krvi ni hipurne kiseline u urinu. Klirens toluena bio je, međutim, značajno smanjen nakon prestanka pušenja što bi moglo značiti da pušenje ubrzava eliminaciju toluena iz organizma ali su isto tako nakon prestanka pušenja bile promijenjene plućna ventilacija (smanjena) i tjelesna težina (povećana), parametri koji utječu na klirens.

UTJECAJ ALKOHOLA NA METABOLIZAM KSENOBIOTIKA

Konzumiranje alkohola je najvjerojatnije najvažniji faktor okoline koji utječe na toksikokinetiku ksenobiotika. Upotreba je vrlo raširena, i to u višegramskim dozama (u manjim koncentracijama djeluje kao blag sedativ). Etanol ima dva suprotna učinka na metabolizam – pokazuje i inhibiciju i indukciju metaboličkih enzima. Uglavnom se metabolizira pomoću enzima alkohol dehidrogenaze i acetaldehid dehidrogenaze (49) a drugi metabolički put ide preko jetrenog sustava monooksigenaza ovisnih o citokromu P-450 (50). Koliko će taj put metabolizma etanola biti zastupan ovisi o koncentraciji etanola; što je veća koncentracija, veći je postotak metabolizma preko monooksigenaza. U ljudi koji rijetko piju kinetika izlučivanja etanola može se grubo prikazati reakcijom nultog reda i ovisi o aktivnosti alkohol dehidrogenaze. Ti enzimi nisu inducibilni za razliku od sustava monooksigenaza. Kronično uzimanje alkohola uzrokuje povećanje aktivnosti nekih monooksigenaza (51) i najvjerojatnije je adaptacija enzimskog sustava indukcijom razlog veće tolerancije alkohola u kroničnih alkoholičara. Nađena je povećana metabolička aktivacija nekih arilamina u izoliranim hepatocitima teškog alkoholičara u usporedbi s ljudima koji ne konzumiraju alkohol. Takav nalaz objašnjava osjetljivost prema nekim genotoksičnim spojevima koja može biti uvjetovana prethodnom izloženosti alkoholu.

Veća tolerancija lijekova u kroničnih alkoholičara također se objašnjava indukcijom monooksigenaza (52) te povećanjem metabolizma lijekova u alkoholičara (53). Nasuprot tome, jednokratna primjena etanola neposredno prije uzimanja meprobamata ili pentobarbitona uvjetovala je produženje biološkog poluživota tih lijekova dva do četiri puta (54). Inhibicijskim učinkom etanola objašnjava se depresija središnjeg živčanog sustava pri istodobnom uzimanju sedativa ili hipnotika s alkoholom. Poznat je primjer kompetitivne inhibicije metabolizma metanola odnosno etilenglikola etanolom te se etanol koristi kao antidot u terapiji otrovanja tim spojevima. Dosljedno navedenom, etanol inhibira i metabolizam nekih organskih otapala – N,N'-dimetilformamida (55), m-ksilena (56), stirena (57), toluena (58), trikloretilena (59). Redovno konzumiranje alkoholnih pića, pak, čini se, ubrzava izlučivanje toluena (60). *Juntunen i suradnici* (61) nalaze povećanu potrebu za alkoholom u radnika izloženih toluenu. Etanol potencira hepatotoksične učinke kloroforma i tetraklorugljika (62).

Očite su moguće posljedice konzumiranja alkohola koje je, međutim, teško procijeniti. To se posebno odnosi na istodobno uzimanje lijekova, a i na izloženost nekim drugim kemijskim supstancijama, to više što je poznata »vjerodostojnost« izjava o uzimanju alkoholnih pića.

UTJECAJ LIJEKOVA NA METABOLIZAM KSENOBIOTIKA

Za mnoge lijekove vrijedi pravilo da postoje u organizmu u dva oblika, kao slobodni, farmakološki aktivni, difuzibilni i pogodni za metabolizam i izlučivanje, i vezani na proteine plazme, uglavnom albumin, pa su farmakološki inertni, nedifuzibilni i ne mogu se dalje ni metabolizirati ni izlučiti. Lijekovi koji se vežu za proteine plazme djeluju na distribuciju drugih kemijskih supstancija s tom istom osobinom. S jedne strane, može doći do porasta koncentracije lijeka u nevezanu, slobodnu obliku uvjetujući povećani biološki učinak. S druge, pak, strane npr. poznato je u plazmi povišenje koncentracije trikloroctene kiseline (metabolita nekih kloriranih ugljikovodika), koja ima također osobinu vezanja za albumin, te povećano izlučivanje urinom u slučaju uzimanja salicilata, sulfonamida i fenilbutazona (63).

Najčešća su istraživanja interakcije u farmakologiji. Fenobarbiton je poznati induktor jetrenih monooksigenaza; povećava metabolizam više od 60 lijekova (64). Izoenzimi inducibilni fenobarbitonom imaju afinitet prema toluenu i stirenu (65). Rezultati učinka fenobarbitona na metabolizam benzena nisu jednoznačni (65, 66). Citotoksičan učinak tetraklorugljika, istraživani na izoliranim hepatocitima, veći je kad je sustav citokroma P-450 induciran prethodnom primjenom fenobarbitona (67). Isti je učinak nađen i u ljudi (68). Cimetidin i propranolol su poznati inhibitori monooksigenaza ovisnih o citokromu P-450 (69, 70). Istraživanja *Dossinga i suradnika* (71), međutim, nisu pokazala nikakav utjecaj tih lijekova na metabolizam toluena. Upotreba kontracepcijskih tableta također inhibira aktivnost nekih metaboličkih enzima, zaključujući prema produženom biološkom poluživotu antipirina ali ne i fenilbutazona (72, 73).

ZAKLJUČAK

Ovaj prikaz usprkos ograničenom broju interakcija koje opisuje ukazuje na to koliko se malo pažnje poklanja istraživanju miješane izloženosti. Tome je pak uzrok izrazito kompleksna problematika interakcije kemijskih supstancija. Zajednički nazivnik metaboličkih interakcija svestrana je priroda jetrenih monooksigenaza koje metaboliziraju različite supstancije i po strukturi i biološkoj aktivnosti, kao i činjenica da aktivnost tih enzima može biti inducirana ili inhibirana drugim, istodobno primijenjenim, ksenobioticima. Najviše je istraživanja interakcije lijekova u farmakologiji. Iz tih, kao i iz istraživanja u normalnoj populaciji radnika, očite su velike interindividualne razlike. Te razlike velikim dijelom mogu se pripisati različitosti reakcija biotransformacije na koje utječu i činioci navedeni u ovom radu. Oni, međutim,

nisu jedini. Velika biološka varijabilnost otežava otkrivanje interakcije sve dok nije izrazita. Zbog toga, istraživanje interakcija u transverzalnim epidemiološkim istraživanjima nije adekvatno, nego se preporučuju longitudinalna istraživanja gdje svaka osoba služi kao vlastita kontrola. Dosada su se istraživanja miješane izloženosti obavljala pretežno na pokusnim životinjama. Valja biti izuzetno pažljiv u ekstrapolaciji takvih rezultata jer interakcije u različitim biološkim vrstama mogu biti sasvim različite. Osim toga uvijek se postavlja pitanje značajnosti nalaza na pokusnim životinjama kojima se primjenjuju neprimjereno visoke doze određenih supstancija. Budućim bazičnim istraživanjima enzima te kliničkim istraživanjima u ljudi tek će se moći procijeniti značajnost rezultata, dobivenih *in vitro* i *in vivo* na pokusnim životinjama, za opću populaciju.

LITERATURA

1. Parke DV. Activation mechanisms to chemical toxicity. Arch Toxicol 1987;60:5–15.
2. Omura T, Sato R. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. J Biol Chem 1964;239:2370–8.
3. Lu AYH, West SB. Multiplicity of mammalian microsomal cytochromes P-450. Pharmacol Rev 1980;31:277–95.
4. Guengerich FP, Mason PS. Immunological comparison of hepatic and extrahepatic cytochromes P-450. Mol Pharmacol 1979;15:154–64.
5. Ioannides C, Lum PY, Parke DV. Cytochrome P-448 and the activation of toxic chemicals and carcinogens. Xenobiotica 1984;14:119–37.
6. Jerina DM, Daly JW. Arene oxides: A new aspect of drug metabolism. Science 1974;185:573–82.
7. Gillete JR, Mitchell JR, Brodie BB. Biochemical mechanisms of drug toxicity. Ann Rev Pharmacol 1974;14:271–88.
8. Bridges JW. The role of the drug-metabolizing enzymes. U: Environmental chemicals, enzyme function and human disease. Excerpta Medica 1980:5–24.
9. Foa V, Maroni M, Ferioli A, Fait A, Colombi A. Microsomal enzyme induction and heme synthesis abnormalities may offer new indicators for biological monitoring in occupational and environmental medicine. Am J Ind Med 1986;10:105–9.
10. Rubin RJ. Biological indices of enzyme induction as markers of hepatic alterations. U: Foa V, Emmett EA, Maroni M, Colombi A, ur. Occupational and Environmental Chemical Hazards. Chichester, England: Ellis Horwood Ltd, 1987:127–36.
11. Bergamaschi E, Mutti A, Ferrari M. et al. Liver damage and enzyme induction tests among styrene exposed workers. U: Foa V, Emmett EA, Maroni M, Colombi A, ur. Occupational and Environmental Chemical Hazards. Chichester, England: Ellis Horwood Ltd, 1987:159–63.
12. Dossing M. Noninvasive assessment of microsomal enzyme activity in occupational medicine. Int Arch Occup Environ Health 1984;53:205–18.
13. Shoene B, Fleischman RA, Remmer H, von Olderhausen HF. Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver. Eur J Clin Pharmacol 1973;4:65–73.

14. Park BK. Assessment of the drug metabolism capacity of the liver. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:631–51.
15. Vesell ES. The antipyrine test in clinical pharmacology: conceptions and misconceptions. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:275–86.
16. Ioannides C, Parke DV. Effects of nutrition on chemical toxicity. U: *Health Aspects of Chemical Safety – Interim Document 11, Combined Exposures to Chemicals*, WHO Copenhagen, 1983;415–41.
17. Campbell TC, Hayes JR. Role of nutrition in the drug-metabolizing enzyme system. *Pharmacol Rev* 1974;26:171–97.
18. Alvares AP, Anderson KE, Conney AH, Kappas A. Interactions between nutritional factors and drug biotransformations in man. *Proc Natl Acad Sci* 1976;73:2501–4.
19. Kappas A, Anderson KE, Alvares AP. Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20:643–53.
20. Anderson KE, Conney AH, Kappas A. Nutrition and oxydative drug metabolism in man: Relative influence of dietary lipids, carbohydrate and protein. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:493–501.
21. Fraser HS, Mucklow JC, Bulpitt CJ, Khan C, Mould G, Dollery CT. Environmental effects on antipyrine half-life in man. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:799–808.
22. Nakajima T, Koyama Y, Sato A. Dietary modification of metabolism and toxicity of chemical substances – with special reference to carbohydrate. *Biochem Pharmacol* 1982;31:1005–11.
23. Reindenberg MM, Vesell ES. Unaltered metabolism of antipyrine and tolbutamide in fasting man. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:650–6.
24. Krishnaswamy K, Naidu AN. Microsomal enzymes in malnutrition as determined by plasma half life of antipyrine. *Br Med J* 1977;1:538–40.
25. Nakajima T, Sato A. Enhanced activity of liver drug-metabolizing enzymes for aromatic and chlorinated hydrocarbons following food deprivation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;50:549–56.
26. Koyama Y, Sato A. Effects of one-day food restriction on the metabolism and toxicity of organic solvents in rats. *Ind Health* 1986;28:96–100.
27. Pantuck EJ, Pantuck CB, Garland WA, et al. Stimulatory effect of brussels sprouts and cabbage on human drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:88–95.
28. Kappas A, Alvares AP, Anderson KE, et al. Effect of charcoal-broiled beef on antipyrine and theophylline metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:445–50.
29. Loub WD, Wattenberg LW, Davis DW. Aryl hydrocarbon hydroxylase induction in rat tissues by naturally occurring indoles of cruciferous plants. *J Natl Cancer Inst* 1975;54:985–8.
30. Conney AH, Buening MK, Pantuck EJ, et al. Regulation of human drug metabolism by dietary factors. U: *Environmental Chemicals, Enzyme Function and Human Disease*. Excerpta Medica 1980:147–67.
31. Conney AH, Miller EC, Miller JA. Substrate-induced synthesis and other properties of benzpyrene hydroxylase in rat liver. *J Biol Chem* 1957;228:753–66.
32. Drouillard DD, Vesell ES, Dvorchik BH. Studies on theobromine disposition in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:296–302.
33. Monks TJ, Caldwell J, Smith RL. Influence of methylxanthine-containing foods on theophylline metabolism and kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:513–24.

34. Fraser HS, Bulpitt CJ, Kahn C, Mould G, Mucklow JC, Dollery CT. Factors affecting antipyrine metabolism in West African villagers. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20:369–76.
35. Jusko WJ. Influence of cigarette smoking on drug metabolism in man. *Drug Metab Rev* 1979;9:221–36.
36. Alvarez AP. Interactions between environmental chemicals and drug biotransformation in man. *Clin Pharmacokinetics* 1978;3:462–77.
37. Welch RM, Harrison YE, Gommi BW, Poppers PJ, Finster M, Conney AH. Stimulatory effect of cigarette smoking on the hydroxylation of 3,4-benzopyrene and the N-demethylation of 3-methyl-4-monomethyl-aminoazobenzene by enzymes in human placenta. *Clin Pharmacol Ther* 1969;10:100–9.
38. Pantuck EJ, Hsiao KC, Maggio A, Nakamura K, Kuntzman R, Conney AH. Effect of cigarette smoking on phenacetin metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1974;15:9–17.
39. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Clinical depression of the central nervous system due to diazepam and chlordiazepoxide in relation to cigarette smoking and age. *N Engl J Med* 1973;288:77–280.
40. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Decreased clinical efficacy of propoxyphene in cigarette smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:259–63.
41. Vestal RE, Norris AH, Tobin JD, Coben BH, Shock NW, Andres R. Antipyrine metabolism in man: influence of age, alcohol, coffee and smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:425–32.
42. Vaughan DP, Beckett AH, Robbie DS. The influence of smoking on the intersubject variation in pentazocine elimination. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3:279–83.
43. Hunt SN, Jusko WJ, Yurchak AM. Effect of smoking on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:546–51.
44. Ogilvie RI. Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinetics* 1978;3:267–93.
45. Hendeles L, Weinberger M, Johnson G. Monitoring serum theophylline levels. *Clin Pharmacokinetics* 1978;3:294–312.
46. Hart P, Farrell GC, Cooksley WGE, Powell LW. Enhanced drug metabolism in cigarette smokers. *Br Med J* 1976;2:147–9.
47. WHO Expert Committee. Health effects of combined exposures in the work environment. World Health Organization, Geneva 1981:44–6.
48. Wigaeus-Hjelm E, Näslund PH, Wallen M. Influence of cigarette smoking on the toxicokinetics of toluene in man. *J Toxicol Environ Health* 1988;25:155–63.
49. Pawan GLS. Metabolism of alcohol (ethanol) in man. *Proc Nutr Soc* 1972;31:83–9.
50. Lieber CS, De Carli LM. Hepatic microsomes: a new site for ethanol oxidation. *J Clin Invest* 1969;47:62a.
51. Ishii H, Joly JG, Lieber CS. Effect of ethanol on the amount and enzyme activities of hepatic rough and smooth microsomal membranes. *Biochim Biophys Acta* 1973;291:411–20.
52. Rubin E, Lieber CS. Hepatic microsomal enzymes in man and rat: Induction and inhibition by ethanol. *Science* 1968;162:690–1.
53. Iber FL. Drug metabolism in heavy consumers of ethyl alcohol. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:735–42.
54. Rubin E, Gang H, Misra PS, Lieber CS. Inhibition of drug metabolism by acute ethanol intoxication. *Am J Med* 1970;49:801–6.

55. Eben A, Kimmerle G. Metabolism studies of N,N'-dimethylformamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1976;36:243–65.
56. Riibimäki V, Savolainen K, Pfäffli P, Pekari K, Sippel HW, Laine A. Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Arch Toxicol* 1982;49:253–63.
57. Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA, Gompertz D. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *Br J Ind Med* 1983;40:75–80.
58. Wallen M, Näslund PH, Nordquist MB. The effects of ethanol on the kinetics of toluene in man. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;76:414–9.
59. Müller G, Spassowski M, Henschler D. Metabolism of trichloroethylene in man. III Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch Toxicol* 1975;33:173–89.
60. Waldron HA, Cherry N, Johnston JD. The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;51:365–9.
61. Juntunen J, Matikainen E, Antti-Poika M, Suoranta H, Valle M. Nervous system effects of long-term occupational exposure to toluene. *Acta Neurol Scand* 1985;72:512–7.
62. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcoholism. Clin Exp Res* 1986;10:3–15.
63. Rosenberg J. Effects of medications on biological levels of industrial chemicals. U: Fiserova-Bergerova V, Ogata M, ur. *Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals*. Cincinnati: ACGIH, 1990.
64. Szmigielski A. Basic problems of pharmacological interactions. U: *Health Aspects of Chemical Safety – Interim Document 11. Combined Exposures to Chemicals*, WHO Copenhagen, 1983;44–51.
65. Sato A, Nakajima T. Enhanced metabolism of volatile hydrocarbons rat liver following food deprivation, restricted carbohydrate intake, and administration of ethanol, phenobarbital, polychlorinated biphenyl and 3-methylcholantrene: a comparative study. *Xenobiotica* 1985;15:67–75.
66. Tunk A, Oesch F. Unique behaviour of benzene monooxygenase: Activation by detergent and different properties of benzene- and phenobarbital-induced monooxygenase activities. *Biochem Pharmacol* 1979;28:3425–9.
67. Hogberg J, Orrenius S, Larson RE. Lipid peroxidation in isolated hepatocytes. *Eur J Biochem* 1975;50:595–602.
68. Mabieu P, Geubel A, Rabier J, Scailteur V, Dieryck JP, Lauwerys R. Potentiation of carbon-tetrachloride hepato-nephrotoxicity by phenobarbital in man. *Int J Clin Pharm Res* 1983;3:427–9.
69. Greenblatt DJ, Franke K, Huffman DH. Impairment of antipyrine clearance in humans by propranolol. *Circulation* 1978;57:1161–4.
70. Rendic S, Sunjic V, Toso R, Kajfez F. Interaction of cimetidine with liver microsomes. *Xenobiotica* 1979;9:555–64.
71. Dossing M, Baelum J, Hansen SH, Lundquist GR. Effect of ethanol, cimetidine and propranolol on toluene metabolism in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;54:309–15.
72. Carter DE, Bressler R, Hughes MR, Haussier MR, Christian CD, Heine MW. Effect of oral contraceptives on plasma clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:700–7.

73. *Fraser HS, Mucklow JC, Bulpitt CJ, Kahn C, Mould G, Dollery CT.* Environmental factors affecting antipyrine metabolism in London factory and office workers. *Br J Clin Pharmac* 1979;7:237–43.

Summary

THE INFLUENCE OF DIET, SMOKING, ALCOHOL AND DRUGS ON THE METABOLISM OF XENOBIOTICS

The paper is a survey of available results on the impact of main life-style factors (dietary and smoking habits, alcohol ingestion, use of drugs) on the metabolism of xenobiotics. The principal characteristics of the metabolism and the activity of metabolic enzymes are described. The relatively scanty number of examples, which could be justified by the variety and complexity of combined exposure, allows to conclude that life-style factors have considerable influence on interindividual differences in susceptibility to xenobiotics toxicity.

Institute for Medical Research and Occupational Health, University of Zagreb, Zagreb

Key terms: antipyrine, cytochrom P-448, cytochrom P-450, ethanol, metabolic enzymes, monooxygenase, xenobiotics toxicity.