

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Barbara Skrzydło-Radomańska**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Kwas masłowy – zastosowanie w praktyce klinicznej

## Application of butyric acid preparations in clinical practice

### Streszczenie

Kwas masłowy jest naturalną substancją, jednym z trzech krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), będących fizjologicznym produktem mikrobioty jelitowej powstającym w wyniku fermentacji niestrawnych węglowodanów. Kwas masłowy jest głównym źródłem energii dla komórek nabłonka jelitowego, odgrywa korzystną rolę troficzną, cytoprotekcyjną, wywiera wpływ na procesy proliferacji i apoptozy komórkowej. Hamuje on bezpośrednio aktywność deacetylazy histonowej (HDAC), hamuje cykl komórkowy i indukuje apoptozę, stymuluje różnicowanie komórkowe, działa immunomodulująco i przeciwzapalnie, reguluje barierę jelitową, redukuje stres oksydacyjny, moduluje czucie trzewne i motorykę jelitową. Opisano korzystne skutki działania kwasu masłowego w leczeniu uzupełniającym w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, przewlekłym zapaleniu jelit po radio- i chemioterapii, zapaleniu zbiornika jelitowego, chorobie uchyłkowej, biegunkach infekcyjnych i zaburzeniach czynnościowych jelit. Nowa technologia produkcji z mikrootoczkowaniem w matrycy trójglicerydowej pozwoliła na skuteczne stosowanie tej naturalnej, bezpiecznej substancji w terapii drogą doustną.

### Słowa kluczowe

kwas masłowy, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, czynnościowe choroby jelit, nieswoiste zapalne choroby jelit

### Abstract

Butyric acid is a natural substance, one of the three short-fatty acids (SCFA), physiologically produced by the colonic microbial fermentation of digestible carbohydrates. Butyric acid is a basic source of energy for intestinal epithelial cells and an important factor stimulating their growth and differentiation. The role of butyrate as a trophic agent, its effect on the proliferation and apoptosis, and its cytoprotective and anti-inflammatory properties are widely recognised. Butyric acid directly inhibits the enzymatic activity of histone deacetylase (HDAC), suppresses cell-cycle, stimulates cell differentiation, exerts immunomodulatory and anti-inflammatory effects, regulates intestinal barrier, reduces oxidative stress, and modulates visceral sensitivity and motility. Beneficial effects of butyric acid were observed in inflammatory bowel diseases, radiation and post-chemotherapy colitis, pouchitis, diverticular disease, infectious diarrhoea, and functional intestinal diseases. The innovative technology of preparing microparticles in a lipid matrix has enabled efficacious administration of this natural and safe substance.

### Key words

butyric acid, short-chain fatty acids, functional bowel diseases, inflammatory bowel diseases

## Wstęp

Badania nad rolą i działaniem kwasu masłowego, jednego z trzech krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short chain fatty acids* – SCFA) występujących w przewodzie pokarmowym, prowadzone są od prawie 40 lat, a jego właściwości i możliwości zastosowania w praktyce są przedmiotem dużego zainteresowania klinicystów.

## Co to jest kwas masłowy?

Kwas masłowy jest jednym z SCFA fizjologicznie produkowanych w jelitach, obok kwasu octowego i propionowego. Całkowite stężenie SCFA w świetle jelita waha się pomiędzy 60 a 150 mmol/kg, z utrzymaniem względnie stałych proporcji między nimi, wynoszących: octan – 60%, propionian – 25%, maślan – 15%. Udział kwasu masłowego jest zatem najmniejszy, ale stanowi on podstawowe źródło energii dla kolonocytów i jest czynnikiem stymulującym ich wzrost i różnicowanie [1–3].

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe są naturalnym produktem powstającym w jelicie grubym w procesie fermentacji bakteryjnej niestrawionych węglowodanów i oligosacharydów heksozy o różnym stopniu polimeryzacji. Istnieje wiele szczepów bakterii zasiedlających w naturalny sposób jelita i fermentujących cukry: *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Butyrivibrio* spp., *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiacida* czy *Faecalibacterium prausnitzii*. Przykładowymi substratami poddawanych fermentacji przez te bakterie i stanowiącymi bogate źródło do produkcji SCFA są: oporna skrobia i nierozpuszczalne frakcje błonnika pokarmowego, polisacharydy nieskrobiowe, inulina, oligofruktoza, disacharydy i cukrowe alkohole (sorbitol, mannitol). U noworodków i niemowląt endogennym źródłem maślanu są mucyny i oligosacharydy mleka. Podstawowe działanie indukujące powstawanie maślanu w jelicie to właściwość prebiotyku, jakim jest kwas glukonowy. Włączając do diety produkty zawierające duże ilości błonnika pokarmowego i skrobię oporną, w naturalny sposób sprzyjamy produkcji kwasu masłowego w ustroju, a w celu optymalizacji tego efektu zalecane jest stosowanie różnych frakcji błonnika z trzech różnych grup obejmujących zboża, warzywa i owoce [4–6].

Maślan (w formie zdysocjowanej) jest transportowany ze światła jelita przez błonę komórkową do wnętrza kolonocytów, gdzie jest niemal całkowicie metabolizowany i tylko niewielkie jego ilości mogą przedostać się do krążenia systemowego.

Teoretycznie maślan może zapewnić 80% energii niezbędnej kolonocytom i 5–10% całkowitej energii organizmu [1, 2, 8].

## Fizjologiczna rola kwasu masłowego i innych SCFA

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe pełnią wiele istotnych funkcji w organizmie zwierząt i człowieka. Odgrywają one swoją fizjologiczną rolę poprzez bezpośredni stymulujący wpływ na saprofityczną mikrobiotę jelitową, wpływ na funkcjonowanie błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz poprzez pośredni wpływ na inne narządy i tkanki [4, 8, 9].

Utrzymanie integralności bariery jelitowej ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego, a SCFA bezpośrednio stabilizują strukturę komórek nabłonka błony śluzowej jelit i zapewniają jej integralność, a tym samym wypełnianie funkcji: regulację transportu przez nabłonek, działanie przeciwzapalne, redukcję stresu oksydacyjnego, działanie immunoregulacyjne, działanie troficzne poprzez regenerację komórkową i przyspieszanie gojenia, modulację wrażliwości trzewnej i właściwą motorykę jelitową, a nawet zapobieganie transformacji nowotworowej komórek nabłonkowych [4, 9, 10].

Wśród wszystkich SCFA kwas masłowy wywiera najsilniejszy, jeśli nie tylko jemu właściwy skutek apoptotyczny [11, 12]. Aktywność przeciwnowotworową maślanu wykazano *in vitro* wobec komórek raka jelita grubego w hodowlach tkankowych. Polega ona na hamowaniu cyklu komórkowego (*cell-cycle arrest*), stymulacji różnicowania komórek nowotworowych oraz na indukcji apoptozy przekształconych kolonocytów. Zwiększone stężenie maślanu w okrężnicy może powodować supresję zarówno wczesnych, jak i późnych etapów onkogenezy poprzez kontrolę transkrypcji, ekspresję i aktywację kluczowych białek w kaskadzie apoptotycznej [13, 14]. Należy dodać, że kwas masłowy aktywuje też enzymy detoksykujące, chroniąc zagrożone komórki przed toksycznymi karcynogenami [15].

Pozajelitowe działanie kwasu masłowego i innych SCFA jest mniej poznane pomimo licznych badań na modelach zwierzęcych, badań *in vitro* oraz prób klinicznych prowadzonych u ludzi. SCFA mają pośredni wpływ na narządy poza przewodem pokarmowym jako źródło energii. Poprzez regulację pH jelitowego wpływają one na wchłanianie wapnia, żelaza, magnezu oraz wywołują efekt metaboliczny poprzez oddziaływanie na metabolizm glukozy

i białek w wątrobie [6, 10]. Badaniom poddawano działanie SCFA w przebiegu hemoglobinopatii, chłoniaków, a także hipercholesterolemii, otyłości i insulinooporności, jak też w chorobach ogólnoustrojowych z nasilonym katabolizmem i kacheksją, zwłaszcza u osób starszych, jednak ich wyniki nie będą omawiane w niniejszym opracowaniu [7, 9]. Przedstawione natomiast zostaną wyniki badań doświadczalnych i klinicznych uzasadniających zastosowanie kwasu masłowego w leczeniu: nieswoistych chorób zapalnych jelit, choroby uchyłkowej, zaburzenia czynnościowego, jakim jest zespół jelita nadwrażliwego, zapalenia jelita po radioterapii, jelita wyłączonego z pasażu, zapalenia zbiornika jelitowego po proktokolektomii oraz infekcyjnych stanów biegunkowych.

### **Nieswoiste choroby zapalne jelit: choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Rola kwasu masłowego i innych SCFA w etiopatogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit (*inflammatory bowel diseases* – IBD) i ewentualne możliwości jego zastosowania w terapii tych chorób od wielu lat są przedmiotem licznych badań. Upośledzenie funkcji bariery jelitowej na skutek niedoboru maślanu, będącego głównym substratem energetycznym kolonocytów, powodujące osłabienie procesów regeneracji i gojenia nabłonka podkreślano w najwcześniejszych poglądach na rozwój IBD [1, 2, 16]. W licznych doniesieniach wykazano upośledzoną  $\beta$ -oksydację maślanów w błonie śluzowej okrężnicy w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) [1, 17–19]. Z drugiej strony w badaniach dotyczących składu mikrobioty u chorych z IBD stwierdza się wyraźny niedobór bakterii będących głównymi producentami SCFA, w tym kwasu masłowego (*Clostridium coccooides* i *Clostridium leptum*, a wśród nich *Faecalibacterium prausnitzii* wykazujących silne działanie przeciwzapalne w doświadczalnych modelach IBD), prowadzący do obniżenia poziomu maślanów w jelicie, co może się przyczyniać do rozwoju i podtrzymywania reakcji zapalnej. Jak wykazano, najsilniejsze działanie przeciwzapalne wykazują sole kwasu masłowego w postaci sodej. Efekt przeciwzapalny polega na hamowaniu aktywności mediatorów zapalenia w nabłonku jelitowym poprzez blokowanie jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B makrofagów i ekspresji cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 oraz TNF- $\alpha$ ), a także blokowaniu uwal-

niania białka IP-10 (*interferon  $\gamma$  inducible protein 10*) w miofibroblastach jelita grubego [9, 10, 13, 20, 21]. Korzystny wpływ kwasu masłowego polega także na działaniu immunoregulacyjnym poprzez zmniejszenie reakcji pobudzenia limfocytów Th1, modulowaniu cząsteczek związanych z prezentacją antygenów oraz cząsteczek adhezyjnych, co wykazano zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i u pacjentów z IBD [21, 22]. Wreszcie należy wspomnieć, że maślan wywiera korzystny wpływ na błonę śluzową jelita poprzez zwiększenie syntezy ochronnego śluzu, co wzmacnia integralność bariery jelito-krew [23]. Wszystkie te obserwacje były powodem podjęcia wielu prób klinicznych z zastosowaniem preparatów kwasu masłowego, który dzięki wymienionym właściwościom troficznym przyspieszającym gojenie i regenerację, przeciwzapalnym i immunomodulującym doskonale wpisuje się w schemat leczenia i zaleceń dietetycznych u pacjentów z IBD.

W tym miejscu należy jednak zwrócić uwagę na przeszkody, które mogły stanowić istotną trudność w dostarczaniu preparatów kwasu masłowego do zmienionych chorobowo odcinków przewodu pokarmowego u pacjentów ze zmianami zapalnymi w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Istotnymi przeszkodami mogą bowiem być: mała trwałość substancji z uwagi na szybki metabolizm maślanu, przykry zapach zjełczałego tłuszczu, źle znoszony przez pacjentów, a przede wszystkim – trudności w dostarczaniu go do dolnego odcinka przewodu pokarmowego po podaniu doustnym z powodu szybkiego wychwytywania i wykorzystywania przez nabłonek górnej części narządu trawienia. Z tego powodu wiele badań z końca lat dziewięćdziesiątych i połowy pierwszej dekady bieżącego stulecia to próby kliniczne z zastosowaniem wlewek doodbytniczych kwasu masłowego w dystalnych postaciach IBD.

Pierwsze otwarte, nierandomizowane próby kliniczne z zastosowaniem wlewek doodbytniczych kwasu masłowego lub mieszaniny SCFA przez kilka tygodni wykazały zmniejszenie nasilenia wskaźników zapalnych u pacjentów [24]. Wprawdzie po przeprowadzeniu badań kontrolowanych nie wykazano przewagi tych samych preparatów nad placebo [25], ale SCFA – w tym kwas masłowy – podawane w formie wlewek okazały się skuteczne w podgrupie pacjentów z krótszym niż 6 miesięcy epizodem zaostrzenia WZJG. W tym samym badaniu wśród chorych otrzymujących w pierwszej fazie placebo, u których nie odnotowano odpowiedzi

klinicznej, podanie wlewek leczniczych z SCFA spowodowało poprawę u 65% badanych [25]. W innej pracy wykazano, że dodanie kwasu masłowego do stosowanych miejscowo preparatów mesalazyny powodowało istotnie lepsze efekty terapeutyczne niż sama mesalazyna [26]. Pozwala to wnioskować, że miejscowe stosowanie maślanu i SCFA może być skuteczne u pacjentów z łagodnym epizodem aktywnego WZJG o krótkotrwałym przebiegu. Należy jednak podkreślić potrzebę przedłużonego kontaktu leku z błoną śluzową, co wiąże się z odpowiednio częstą aplikacją preparatu, gorzej akceptowaną przez pacjentów. Dalsze prace oceniały już efekty łączonej terapii maślanem sodu w formie doustnej dodanym do standardowego leczenia mesalazyną. Vernia i wsp. w 2000 r. stwierdzili, że poprawia to efekty terapeutyczne we WZJG, a przy tym leczenie to jest bezpieczne i pozbawione działań niepożądanych [27]. Wykazano również, że terapia łączona w sposób istotny zmniejszała aktywność choroby mierzoną nasileniem objawów i poprawą obrazu endoskopowego [28, 29]. W kolejnej pracy, stanowiącej jedną z nielicznych prób zastosowania maślanu doustnie w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), spośród 13 pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią ChLC leczonych przez 8 tygodni kwasem masłowym w tabletkach z otoczką ulegającą rozpuszczeniu w pH > 7 na terpaię odpowiedziało 69%, a u 53% uzyskano remisję choroby ( $p < 0,05$ ) z jednoczesnym znamienym statystycznie obniżeniem wskaźnika CDAI oraz poziomu NF- $\kappa$ B i interleukiny 1 $\beta$  w błonie śluzowej [22].

### Zapalenie zbiornika jelitowego po proktokolektomii

U chorych z IBD lub z polipowatością rodzinną po proktokolektomii często wytwarzany jest z końcowego odcinka jelita krętego zbiornik jelitowy pełniący rolę odbytnicy. Zapalenie tego zbiornika, czyli *pouchitis*, jest nierzadkim i trudnym do leczenia powikłaniem z dolegliwościami w postaci biegunkowych stolców z domieszką krwi i śluzu, bólów w podbrzuszu, nietrzymaniem stolca, zwyżkami ciepłoty, odwodnieniem, a nawet postępującym wyniszczeniem. W leczeniu stosowane są antybiotyki, probiotyki lub miejscowe steroidy, ale badania wykazały, że zwiększenie stężenia kwasu masłowego w zbiorniku jelitowym także powoduje znaczną poprawę i zmniejszenie aktywności zapalenia. Wywiera on działanie przeciwzapalne, co umożliwia ograniczenie antybiotykoterapii, poprzez swoje działanie troficzne zwiększa regenerację błony ślu-

zowej, a regulując wchłanianie zwrotne wody i elektrolitów, pozwala lepiej kontrolować jakość i ilość wypróżnień [4, 30]. W postępowaniu terapeutycznym albo stosuje się maślan miejscowo, albo skutek osiągnąć jest poprzez suplementację diety inuliną, której fermentacja jest źródłem maślanów [6, 7].

### Wpływ kwasu masłowego na błonę śluzową jelita wyłączzonego z pasażu

W wyniku chirurgicznej resekcji chorobowo zmienionej (z różnych przyczyn) części jelita z wyłonieniem stomii i zamknięciem odcinka dystalnego od linii przecięcia do zwieraczy (tzw. operacja Hartmanna) dochodzi do wyłączenia tego odcinka z pasażu jelitowego i upośledzenia zaopatrzenia w składniki odżywcze dla kolonocytów. W takiej sytuacji może dojść do zanikowego zapalenia błony śluzowej jelita wyłączzonego z pasażu – z jej ścięciem, spadkiem syntezy DNA i spłaszczeniem krypt jelitowych, zwanego po angielsku *diversion colitis* (DC). Objawami klinicznymi tego stanu są kurczowe bóle brzucha, wyciek treści krwistej lub śluzowej z uczuciem parcia na stolec, a w obrazie patomorfologicznym rozwija się zapalenie, stanowiące przeciwwskazanie do zabiegu odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego. W poszukiwaniu skutecznych metod poprawy tego stanu i wygojenia zmian zapalno-zanikowych w badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność maślanu sodu w formie wlewek doodbytniczych z dodatkiem octanu i propionianu. Znacząca poprawa kliniczna i endoskopowa wystąpiła już po 2 tygodniach, a po 6 uległa spotęgowaniu, co potwierdzono badaniem endoskopowym i oceną histologiczną, a także wzrostem miejscowego przepływu krwi świadczącym o stymulacji angiogenezy w wyniku działania troficznego. Okazało się, że maślan przyspiesza procesy gojenia i regeneracji błony śluzowej okolicy zespoleń chirurgicznych, zmniejszając też subiektywne dolegliwości towarzyszące zapaleniu [31–33].

### Kwas masłowy w przewlekłym zapaleniu jelita po radioterapii

Leczenie metodą radioterapii z powodu nowotworów narządu rodowego, prostaty, odbytnicy czy innych narządów miednicy mniejszej często jest przyczyną przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej jelita grubego, zwanego zapaleniem popromiennym lub zapaleniem po radioterapii (*radiation colitis*). Odczyn ten może wystąpić nawet po wielu latach od zakończenia naświetlania. Klinicznie najczęściej manifestuje się biegunką z domieszką

krwi i śluzu z towarzyszącym bolesnym parciem. W etiopatogenezie tego patologicznego zjawiska istotną rolę odgrywają zaburzenia regeneracji komórek nabłonka błony śluzowej jelita grubego. Indeks mitotyczny w dnie krypt jelitowych ulega obniżeniu, czego wynikiem jest spowolniona rekonstrukcja nabłonka śluzówkowego w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania. W modelu zwierzęcym stwierdzono znaczną redukcję zmian zanikowych błony śluzowej zarówno po dożylniej, jak i po dookreźniczej infuzji SCFA [34]. Badania *in vitro* w warunkach hodowli ludzkich komórek nabłonka okrężnicy poddanych działaniu propionianu i maślanu potwierdziły te wyniki. Maślan podany do światła okrężnicy stymuluje regenerację błony śluzowej, powoduje nasilenie syntezy DNA i pogłębienie krypt jelitowych [16]. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów po radioterapii podawanie mieszaniny SCFA lub wlewki maślanu przez 3 albo 4 tygodnie spowodowało znaczną poprawę endoskopową i histologiczną, a także kliniczną – ze zmniejszeniem częstości wypróżnień i bolesnego parcia, ale nie krwawienia [35, 36]. Natomiast w badaniu Pinto i wsp. przeprowadzonym u chorych z potwierdzonym popromiennym zapaleniem odbytnicy co najmniej 48 tygodni po radioterapii, otrzymujących wlewki SCFA co 5 tygodni i obserwowanych przez kolejne 6 miesięcy, początkowo uzyskano istotną poprawę kliniczną i endoskopową, ale w następnym okresie obserwacji stan utrzymywał się już na poziomie placebo [37]. Oznacza to, że aby uzyskać trwałą poprawę kliniczną, endoskopową i histologiczną, należy prowadzić terapię maślanem w sposób długotrwały i ciągły.

### Zastosowanie kwasu masłowego w chorobie uchyłkowej

Choroba uchyłkowa to choroba cywilizacyjna, której występowanie jest coraz częstsze, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych o wysokim statusie socjalno-ekonomicznym. Dotyczy ona ponad 60% populacji tych krajów będącej w wieku podeszłym, ale aktualnie stwierdza się jej występowanie wśród osób w coraz młodszym wieku [2, 6, 7, 38]. Wśród wielu przyczyn leżących u podłoża tej choroby, poza predyspozycją genetyczną, istotną rolę odgrywają czynniki dietetyczne, w tym niedobór błonnika roślinnego, którego fermentacja jest źródłem kwasu mlekowego, i czynniki środowiskowe, w tym brak aktywności fizycznej. Zgodnie z opinią ekspertów pacjenci z chorobą uchyłkową jelit mogą odnieść istotną korzyść z zastosowania preparatów

maślanu sodu na wszystkich etapach postępowania: od profilaktyki poprzez etap objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej z takimi dolegliwościami, jak bóle, wzdęcie, zaburzenia rytmu wypróżnień, aż po wspomaganie terapii w powikłaniach zapalnych i krwawieniach. Korzystne skutki działania mleczanu są wypadkową jego właściwości troficznych, wspomagających regenerację i pobudzających proliferację komórkową w dolnej części krypty jelitowej, oraz przeciwzapalnych, zmniejszających ryzyko wystąpienia stanu zapalnego uchyłków i jego powikłań [2, 9, 13, 20, 38, 39].

### Kwas masłowy w zespole jelita nadwrażliwego

Zespół jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) jest uciążliwym i częstym schorzeniem z grupy chorób określanymi według *Kryteriów rzymskich IV* jako zaburzenia osi mózg–jelito–mikrobiota. Globalna częstość występowania IBS według najnowszych doniesień wynosi 11% w skali świata, a w Polsce sięga nawet 15% [40]. Dolegliwości w postaci bólu, zaburzenia rytmu wypróżnień oraz objawów sensorycznych, takich jak wzdęcia, imperatywna potrzeba defekacji czy uczucie niepełnego wypróżnienia, zmuszają pacjentów do licznych wizyt u lekarza w poszukiwaniu skutecznych metod leczenia. Ponieważ jednoznaczna przyczyna tej choroby nie została poznana, nie istnieje gwarancja jej przyczynowego, skutecznego i trwałego wyleczenia. Wymienione powyżej biologiczne efekty działania maślanu zostały dostrzeżone i pozytywnie ocenione jako pożądany składnik postępowania terapeutycznego w IBS [2, 4–7, 16]. Istnieje wiele przyczyn korzystnego wpływu maślanu u chorych z IBS. Zwiększenie stężenia kwasu masłowego w świetle jelita pozwala unormować motorykę przewodu pokarmowego, zwiększyć integralność i poprawić funkcjonowanie bariery jelitowej oraz przywrócić właściwy skład mikrobioty jelitowej – współuczestnika zjawisk biorących udział w patogenezie IBS [13, 41]. W modelu doświadczalnym u szczurów opisano korzystny wpływ maślanu na trzewny układ nerwowy poprzez zwiększenie proporcji acetylotransferazo-immunoreaktywnych neuronów trzewnych (droga sygnałowa Src-kinazy i acetylacja histonu H3 lizyny), a tym samym wpływ na odpowiedź skurczową wywołaną elektryczną stymulacją zakończeń cholinergicznymi [42]. Z kolei badania u zdrowych ochotników stosujących codzienną wlewkę maślanu wykazały zależną od dawki redukcję bólu trzewnego, nagłego parcia

i dyskomfortu wywołanego działaniem barostatu, co sugeruje wpływ na czucie trzewne poprzez modulację uwalniania serotoniny i aktywację waniłoidowego receptora TRPV1 [16, 43, 44]. Również wyniki badań klinicznych wskazują, że maślan sodu wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych i poprawia jakość życia pacjentów z IBS. Opublikowane w bieżącej dekadzie przez polskich autorów wyniki badań z randomizacją wykazały znamienne poprawę jakości życia chorych z IBS zarówno po miesiącu, jak i po 3 miesiącach leczenia, oraz – co ważne – 2 miesiące po zakończeniu terapii [5, 16]. Oceny stanu pacjentów dokonywano za pomocą klasycznej skali oceny jakości życia w IBD, jaką jest skala IBS-QOL, walidowana dla tej choroby i opierająca się na 34 pytaniach oceniających objawy w punktach (od 1 do 5), jak też za pomocą walidowanej skali Birmingham. Wyniki są zachęcające – zarówno w odniesieniu do dalszych badań, jak i do stosowania kwasu masłowego jako uzupełnienia procesu terapeutycznego w tej grupie chorych. W wyniku zastosowania innowacyjnej technologii mikrootoczkowania w matrycy trójglicerydowej uzyskano tabletki o modyfikowanym, opóźnionym uwalnianiu (dzięki matrycowej konstrukcji rdzenia tabletki oraz otoczce dojelitowej), które mogą być przyjmowane doustnie.

### Kwas masłowy a biegunka w infekcjach jelitowych

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe pełnią ważną funkcję regulacyjną i ochronną w stanach biegunkowych o różnej etiologii, gdyż jedną z ważniejszych fizjologicznych właściwości SCFA, z kwasem masłowym na czele, jest pobudzanie resorpcji zwrotnej sodu i wody w jelicie, co ma duży wpływ na jego motorykę i w efekcie na liczbę i jakość wypróżnień. Najistotniejszym mechanizmem działania maślanu w leczeniu biegunki jest właśnie stymulacja wchłaniania zwrotnego wody i elektrolitów poprzez pobudzanie aktywności pompy jonowej  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  w błonie komórkowej kolonocytów. Skuteczność maślanu w biegunce infekcyjnej potwierdzają badania doświadczalne na zwierzętach zakażonych *Vibrio cholerae* lub pałeczkami *Shigella*, obserwacje kliniczne pacjentów z cholerą, biegunkami wirusowymi czy bakteryjnymi innego pochodzenia [13, 45, 46]. Przydatność stosowania SCFA w infekcjach jelitowych z uwagi na regulację wchłaniania wody, wpływ na normalizację motoryki przewodu pokarmowego i rytm wypróżnień, a także działanie przeciwzapalne i troficzne została potwierdzona

klinicznie. Znalazły one miejsce nie tylko w leczeniu podczas trwania choroby, ale także w okresie poinfekcyjnym, podczas regeneracji błony śluzowej jelita i wzmacniania funkcjonowania bariery jelitowej [10, 47]. W kontekście integralności bariery jelitowej i jej prawidłowej funkcji należy raz jeszcze przypomnieć o wpływie maślanu na biosyntezę ochronnego śluzu poprzez wzrost ekspresji genów mucyny (MUC 2) [13, 23, 48, 49]. Istotny dla integralności bariery nabłonkowej jelita jest także wpływ maślanu na szczelność połączeń międzykomórkowych, demonstrowany *in vitro* w modelu komórkowym na przykładzie jednowarstwowej hodowli Caco-2 [50]. Maślan lub prebiotyki czy probiotyki zdolne do jego produkcji poprawiają absorpcję wody i elektrolitów także w zespole krótkiego jelita, wrodzonej biegunce chlorkowej, biegunce z atrofią błony śluzowej jelita grubego w przebiegu długotrwałego żywienia pozajelitowego czy w biegunce będącej skutkiem antybiotykoterapii. W tym ostatnim przypadku badania wykazały ścisły związek biegunki poantybiotykowej ze spadkiem liczby bakterii produkujących maślan w świetle jelita [51].

### Paradoks maślanu

W badaniach *in vitro* wykazano hamujący wpływ kwasu masłowego na wzrost komórek nowotworowych w hodowlach tkankowych, a szczególnie interesujące były wyniki dotyczące komórek raka jelita grubego. Badania wykazują, że skutki działania kwasu masłowego są w dużej części powiązane z jego hamującym wpływem na aktywność deacylazy histonowej (HDAC), co zaburza układ chromatyny i aktywację różnych genów. Bezpośredniemu zahamowaniu ulega enzymatyczna aktywność HDAC, co prowadzi do transkrypcji specyficznych genów oraz do aktywacji inhibitorów kinaz p21/Cipl/WAF1, apoptotycznego regulatora neuropiliny-1 (NRP-1) [9, 13, 45, 52]. Jak już wspomniano, aktywność przeciwnowotworowa kwasu masłowego polega na hamowaniu cyklu komórkowego, stymulacji różnicowania komórek nowotworowych i na indukcji apoptozy przekształconych kolonocytów właśnie przez zahamowanie HDAC i ekspresję p21. Wśród innych SCFA kwas masłowy wywołuje najsilniejszy skutek apoptotyczny [11, 12]. Odpowiednio duże stężenie maślanu w jelicie grubym może więc powodować supresję zarówno wczesnych, jak i późnych etapów onkogenezy poprzez kontrolę transkrypcji, ekspresji i aktywacji kluczowych białek w kaskadzie apoptotycznej [53]. Kwas masłowy jest więc substancją, która *in vitro* – w za-

leżności od tego, czy działa na komórki prawidłowe czy na komórki guza – albo stymuluje proliferację prawidłowych kolonocytów, albo hamuje podziały komórkowe i indukuje apoptozę komórek wywodzących się z nabłonka okrężnicy z nieograniczonym potencjałem przeżycia. Ten paradoksalny efekt wpływu maślanu na prawidłowe lub nowotworowe komórki jest związany z odmienną charakterystyką ich metabolizmu. W prawidłowych kolonocytach maślan prawie w całości jest utylizowany do produkcji adenozyntroójfosforanu (ATP), czego rezultatem jest proliferacja komórkowa. Natomiast w komórkach guza, gdzie dominuje metabolizm beztlenowy, oksydacja ta jest nieskuteczna i kwas masłowy dociera do jądra komórkowego, gdzie powstawanie wielu genów regulowane jest przez jego hamujące działanie na HDAC [13].

Istnieją sugestie, aby kwas masłowy uwzględnić w profilaktyce raka jelita grubego, zwłaszcza u osób z wysokim ryzykiem jego wystąpienia (polipowatość rodzinna i dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością) z przeciwwskazaniami do stosowania aspiryny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a nawet inhibitorów cyklooksygenazy 2 [9]. Należy jednak nadmienić, że wprawdzie w warunkach *in vitro* maślan wykazuje widoczne działanie przeciwnowotworowe, ale *in vivo* hamowanie procesu kancerogenezy za jego pomocą nie jest tak wyraźnie wyrażone [54, 55]. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być stwierdzenie wytworzenia mechanizmów odporności na wpływ maślanu na komórki nowotworowe z uwzględnieniem roli czynnika autokrynnego uczestniczącego w procesie kancerogenezy w jelicie grubym znoszącego proapoptotyczny efekt kwasu masłowego w komórkach linii LIM-2405 raka okrężnicy – IGF-11 (*insulin-like growth factor II*) [54].

### Podsumowanie

W świetle podanych informacji warto docenić znaczenie kliniczne kwasu masłowego, który jako substancja naturalnie produkowana w przewodzie pokarmowym przez mikrobiotę okrężniczą jest bezpieczny, a dzięki korzystnym właściwościom biologicznym (troficzny wpływ na proliferację i odnowę, ale także apoptozę komórkową, działanie cytoprotekcyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe) może znajdować zastosowanie w szeregu wskazań. Aktualnie dostępne formy farmaceutyczne pozwalają na wygodną, bezpieczną i prawdziwie efektywną suplementację kwasu masłowego.

### Piśmiennictwo

1. Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980; 21: 793-798.
2. Banasiewicz T, Borycka-Kiciak K, Dobrowolska-Zachwieja A i wsp. Kliniczne aspekty zastosowania kwasu masłowego w postępowaniu dietetycznym w chorobach jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2010; 5: 329-334.
3. Rowe WA, Bayless TM. Colonic short-chain fatty acids: fuel from the lumen? *Gastroenterology* 1992; 103: 336-339.
4. Kuczyńska B, Wasilewska A, Biczysko M i wsp. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – mechanizmy działania, potencjalne zastosowanie kliniczne oraz zalecenia dietetyczne. *Nowiny Lek* 2011; 80: 299-304.
5. Banasiewicz T, Kaczmarek E, Maik J i wsp. Jakość życia i objawy kliniczne u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego, leczonych uzupełniająco chronionym maślanem sodu. *Gastroenterol Prakt* 2011; 3: 45-53.
6. Waško-Czopnik D. Znaczenie maślanu sodu w leczeniu chorób czynnościowych i zapalnych jelit. *Gastroenterol Prakt* 2018; 2: 45-52.
7. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P. Zastosowanie preparatów kwasu masłowego w gastroenterologii. *Gastroenterol Prakt* 2013; 4: 34-41.
8. Vidyasagar S, Bermeyer C, Geibel J. Role of short-chain fatty acids in colonic HCO<sub>3</sub> secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G1217-G1226.
9. Sossai P. Butyric acid: what is the future for this old substance? *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13596.
10. Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108: 354-358.
11. Hassig CA, Tong JK, Schreiber SL. Fiber-derived butyrate and the prevention of colon cancer. *Chem Biol* 1997; 4: 783-789.
12. Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT i wsp. The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *J Nutr* 2002; 132: 1012-1017.
13. Leonel AJ, Alvarez-Leite JI. Butyrate implication for intestinal function. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2012; 15: 474-479.
14. Aviv-Green C, Polak-Charcon S, Madar Z. Different molecular events account for butyrate-induced apoptosis in two human colon cancer lines. *J Nutr* 2002; 132: 1812-1818.
15. Clarke JM, Young GP, Topping DL i wsp. Butyrate delivered by butyrylated starch increases distal colonic epithelial apoptosis in carcinogen-treated rats. *Carcinogenesis* 2012; 33: 197-202.
16. Banasiewicz T, Krokowicz Ł, Stojcev Z i wsp. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2012; 15: 204-209.
17. Den Hond E, Hiele M, Evenepoel P i wsp. In vivo butyrate metabolism and colonic permeability in extensive ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 584-590.
18. Santhanam S, Ventkatraman A, Ramakrishna BS. Impairment of mitochondrial acetoacetyl CoA thiolase activity in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2007; 56: 1543-1546.
19. Pitcher MC, Cummings JH. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? *Gut* 1996; 39: 1-4.
20. Andoh A, Bamba T, Sasaki M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. *J Parent Ent Nutr* 1999; 23: 70-73.

21. Segain JP, de La Bletiere RD, Boureille A i wsp. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF-kappaB inhibition: implication for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 397-403.
22. Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R i wsp. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 789-794.
23. Malago JJ, Sangu CL. Intraperitoneal administration of butyrate prevents the severity of acetic acid colitis in rats. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015; 16: 224-234.
24. Breuer RI, Buto SK, Christ MI i wsp. Rectal irrigation with short-chain fatty acids for distal ulcerative colitis. Preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 185-187.
25. Scheppach W, German-Austrian SCFA study group. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254-2259.
26. Vernia P, Anesse V, Bresci G i wsp. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicenter trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 3: 244-248.
27. Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G i wsp. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 976-981.
28. Assissi RF, GISDI Study Group. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicenter pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008; 54: 231-238.
29. Borycka-Kiciak K, Banasiewicz T, Rydzewska G. Butyric acid – a well-known molecule revisited. *Prz Gastroenterol* 2017; 12: 83-89.
30. Zezos P, Saibil F. Inflammatory pouch disease: The spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8739-8952.
31. Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *N Engl J Med* 1989; 320: 23-28.
32. Wachtershauser A, Stein J. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur J Nutr* 2000; 39: 164-171.
33. Mortenstern FV, Hessov I, Brike H. Microcirculatory and trophic effect of short-chain fatty acids in the human rectum after Hartmann's procedure. *Br J Surg* 1991; 78: 1208-1211.
34. Koruda MJ, Rolandelli RH, Bliss DZ. Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids: effect on the small bowel mucosa in normal rats. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 685-689.
35. Mamell JJ, Chen M, Combs W. Short-chain fatty acids (SCFA) enema are useful for treatment of chronic radiation proctitis (CRP). *Gastroenterology* 1995; 108: A305.
36. Vernia P, Casale V, Francasso PL i wsp. Preliminary results of a randomized trial with topical sodium butyrate enemas in acute radiation proctitis. *Gastroenterology* 1996; 110: A1039.
37. Pinto A, Fidalgo P, Cravo M. Short-chain fatty acids (SCFA) are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 788-795.
38. Scheppach W, Bartram P, Richter A. Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro. *J Parenter Enter Nutr* 1992; 16: 43-48.
39. Hove H, Mortensen PB. Influence of intestinal inflammation (IBD) and small and large bowel length on fecal short-chain fatty acids and lactate. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1372-1380.
40. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Rev* 2018; 13: 1-29.
41. Radwan P, Skrzydło-Radomańska B. Rola mikroflory jelitowej w zdrowiu i chorobie. *Gastroenterol Prakt* 2013; 2: 1-11.
42. Soret R, Chevalier J, De Coopet P i wsp. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology* 2010; 138: 1772-1782.
43. Kannampali P, Shaker R, Sengupta JN. Colonic butyrate – algescic or analgesic? *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 975-979.
44. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO i wsp. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: e952-e976.
45. Canani RB, Di Constanzo M, Leone L. The epigenetic effect of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenet* 2012; 4: 4.
46. Rabbani GH, Albert MJ, Rahman H. Short-chain fatty acids inhibit fluid and electrolyte loss induced by cholera toxin in proximal colon of rabbit in vivo. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1547-1553.
47. Knudsen KE, Serena A, Conibe N i wsp. New insight into butyrate metabolism. *Pro Nutr Soc* 2003; 62: 81-86.
48. Tobisawa Y, Imai Y, Fukuda M. Sulfation of colonic mucins by N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-2 and its protective function in experimental colitis in mice. *J Biol Chem* 2010; 285: 6750-6760.
49. Berni I, Canani R, Di Constanzo M i wsp. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1519-1528.
50. Peng L, Li ZR, Green RS i wsp. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009; 139: 1619-1625.
51. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-339.
52. Hague A, Elder DJ, Hicks DJ. Apoptosis in colorectal tumor cells: induction by the short-chain fatty acids butyrate, propionate, acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J Cancer* 1995; 60: 400-406.
53. Aviv-Green C, Polak-Charcon S, Madar Z, Schwartz B. Different molecular events account for butyrate-induced apoptosis in two human colon cancer lines. *J Nutr* 2002; 132: 1812-1818.
54. Kotunia A, Pietrzak P, Guilloteau P, Zabielski R. Kwas masłowy w przewodzie pokarmowym. *Prz Gastroenterol* 2010; 5: 117122.
55. Silva FG, Penido LC, Valente FX i wsp. Sodium butyrate does not decrease the evolution of precancerous lesions in rats. *Acta Cir Bras* 2010; 25: 507-512.

#### Adres do korespondencji:

prof. Barbara Skrzydło-Radomańska  
Katedra i Klinika Gastroenterologii  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
e-mail: barbara.radomska@gmail.com