

ABSORPCIJA MAKROHRANIL, MIKROHRANIL IN ZDRAVILNIH UČINKOVIN

ABSORPTION OF MACRONUTRIENTS, MICRONUTRIENTS AND ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Simon Žakelj, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: simon.zakelj@ffa.uni-lj.si

1 ABSORPCIJA SNOVI IZ PREBAVNEGA TRAKTA IN ZAKAJ JE NE BI BILO

Čeprav imamo v naslovu tri kategorije snovi, za katere vemo, da se morajo iz prebavnega sistema skozi sluznico prebavil absorbirati v človeško telo, je smiselno, da najprej pregleddamo razloge, zaradi katerih se katerakoli snov ne absorbira, oz. se ne absorbira popolnoma. Na primeru zdravilnih učin-

POVZETEK

Raznolikost biološke uporabnosti zdravilnih učinkovin nas uči, da absorpcija ni samoumevna. Vsaka snov, ki se ne raztopi ali pa se ne raztopi dovolj hitro, ki skozi sluznico prebavil ne prehaja ali pa prehaja prepočasi, bo imela nizko biološko uporabnost. Ker večina hranil za razliko od zdravilnih učinkovin s pasivnimi procesi slabo prehaja skozi sluznico prebavnega trakta, njihovo absorpcijo omogočajo učinkoviti in nadzorovani selektivni procesi.

KLJUČNE BESEDE:

absorpcija iz prebavnega trakta, absorpcija zdravilnih učinkovin, mehanizmi absorpcije hranil

ABSTRACT

The spectre of drug bioavailability reminds us that the intestinal absorption is not guaranteed. Any substance that does not dissolve or does not dissolve fast enough, that does not diffuse through the gastrointestinal mucosa or diffuses too slowly, will have low bioavailability. As most nutrients, unlike the active pharmaceutical ingredients, only poorly diffuse through the intestinal mucosa via passive mechanisms, their absorption is enabled by efficient and well controlled selective processes.

KEY WORDS:

gastrointestinal absorption, drug absorption, nutrient absorption mechanisms

kovin smo se naučili, da imajo snovi najmanj tri možne dobre razloge, da se ne bi absorbirale v velikem obsegu, in sicer:

- **Se ne raztopijo** – absorpcija neraztopljene zdravilne učinkovine skozi sluznico prebavnega trakta ni možna.
- **Se raztopijo prepočasi**, čas, ki je na voljo za absorpcijo iz prebavnega trakta, pa je iz povsem fizioloških razlogov omejen na tako imenovani »čas prehoda«. Pri tem času imamo v mislih prehod skozi tisti del prebavnega trakta, kjer je absorpcija za posamično snov mogoča.
- **Ne prehajajo oz. prepočasi prehajajo skozi sluznico prebavnega trakta**, pri čemer praviloma mislimo na sluznico tankega črevesa. To je lahko razlog, da učinkovini za popolno absorpcijo ne zadošča čas prehoda. V tem primeru lahko zadostno absorpcijo za učinkovanje dosežemo tako, da je odmerek višji od količine, ki se mora absorbirati, saj je hitrost pasivne absorpcije vedno odvisna od koncentracije raztopljene učinkovine (1).

Navedeni razlogi za slabo absorpcijo lahko veljajo tudi za makro- in mikrohranila. Verjetno so se prav zato v evoluciji oblikovali tudi aktivni mehanizmi za absorpcijo za življenje nujnih snovi skozi sluznico prebavnega trakta. To nas pripelje še do različnih mehanizmov aktivnega omogočanja in pospeševanja absorpcije, ki so za razliko od pasivnih mehanizmov praviloma bistveno bolj ozko-selektivni. Zaradi selektivnosti so aktivni absorpcijski mehanizmi, namenjeni mikro- in makrohranilom, z nekaj znanimi izjemami redko primerni za absorpcijo učinkovin. V nasprotni – eliminatorni – smeri pa delujejo tudi široko-selektivni mehanizmi aktivnega prehoda skozi sluznico tankega črevesa in v nekaterih primerih lahko absorpcijo zmanjšujejo.

2 MEHANIZMI PREHODA SKOZI SLUZNICO TANKEGA ČREVEESA

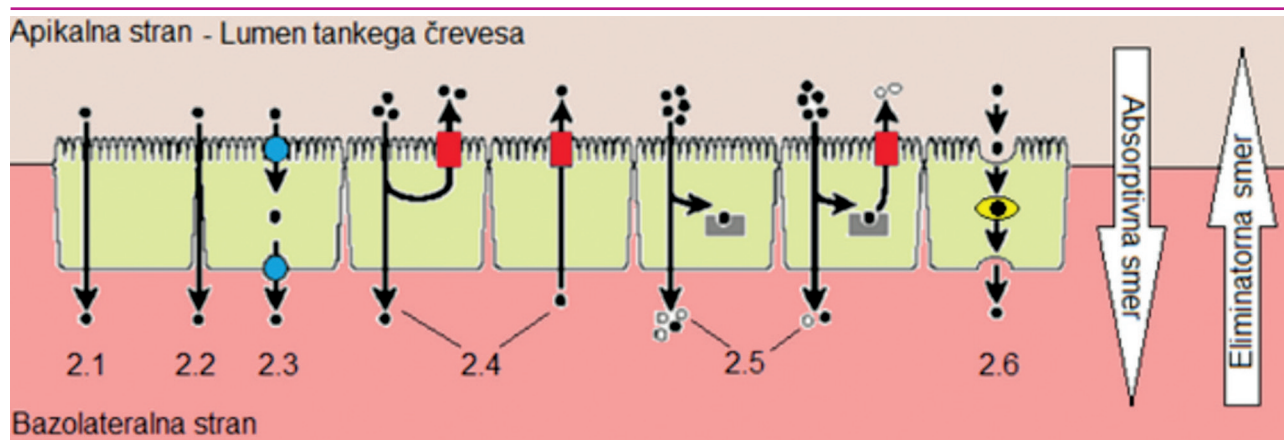
Snovi, ki se absorbirajo, lahko skozi epitelij sluznice tankega črevesa prehajajo po različnih poteh (2, 3). Slika 1 prikazuje te poti skozi epitelij tankega črevesa ter procese, ki so lahko vpleteni v absorpcijo. Pri tem moramo definirati smer iz apikalne strani enterocitov, torej iz lumna tankega črevesa na bazolateralno stran enterocitov kot »absorptivno«
ter nasprotno smer kot »eliminatorno«.

2.1 Pasivna difuzija po transcelularni poti skozi celično membrano in lumen celice je najpomembnejša pot absorpcije za veliko večino zdravilnih učinkovin, ki se dobro (več kot 85-odstotno) absorbirajo. Apikalna

ALI STE VEDELI?

- Da v eliminatorni smeri delujejo nekateri prenašalci proteini, ki so zelo podobni v različnih organizmih od bakterij do človeka.
- Da lahko celo enako poimenovani prenašalci v absorptivni smeri prenašajo različne substrate že pri različnih vrstah sesalcev.
- Da je samo v družini membranskih prenašalcev SLC (*SoLute Carrier*), kamor spada tudi večina tistih, ki pri ljudeh skrbijo za absorpcijo hranil in mineralov, znanih več kot 400 različnih prenašalcev.
- Da biološka uporabnost nekaterih hranil in mineralov ni njihova stalna lastnost, kot to praviloma velja za zdravilne učinkovine, ampak je močno odvisna od potreb organizma.

in bazolateralna membrana enterocitov imata drugačno proteinsko in lipidno sestavo ter zato tudi različne permeabilnostne lastnosti. Najbolj verjetno je, da hitrost pasivne transcelularne difuzije določa prehod skozi prvo (apikalno) membrano. Grob približek, s katerim si pomagamo razumeti prehod snovi skozi apikalno celično membrano, deli ta proces na porazdeljevanje iz polarnega zunanega okolja v nepolarno okolje znotraj membrane, difuzijo znotraj membrane in še porazdeljevanje iz membrane v notranjost enterocita. Iz vidika kemijske strukture snovi, katere absorpcijo opazujemo, pa velja, da med lastnostmi, ki določajo njeno transcelularno permeabilnost, uvrščamo njeno sposobnost za tvorbo H-vezi, lipofilnost, polarno površino, velikost in naboj (4).



Slika 1: Poti skozi sluznico tankega črevesa.

Figure 1: Pathways through the small intestinal mucosa.



2.2 Difuzija učinkovine po paracelularni poti skozi tesne stike

je značilna za tiste snovi, ki zaradi svoje hidrofilitnosti ali pa zaradi naboja ne morejo difundirati skozi celično membrano. Skupna površina, ki je na voljo za paracelularno difuzijo, znaša le 0,01 do 0,1 % celotne površine sluznice črevesa. Zato se učinkovine, ki po drugih poteh ne morejo prehajati črevesne sluznice, praviloma zelo slabo absorbirajo (4, 5). Tipični primer skupine učinkovin, ki se verjetno primarno absorbira po paracelularni poti, so bisfosfonati. Zanje je značilna izredno nizka biološka uporabnost in zanimivo, pospeševanje lastnega prehoda skozi tesne stike med enterociti z odvzemanjem kalcijevih ionov tesnim stikom (6).

2.3 Transcelularni transport z absorpcijskimi prenašalnimi proteini ("prenašalci")

je značilen predvsem za prehod mikro- in makrohranil iz lumna proti krvi. Za te prenašalce, ki so v intestinalnem tkivu številni, so značilne lastnosti: selektivnost za določene substrate, nasitljivost in regionalna odvisnost aktivnosti (4, 7). V absorptivni smeri lahko delujejo prenašalni proteini, ki se nahajajo na apikalni membrani in aktivno prenašajo substrate v epiteljsko celico (iz vidika celice je to privzem oz. *uptake*), ter prenašalni proteini, ki se nahajajo na bazolateralni membrani in izločajo (*efflux* iz vidika celice) substrate iz epiteljske celice proti notranosti telesa (8). Delovanje nekaterih prenašalcev je vezano na energijo v obliki elektrokemičnega gradienta vodikovih ali pa natrijevih ionov (sekundarni aktivni prenašalci), drugi pa le omogočajo prehod snovi v smeri proti nižji koncentraciji te snovi (olajšana difuzija) (9). Primer za to so številni prenašalci za verjetno najpomembnejše makrohranilo v monomerni obliki – glukozo. Prenašalci iz skupine SGLT (*Sodium-GLucose Transport proteins*) prenašajo glukozo ter nekatere monosaharide skozi apikalne membrane enterocitov s pomočjo gradienta natrijevih ionov, prenašalca GLUT2 in GLUT5 (*GLucose Transporters*) pa olajšata prehod glukoze proti nižji koncentraciji skozi obe membrani enterocitov. Zaradi selektivnosti absorpcijske prenašalne proteine glede na njihove substrate delimo na peptidne prenašalce, prenašalce za glukozo, prenašalce maščobnih kislin, nukleozidne, monokarbonske in fosfatne prenašalce, prenašalce žolčnih kislin, organskih anionov, organskih kationov in seveda vitaminske prenašalce. Transcelularni transport je za zdravilne učinkovine neobičajen način prehoda skozi črevesno sluznico, vseeno pa za nekatere omogoča vsaj

delež njihove absorpcije (β -laktami, nekateri analogi GABA-e, bestatin, glikozamid, zidovudin, foscarnet, gabapentin, pregabalin, gencitabin, histidin, kinidin, metotreksat, salicilna kislina, nikotinska kislina, inhibitorji ACE, analogi nukleozidov in fosfatov ter druge) (4, 10).

2.4 Apikalni sekretorni (*efflux*) prenašalci lahko povzročijo zmanjšanje transcelularne difuzije ali pa celo izločanje učinkovin

(2, 11). Prvi sekretorni prenašalec je bil odkrit leta 1976 (2). To je P-glikoprotein (Pgp), ki je od ATP odvisni sekretorni protein, za katerega zdaj vemo, da spada v veliko in raznoliko skupino ABC-proteinov (*ATP-binding cassette*) (12). Njihova vloga naj bi bila zaščita celice pred raznolikimi in neznanimi toksičnimi substancami, zaradi česar so zelo široko-selektivni, v primeru črevesne sluznice pa so pomembni za preprečevanje absorpcije toksičnih snovi v celoten organizem (4). Zaradi njihove široke selektivnosti se pogosto zgodi, da je ista spojina substrat za več različnih sekretornih prenašalcev. ABC-prenašalci niso značilni le za ljudi. Dokazali so jih tudi v drugih sesalcih in celo v bakterijah. Sekretorni prenašalci se nahajajo v različnih tkivih in organih v telesu, pri čemer sta v apikalni membrani enterocitov močno izražena Pgp in MRP2 (*Multidrug Resistance-associated Protein*), ki tam skupaj tvorita pomembno bariero za prehod učinkovin. V tej membrani enterocitov človeškega jejunuma je tudi zelo veliko BCRP-prenašalca (*Breast Cancer Resistance Protein*) (2). Kljub temu, da so mnoge zdravilne učinkovine substrati sekretornih prenašalcev v apikalni membrani enterocitov, pa se moramo zavedati dejstva, da je vpliv aktivne sekrecije na biološko uporabnost odvisen od razmerja med aktivnim transportom in pasivno difuzijo. Ob dovolj visoki koncentraciji substrata namreč pride do nasičenja kapacitete prenašalcev, medtem ko absorpcija s pasivno difuzijo narašča sorazmerno s koncentracijo učinkovine ob apikalni membrani. Tako že majhna aktivnost sekretornih prenašalcev lahko bistveno vpliva na biološko uporabnost nizko permeabilnih učinkovin, medtem ko biološka uporabnost visoko permeabilnih učinkovin ni odvisna od aktivne sekrecije ne glede na hitrost transporta (13).

2.5 Presnova učinkovin v steni črevesa in sinergistično delovanje encimov s prenašalci

sta prisotna tudi v sluznici prebavil. Mnoge encime iz človeških jeter, so našli tudi v gastrointestinalnem traktu. Gre tako za encime I. faze (citokrome P450 (CYP) – predvsem

CYP3A4) kot tudi encime II. faze (glukuronil transferaze, glutation S-transferaze, esteraze, epoksid- in alkohol-dehidrogenaze). Ti encimi so lahko odgovorni za učinek prvega prehoda, je pa za metabolizem v sluznici črevesa značilna visoka interindividualna variabilnost (15). Delovanje prenašalcev v eliminatorni smeri je pogosto v sinergističnem odnosu z delovanjem encimov CYP3A4 in glutation-S-transferazo, morda pa tudi z UGT (UDP-glukuronazil-transferazo), saj so tako metaboliti encimov prve faze kot konjugati, ki nastanejo po delovanju naštetih encimov na učinkovine, lahko substrati za prenašalce (slika 1, prehod označen s številko 2.5) (2, 4, 14, 16).

2.6 **Transcelularna transcitoza** je še zadnja pot, prikazana na sliki 1. Slabost te poti iz vidika absorpcije učinkovin je izredno nizka kapaciteta za transport snovi. Nadalje je lahko težava v tem, da je med prehodom skozi epiteljsko celico makromolekula ali pa majhen delec zaprt v membranskem mešičku, ki vsebuje velike količine proteolitičnih encimov (5). Najboljši primer naravne transcitoze je transport vitamina B₁₂ (17). Transcitoza makromolekul in majhnih delcev je bolj učinkovita v M-celicah (specializiranih epiteljskih celicah), ki prekrivajo limfatično tkivo črevesne sluznice.

3 ZAGOTAVLJANJE ABSORPCIJE HRANIL

Medtem kot je pomemben del razvoja zdravilnih učinkovin in zdravil namenjen zagotavljanju absorpcije, je ta skrb pri hranilih ob odsotnosti patoloških stanj odveč. Učinkovito in regulirano absorpcijo zaužitih hranil s pasivnimi in aktivnimi mehanizmi zagotavljajo številne anatomske, histološke in funkcionalne prilagoditve vzdolž prebavnega trakta. Približno 6 m dolgo in 2,5 do 3 cm široko tanko črevo, kjer poteka večina transporta hranil, ima zaradi resic in mikroresic površino 30- do 600-kratno povečano. Prebavni trakt omogoča absorpcijo hranil z dnevnim nadzorovanim izločanjem in absorpcijo 8–10 L tekočin, približno 0,8 mol Na⁺, 0,7 mol Cl⁻ in 0,1 mol K⁺. Aktivni transport oz. natančna regulacija luminalne in intracelularne koncentracije teh in nekaterih drugih ionov je tudi osnova za sekundarni aktivni transport mnogih hranil. Večina transporta tekočin in elektrolitov poteka v tankem črevesu, približno 1,5 L pa ostane še za absorpcijo v de-

belem črevesu. Iz vidika mehanizmov prehoda skozi epitelij je prehod tekočin primarno posledica aktivnega transporta ionov (18).

3.1 ABSORPCIJA MAKROHRANIL

Večina **ogljikovih hidratov** je zaužitih v obliki sladkorjev in škrobov. Tako škrobi kot oligo- in disaharidi se najprej z encimi razgradijo do monosaharidov. Fruktaza se pretežno absorbira s prenašalcem GLUT5 (19), prenašalec SGLT1 v apikalni membrani enterocitov je odgovoren za večino absorpcije glukoze in galaktoze (20), pri čemer je vir energije elektrokemijski gradient natrijevih ionov. Zanimivo je, da se skupaj z vsako molekulo glukoze absorbirata dva natrijeva iona, vsakega od teh pa spremlja še približno 260 molekul vode, kar naj bi dnevno nanese za približno 5 litrov intestinalne absorpcije vode. To je pravzaprav mehanizem, na katerem temelji tudi rehidracijska terapija z zmesjo Na⁺ (75 mM), Cl⁻ (65 mM), K⁺ (20 mM), citrata (10 mM) in glukoze (75 mM) (21).

Tudi **absorpcija proteinov** se prične z encimsko razgradnjo do posamičnih aminokislin, v primerjavi z ogljikovimi hidrati pa je nekoliko kompleksnejša, saj se lahko skozi apikalno membrano enterocitov absorbirajo tudi di- in tripeptidi, medtem ko je absorpcija tetrapeptidov slaba in najverjetneje le pasivna. Poleg tega za apikalno absorpcijo raznolikih aminokislin seveda skrbijo številni različni prenašalci iz raznovrstne skupine SLC (*SoLute Carrier*), ki kot vir energije uporabljajo elektrokemijski gradient Na⁺, Na⁺ in H⁺, Na⁺ in Cl⁻ ali pa H⁺. Skozi bazolateralno membrano enterocitov se z vsaj šestimi različnimi transportnimi sistemi izločajo aminokisliline, vključno s tistimi, ki so se v enterocite absorbirale še v obliki di- in tripeptidov, čemur je sledila hidroliza v citoplazmi. Za bazolateralne transportne sisteme v enterocitih je značilno, da lahko delujejo v obeh smereh glede na potrebo (18).

Proces prebave **lipidov** z lipazami se resda začne že v ustih in nadaljuje v želodcu, vendar je za učinkovito delovanje encimov bistveno tudi emulgiranje z žolčnimi kislinami v dvanajstniku. Nastali monogliceridi, dolgoverižne maščobne kisline, fosfolipidi, holesterol in lipidotopni vitamini z žolčnimi solmi tvorijo micle. Sledi prehod v enterocite, kjer pride do re-esterifikacije v trigliceride in tvorbe hilomikronov. Ti nadaljujejo pot absorpcije skozi limfatični sistem. Srednjeveržižne maščobne kisline lahko z aktivnim transportom preidejo v enterocite in na drugi strani neposredno v portalni krvni obtok. Zanimiv je še holesterol, saj se lahko absorbira s prenašalcem (NPC1L1), ki je tarča delovanja ezetimiba, obstajata pa še dva prenašalca v apikalni mem-



brani enterocitov (ABCG5 in ABCG8), ki ga tudi aktivno izločata nazaj v lumen (18).

3.2 ABSORPCIJA VITAMINOV

Mehanizmi, ki zagotavljajo absorpcijo vitaminov, so visoko selektivni in učinkoviti. Večje razlike obstajajo med absorpcijo vodotopnih in lipidotopnih vitaminov. Zaradi ozke selektivnosti transportnih sistemov tudi absorpcija posamičnih vodotopnih vitaminov poteka po različnih poteh oz. vsaj z različnimi prenašalci. Dodatno je za tiste vitamine, ki jih deloma zagotavlja intestinalna mikroflora, pomembno tudi mesto absorpcije v kolonu in ne le v tankem črevesu.

- **Vitamin C** se absorbira s »prenašalcema vitamina C« SVCT1 in SVCT2 (*Sodium-Vitamin C Co-Transporter*). Oba sta, kot pove že ime, od natrijevih ionov odvisna prenašalca.
- **Biotin (vitamin H ali B₇)** se v celotnem prebavnem traktu absorbira z od natrijevih ionov odvisnim »multivitaminomskim prenašalcem« SMVT (*Sodium Dependent Multivitamin Transporter*).
- **Kobalamin (B₁₂)** živalskega izvora se najprej sprosti in nato že v želodcu veže s haptokorinom (transkobalamin-1), iz tega kompleksa pa se sprosti v tankem črevesu ter se šele po vezavi z želodčnim intrinzičnim faktorjem veže na receptor enterocitov v ileumu. Sledi internalizacija in sprostitvev kobalamina, ki ga skozi bazolateralno membrano enterocitov izloči prenašalec MRP1.
- **Folna kislina (vitamin M ali B₉)** se, če je v poliglutamatri obliki, najprej s folat hidrolazo v tankem črevesu sprosti. Nato je možna absorpcija s tremi različnimi specifičnimi prenašalci folata: FoIT (*Folate Transporter*), PCFT/HCP1 (*Proton-Coupled Folate Transporter/Heme Carrier Protein 1*) in FOLR1 (*FOLate Recetor 1*).
- **Niacin (vitamin B₃ ali nikotinska kislina)** se absorbira s specifičnim prenašalcem, ki pa še ni bil nedvoumno identificiran.
- **Vitamin B₆ (piridoksin)** tudi še nima pojasnjene sistema absorpcije.
- **Vitamin B₂ (riboflavin)** se najverjetneje absorbira z dvema prenašalcema RFVT1 in RFVT2 (*RiboFlaVin Transporter*).
- **Vitamin B₁ (tiamin)** se v celotnem črevesju absorbira s prenašalcema tiamina THTR1 in THTR2 (*THiamin TRan-transporter*).

Skupna lastnost lipidotopnih vitaminov A, D, E in K pri absorpciji je, da se v enterocite praviloma v distalnem ileumu absorbirajo skupaj z in po enaki oz. podobni poti kot prehranski lipidi. Tako je za njihovo absorpcijo pomemben zdrav proces prebave lipidov. Ker so nekateri v prehrani

prisotni v različnih oblikah, je lahko potrebna pretvorba že pred absorpcijo. Aktivni transportni sistemi za prehod skozi apikalno membrano enterocitov zaradi dobre pasivne permeabilnosti teh spojin niso potrebni. Podobno kot prehranski lipidi so tudi lipidotopni vitamini v enterocitih, kjer lahko pride do ponovne esterifikacije, vključeni v hilomikrone, s katerimi se absorbirajo v limfatični sistem. Vitamin E, morda pa tudi vitamin K₁ se lahko tudi neposredno izločita iz epiteljskih celic v portalno vensko kri s HDL (*High Density Lipoprotein*) »efluksom« (18, 22).

3.3 ABSORPCIJA MINERALOV

Plazemsko koncentracijo **kalcijevih ionov (Ca²⁺)** v kombinaciji z delovanjem ledvic, kosti in paraščitničnih žlez tudi prebavni sistem pomaga vzdrževati približno pri 2,5 mM. Absorpcija poteka po dveh komplementarnih mehanizmih. Ob dovolj visoki koncentraciji v lumnu jejunuma in ileuma prevladuje paracelularna difuzija. Sam proces je sicer pasiven, vendar ga najverjetneje preko delovanja na proteine tesnih stikov regulira oblika vitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃). Ob nizkih koncentracijah kalcija prevladuje nasitljivi sistem transcelularne absorpcije v duodenumu in jejunumu, ki vključuje kalcijeva kanalčka TRPV6 in TRPV5 (*Transient Receptor Potential Vanilloid*) za vstop v enterocite skozi apikalno membrano, vezavo na kalbindin-D9k znotraj enterocitov in prehod skozi bazolateralno membrano pretežno s Ca²⁺ ATPazo PMCA1b (*Plasma Membrane Calcium ATPase*) ali pa z Na⁺/Ca²⁺ izmenjevalnim prenašalcem NCX1 (*Na⁺/Ca²⁺ exchanger*) (22).

Magnezij (Mg²⁺) se absorbira po paracelularni poti zaradi koncentracijskega gradienta in vleka topila, možna pa je celo paracelularna absorpcija v kolonu. Pri transcelularni absorpciji Mg²⁺ sodelujejo ionski kanalčki TRPM6 in TRPM7 (*Transient Receptor Potential cation channel cubfamily M member*) (23).

Tudi **fosfat** se, podobno kot kalcij, v primeru velikih koncentracij v lumnu črevesa absorbira predvsem po paracelularni poti skozi tesne stike. Absorbira pa se lahko tudi z vitaminom D₃ (1,25(OH)₂D₃) nadzorovanim mehanizmom skozi apikalno membrano s prenašalcem NaPi-IIb. Skozi bazolateralno membrano se verjetno izloči s še nepoznanim prenašalcem, ki omogoča facilitirano difuzijo (24).

Železo je v telesu regulirano s kombinacijo različnih mehanizmov, pri čemer pa ne obstaja mehanizem za izločanje železa. To pomeni, da je absorpcija primarno mesto delovanja regulacije. V prehrani prevladuje železo v obliki Fe³⁺ ionov, ki pa se z delovanjem citokrom B reduktaze 1 in askorbinske kisline reducira do Fe²⁺. Skozi apikalno mem-

brano pride v enterocit s prenašalcem dvovalentnih kovin DMT1 (*Divalent Metal Transporter*), ki lahko prenaša tudi magnezij, baker, cink, kobalt in kadmij. Pri izhodu iz enterocita skozi bazolateralno membrano s ferroportinom (FPN1) pride še do oksidacije z oksidazo hefestin do Fe^{3+} , kar nato omogoča vezavo na transferin v medcelični tekočini in krvni plazmi (25, 26).

3.4 ABSORPCIJA ELEMENTOV V SLEDOVIH (MIKROHRANIL)

Cink se lahko absorbira v celotnem črevesju, primarni mesti absorpcije pa sta vseeno duodenum in proksimalni jejunum. Skozi biološke bariere v telesu prehaja aktivno z različnimi transportnimi sistemi. Zanimivo je, da zelo verjetno obstaja celo enterohepatična cirkulacija cinka. Iz lumna prebavil se absorbira predvsem s prenašalci Zip4 (*Zinc ImPorter*), sledi pot skozi enterocit z vezikularnim transportom, ki ga omogočajo transportni proteini ZnT (*Zn transporter*), in še izhod skozi bazolateralno membrano s prenašalci Zip5. Biološka uporabnost je odvisna od vira prehrane. Iz rastlinske hrane znaša približno 15 %, iz rdečega mesa pa 55 %. Absorpcija cinka je tudi visoko regulirana in biološka uporabnost lahko doseže skoraj 100 % ob pomanjkanju cinka v prehrani (18, 27).

Absorpcija **bakra** poteka v želodcu in tankem črevesu, predvsem duodenumu. Absorpcijo bakra je nasitljiva in jo lahko inhibira cink. Pred absorpcijo je potrebna redukcija iz Cu^{2+} do Cu^{+} , ki jo lahko omogoča citokrom B reduktaza 1. Transport skozi apikalno membrano omogoča prenašalec bakra CTR1 (*Copper Transporter*), ob pomanjkanju železa pa lahko tudi že omenjeni DMT1. Sledi pot skozi citosol s pomočjo znotrajceličnih šaperonov, ki preprečujejo toksično delovanje bakra, do bazolateralne membrane, kjer pri izločanju sodeluje ATPaza ATP7a [28].

Mangan in **kadmij** se absorbirata s prenašalcem DMT1, verjetno pa tudi s pasivno difuzijo. Tudi izločanje mangana skozi bazolateralno membrano vključuje uporabo poti za železo, čemur sledi še vezava na transferin (18).

Selen se absorbira v oblikah organo-selena, kot sta selenometionin in selenocistein in ima dobro biološko uporabnost. Najverjetneje poteka absorpcija s prenašalcema aminokislin iz skupine SLC (*SoLute Carrier*) SLC3A1 in SLC1A4, ki prenašata tudi analogni aminokislinski z žveplom na mestu selena. Tudi nadaljnji transcelularni transport in prehod skozi bazolateralno membrano sta najverjetneje podobna kot pri aminokislinah. Anorganski selenat z malenkost nižjo biološko uporabnostjo prehaja apikalno membrano s kotransportom z Na^{+} , ki ga omogoča transportni

sistem za sulfat, selenit pa se lahko, sicer počasi in z zmerno biološko uporabnostjo, absorbira s pasivno difuzijo (29).

Za absorpcijo **kroma**, ki še ni popolnoma pojasnjena, mora le-ta biti v trivalentnem (Cr^{3+}) stanju. V želodcu se kompleksira z ligandi, sledi pa absorpcija v jejunumu tankega črevesa. Najverjetneje je absorpcija predvsem pasivna, pri nadaljnjem transportu kroma pa sodelujejo poti oz. mehanizmi za transport železa (30).

4 SKLEP

Zdravilne učinkovine se največkrat absorbirajo s pasivnimi mehanizmi, njihove lastnosti, ki omogočajo, da se pravočasno in v zadostni koncentraciji raztopijo ter nato prehajajo skozi sluznico intestinalnega trakta pa so pogosto predvidljive in merljive v *in vitro* pogojih. Ravno nasprotno velja za hranila, ki se praviloma absorbirajo z aktivnimi procesi. Pri mineralih, mikrohranilih in elementih v sledovih je pogosta tudi regulacija absorpcije glede na potrebe organizma, česar pri makrohranilih in še posebej pri zdravilnih učinkovinah ne opažamo. Gotovo bomo lahko še dolgo z zanimanjem spremljali nova odkritja na področju mehanizmov absorpcije in biološke uporabnosti.

5 LITERATURA

1. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12:413–420.
2. Chan MSL, Lowes S, Hirst HB. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21:25–51.
3. Hunter J, Hirst HB. Intestinal secretion of drugs. The role of P-glycoprotein and related drug efflux systems in limiting oral drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;25:129–157.
4. Stenberg P, Bergström CAS, Luthman, Artursson P. Theoretical predictions of drug absorption in drug discovery and development. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:877–899.
5. Artursson P, Palm K, Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46:27–43.
6. Žakelj S, Vadnjal L, Kristl A. The Effect of Clodronate on the Integrity and Viability of Rat Small Intestine *In Vitro* – A



- Comparison with EDTA. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(7):1249–1253.
7. Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem.* 2002; 71:537–592.
 8. Kunta JR, Sinko PJ. Intestinal drug transporters: in vivo function and clinical importance. *Curr Drug Metab.* 2004;5:109–124.
 9. Tsuji A, Tamai I. Carrier-mediated intestinal transport of drugs. *Pharm Res.* 1996;13:963–977.
 10. Steffansen B, Nielsen CU, Brodin , Eriksson AH, Andersen R, Frokjaer S. Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21:3–16.
 11. Taipalensuu J, Törnblom H, Lindberg G, Einarsson C, Sjöqvist F, Melhus H et al. Correlation of gene expression of ten drug efflux proteins of the ATP-binding cassette transporter family in normal human jejunum and in human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299:164–170.
 12. Klein I, Sarkadi B, Váradi A. An inventory of the human ABC proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1461:237–262.
 13. Kwon H, Lionberger RA, Yu LX. Impact of P-glycoprotein-mediated intestinal efflux kinetics on oral bioavailability of P-glycoprotein substrates. *Mol Pharm.* 2004;1:455–465.
 14. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:159–168.
 15. Thummel KE, Kunze KL, Shen DD. Enzyme-catalyzed processes of first-pass hepatic and intestinal drug extraction. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;27:99–127.
 16. Wacher VJ, Salphati L, Benet LZ. Active secretion and enterocytic drug metabolism barriers to drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46:89–102.
 17. Dix CJ, Hassan IF, Obray HY, Shah R, Wilson G. The transport of vitamin B12 through polarized monolayers of Caco-2 cells. *Gastroenterology.* 1990;98:1272.
 18. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion, *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology.* 2016;30:145–159.
 19. Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem.* 1992;267:14523–14526.
 20. Said HM, Verkman AS. Mechanisms and regulation of intestinal absorption of water-soluble vitamins: cellular and molecular aspects. In: Johnson, LR., editor. *Physiology of the gastrointestinal tract.* Academic Press; 2012. p. 1711–1756.
 21. Carpenter CC. The erratic evolution of cholera therapy: from folklore to science. *Clin Ther.* 1990; 12(Suppl. A):22–27.
 22. Yamanashi Y, Takada T, Kurauchi R, Tanaka Y, Komine T, Suzuki H. Transporters for the intestinal absorption of cholesterol, vitamin E, and vitamin K. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(4):347–359.
 23. van de Graaf SF, Bindels RJ, Hoenderop JG. Physiology of epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2007;158:77–160.
 24. Kiela PR, Ghishan FK. Recent advances in the renal-skeletal-gut axis that controls phosphate homeostasis. *Lab Invest.* 2009;89:7–14.
 25. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307:G397–409.
 26. Koder B. Fiziološki pomen železa ter nadomestno zdravljenje ob anemiji zaradi pomanjkanja železa. *Farm vestn.* 2019;70:125–132.
 27. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30:371–382.
 28. van den Berghe PV, Klomp LW. New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutr Rev.* 2009;67:658–672.
 29. Ha HY, Alfulajj N, Berry MJ, Seale L. From Selenium Absorption to Selenoprotein Degradation. *Biol Trace Elem Res.* 2019;19:26–37.
 30. Vincent JB, Edwards KC. The absorption and transport of chromium in the body. In: Vincent J, Editor. *The nutritional biochemistry of chromium (III).* 2nd ed. Elsevier; 2019. p. 129–174.