

Dorota Waśko-Czopnik

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Zastosowanie kwasu masłowego w chorobach jelit

Use of butyric acid in bowel diseases

Streszczenie

Kwas masłowy dzięki swoim właściwościom staje się popularnym suplementem o szerokim spektrum działania. Jest substancją naturalną produkowaną w naszych jelitach. Charakteryzuje się różnorodnym i korzystnym wpływem na jelita: troficznym, przeciwzapalnym, utrzymującym integralność bariery jelitowej. Wskazania do zastosowania maślanu są bardzo liczne – sprawdza się zarówno w chorobach zapalnych, jak i czynnościowych jelit, biegunkach, zaparciach, w chorobie uchyłkowej jelita grubego, popromiennym zapaleniu odbytnicy czy po zabiegach resekcyjnych. W suplementacji ważny jest odpowiedni dobór preparatów, które osiągną w jelicie najwyższe stężenie i nie zawierają szkodliwych dodatków, np. dwutlenku tytanu.

Słowa kluczowe

kwas masłowy, choroby zapalne jelit, zaburzenia czynnościowe jelit

Abstract

Butyric acid, thanks to its properties, is becoming a popular supplement with a wide spectrum of activity. It is a natural substance produced in our intestines. It is characterized by a wide and beneficial effect on the intestines: trophic, anti-inflammatory, maintaining the integrity of the intestinal barrier. The indications for the use of butyrate are numerous, it works well in both inflammatory bowel diseases and functional diseases, diarrhea, constipation, diverticular disease of the large intestine, radiation proctitis or after resection procedures. In supplementation, it is important to choose the right preparations, those that reach the highest concentration in the intestine and do not contain harmful additives, such as titanium dioxide.

Key words

butyric acid, inflammatory bowel disease, functional disorders of the gastrointestinal tract

Kwas masłowy i krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

W ostatnim czasie coraz powszechniej dyskutuje się nad rolą kwasu masłowego w chorobach jelit, które każdego roku dotyczą coraz więcej osób. Są to zarówno choroby czynnościowe, jak i zapalne. Z uwagi na ich nawrotowy i przewlekły charakter podjęto próby poszukiwania produktu, który podtrzymywałby remisję choroby i wspomagał leczenie na każdym etapie, a równocześnie był bezpieczny w długoterminowej terapii. Potencjalnie takie właściwości wykazuje kwas masłowy, dlatego stał się on przedmiotem zainteresowań w kontekście praktycznego zastosowania m.in. w gastroenterologii. Sama substancja czynna jest znana od lat osiemdziesiątych XX wieku, kiedy to stwierdzono, że stanowi on główne źródło energii kolonocytów, a tym samym bierze udział w regeneracji bariery jelitowej [1].

Kwas masłowy jest substancją naturalną, produkowaną w okrężnicy przy udziale bakterii oraz w niewielkich ilościach dostarczaną z pokarmem. Należy do grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short chain fatty acids* – SCFA) – wraz z kwasem octowym i propionowym stanowią łącznie prawie 83% wszystkich SCFA w jelicie. Co ciekawe, okazuje się, że proporcje SCFA pozostają mniej więcej stałe – 60 : 25 : 15, odpowiednio – octan : propionian : maślan. Mimo że maślan ma najmniejszy udział procentowy w składzie SCFA, odgrywa najistotniejszą rolę fizjologiczną – będąc nieocenionym źródłem energii dla kolonocytów, stymuluje ich wzrost i różnicowanie. Dopiero po nim metabolizowane są kolejno octan i propionian. W zależności od różnych uwarunkowań codziennie produkujemy ok. 300–400 mmol SCFA, przy czym ilość kwasu masłowego waha się w granicach 1–10 mmol/l, czyli ok. 60–150 mmol/kg [2, 3]. Produkcja maślanu w jelicie przebiega ze zmienną intensywnością w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego, najszybsza i największa jest we wstępnicy, a zdecydowanie wolniejsza w dystalnym odcinku jelita grubego – esicy i odbytnicy [4].

Działanie kwasu masłowego w jelicie

Jaka jest rola SCFA w organizmie? Poza działaniem miejscowym w przewodzie pokarmowym wywierają one również wpływ na liczne procesy metaboliczne, czynnościowe i regeneracyjne, przy czym w pierwszym rzędzie widoczne jest oddziaływanie na funkcjonowanie jelit. W badaniach wykazano, że

SCFA bezpośrednio utrzymują i stabilizują integralność bariery jelitowej i zapewniają jej prawidłowe działanie, ale także mają wpływ na skład i równowagę mikrobioty jelitowej, ponieważ pobudzają do wzrostu saprofityczną florę i równocześnie hamują wzrost patogenów z gatunku *Escherichia coli*, *Campylobacter* i *Salmonella*. Zwiększenie ilości bakterii kwasu mlekowego w jelicie i związana z tym produkcja mleczanu metabolizowanego przez *Megasphaera elsdenii* prowadzą do wzrostu stężenia maślanu, a tym samym redukcji stanu zapalnego jelit i infiltracji komórek zapalnych [4–6].

Efekt troficzny SCFA przyspiesza gojenie i regenerację jelit także w odcinkach okrężnicy u chorych po zabiegu resekcyjnym z wyłączeniem z pasażu fragmentem jelita. Działanie to jest związane prawdopodobnie z korzystnym wpływem kwasów tłuszczowych na miejscowe ukrwienie przez bezpośredni wpływ na drobne tętniczki oporowe. Niewykluczone, że SCFA równocześnie wykazują zdolność do lokalnej stymulacji angiogenezy [7]. Podczas badań na zwierzętach wykazano wpływ maślanu również na narządy poza przewodem pokarmowym. Stabilizacja przez kwasy tłuszczowe pH jelita oddziałuje na wchłanianie wielu mikroelementów (magnez, wapń, żelazo), metabolizm glukozy i białek w wątrobie oraz zabezpiecza przed przenikaniem patogenów przez barierę jelitową. Wykazany efekt metaboliczny SCFA wiąże się z utrzymaniem prawidłowej integralności bariery jelitowej, która zmniejsza przepuszczalność insuliny w warunkach fizjologicznie prawidłowego poziomu maślanu, co można ocenić wymiennie na podstawie zwiększenia elektrycznego oporu przeznabłonkowego (*trans-epithelial electrical resistance* – TER). W badaniach na zwierzętach wykazano, że niski poziom kwasu masłowego przekłada się na zmiany atroficzne śluzówki okrężnicy, jej ścięczenie, spadek syntezy DNA i spłaszczenie krypt jelitowych, co przypomina stan obserwowany podczas długotrwałego żywienia pozajelitowego. Suplementacja maślanem odwraca ten proces prawdopodobnie poprzez oddziaływanie na układ autonomiczny i hormony jelitowe, zwłaszcza gastrynę i peptyd YY [2, 5].

Produkcja kwasu masłowego w organizmie – rola diety

Wszystkie średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe są naturalnie wytwarzane w jelicie grubym przy udziale mikrobioty jelitowej w trakcie fermentacji niestrawionych węglowodanów i oligosacharydów heksozy o różnym stopniu polimeryzacji. Punk-

tem wyjścia do produkcji maślanu są niestrawione węglowodany roślinne, takie jak skrobia oporna, polisacharydy nieskrobiowe, inulina (prebiotyczny polisacharyd), oligofruktoza, disacharydy (laktoza), stachioza, rafinoza oraz alkohole (mannitol, sorbitol), nierozpuszczalne frakcje włókna pokarmowego, mucyny i oligosacharydy mleka (cenne źródło maślanu dla noworodków i niemowląt) [6]. Jak widać, dieta ma ogromny wpływ na ilość SCFA w jelitach i może w naturalny sposób podnosić poziom kwasu masłowego w organizmie. Do produktów zalecanych należą: wszelkie produkty pełnoziarniste, otręby, nieprzetworzone płatki zbożowe, orzechy, razowe makarony, pieczywo, brązowy ryż, grube kasze, strączki (w tym groch, fasola, bób, soja), marchew, kapusta (surowa, ale przede wszystkim kiszona i wszelkie inne kiszonki), buraki, szpinak, sałata, pomidory, ziemniaki. Wskazane są owoce sezonowe: jeżyny, porzeczki, śliwki, gruszki, czarne jagody, jabłka, ale także brzoskwinie, pomarańcze, kiwi oraz owoce suszone z naszej strefy klimatycznej (długotrwały transport obniża aktywność substancji czynnych). W badaniach potwierdzono, że zmiana nawyków żywieniowych przekłada się nie tylko na wzrost stężenia maślanu, lecz także na spadek ryzyka wystąpienia nowotworów, w tym jelita grubego [7, 8]. W badaniu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w remisji zwiększono podaż błonnika pokarmowego o 20 g/dobę w postaci 60 g płatków owsianych, co spowodowało wzrost produkcji i poziomu maślanu o 36%. Po 12 tygodniach obserwacji chorzy zgłaszali obiektywną poprawę samopoczucia, a uzyskany efekt utrzymywał się jeszcze przez 3 miesiące, natomiast jego zmniejszenie wiązano z potencjalnie większym zapotrzebowaniem na SCFA u tych chorych [9, 10]. Dostarczenie w diecie odpowiedniej ilości włókna pokarmowego, skrobi opornej i fruktooligosacharydów w środowisku bakterii probiotycznych, szczególnie *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., może naturalnie zwiększać stężenie maślanu. Pozostałe szczepy fermentujące cukry zasiedlające jelita i produkujące SCFA to m.in.: *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Butyrivibrio* spp., *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiacida*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* czy *Eubacterium hallii*, jednak ich udział jest marginalny, ponieważ łącznie nie przekraczają 4% składu całkowitego mikrobiomu. Niestety, nasza dieta jest niebilansowana w zakresie makroskładników (białka, węglowodany, tłuszcze), co negatywnie wpływa na mikrobiotę jelitową. Zawiera zbyt mało błonnika

i zbyt dużo cukrów prostych (syrop glukozowo-fruktozowy) ze względu na spożywanie produktów wysokoprzetworzonych [4, 10, 11].

Działanie kwasu masłowego

Ze względu na wywoływany w organizmie efekt przeciwzapalny, metaboliczny, czynnościowy, regeneracyjny i przeciwnowotworowy zalecenia do stosowania maślanu są bardzo szerokie, ale dotyczą głównie wsparcia leczenia procesów zapalnych. Kwas masłowy hamuje aktywność mediatorów zapalenia i makrofagocytarnego NF- κ B, będącego głównym źródłem cytokin prozapalnych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Najsilniejsze działanie mają sole kwasu masłowego w postaci sodowej, które redukują poziom IL-8 i blokują kaskadę cytokin prozapalnych, co jest istotne w stanach zapalnych w chorobie zapalnej jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD). Na innej drodze działanie przeciwzapalne odnosi się do zmniejszenia ekspresji prozapalnej IL-12 oraz TNF- α i blokowania uwalniania białka IP-10 (*interferon γ -inducible protein 10*) w miofibroblastach jelita grubego. Śluzówka jelita w stanie zapalnym szybciej absorbuje maślan niż inne substancje (np. glukozę, glutaminę), dlatego jego podaż może sprzyjać zmniejszeniu zapalenia i podtrzymaniu uzyskanej remisji [12, 13]. Wydaje się, że suplementacja kwasem masłowym może być cennym uzupełnieniem leczenia farmakologicznego chorób zapalnych i czynnościowych jelit. Maślan wykazuje także działanie przeciwbiegunkowe poprzez wchłanianie zwrotne wody i sodu w jelicie, czego efektem jest zmniejszenie liczby wypróżnień i poprawa ich konsystencji. Mechanizm ten działa w każdym typie biegunki i o różnej etiologii (IBD, IBS-D, infekcyjna, podróżnych). Regulacja zaburzeń czynnościowych jest związana z obniżeniem wrażliwości receptorów jelitowych, na skutek czego spada amplituda ciśnienia śródjelitowego, poprawia się kurczliwość mięśniówki okrężnej, neuroprzebieżność, a pobudzenie receptorów nocycceptywnych i neuronów jelitowych przekłada się na zmniejszenie bólu trzewnego [2, 8, 12, 13]. Na uwagę zasługuje opisywany efekt przeciwnowotworowy uzyskany poprzez indukcję apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki). Wysokie stężenia maślanu mogą hamować zarówno wczesne, jak i późne etapy onkogenezy poprzez kontrolę transkrypcji, ekspresji i aktywacji kluczowych białek uruchamiających kaskadę apoptotyczną. Efekt ten jest szczególnie widoczny w odniesieniu do komórek nowotworowych, ale wywołuje go jedynie maślan.

Nazwa się go „paradoksem maślanu”, ponieważ zarówno aktywuje proliferację prawidłowych komórek śluzówki jelita, jak i blokuje wzrost i namnażanie komórek nowotworowych. Ów paradoks dotyczy także innych nowotworów, np. raka piersi, nerki, trzustki czy linii białaczkowych, jednak zjawisko to wymaga dalszych badań [2, 14].

Wskazania do suplementacji maślanem

Maślan ma wielokierunkowe działanie i szeroki wpływ na procesy zapalne, regulujące, troficzne i czynnościowe. Z tego powodu wskazania do jego stosowania zarówno profilaktycznego, jak i wspomagającego terapię podstawową są dość liczne i obejmują:

- choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) – z racji działania przeciwzapalnego, przeciwbiegunkowego i troficznego zarówno w zakresie zaostrzenia, jak i remisji,
- biegunki o każdej etiologii, zarówno w chorobach zapalnych (IBD), jak i czynnościowych jelit (IBS-D), biegunki podróżnych, poinfekcyjne,
- uchyłkowatość jelita grubego,
- zaburzenia czynności motorycznej jelita grubego,
- zespoły poresekcyjne, w tym po zabiegach operacyjnych w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (kolektomia), w zapaleniu zbiornika (*pauchitis*), *diversion colitis* – czasowe wyłączenie odcinka jelita (np. po zabiegu Hartmanna) z wyłonieniem stomii jedno- lub dwulufowej,
- stan po radioterapii prostaty, macicy czy narządów miednicy małej [2, 5, 6, 15].

Bezpieczeństwo stosowania kwasu masłowego

Przedawkowanie kwasu masłowego jest niemożliwe, ponieważ jest to substancja naturalna, produkowana w naszych jelitach. Aktualne dane literaturowe nie dostarczają danych odnoszących się do dawki toksycznej u ludzi. Badania prowadzono na szczurach i myszach, gdzie LD 50 u szczurów przekraczało 2000 mg/kg m.c., a u myszy po podaniu dootrzewnowym wynosiło 657 mg/kg m.c., co nie stwarza ryzyka toksyczności u ludzi. Co prawda w dwóch badaniach na szczurach po podaniu doodbytniczym stwierdzono zwiększoną wrażliwość trzewną okrężnicy, jednak działanie to nie zostało do chwili obecnej potwierdzone u ludzi [16].

Właściwości farmakokinetyczne kwasu masłowego mają istotny wpływ na jego działanie. Jest on dość nietrwały, cechuje się szybkim metabolizmem, co może utrudniać dotarcie do miejsca docelowego, a jego zapach jest często odczuwany przez pacjentów jako przykry. Z tego powodu preparaty kwasu masłowego, aby były skuteczne, muszą być chronione w przewodzie pokarmowym, tak by nie uległy rozkładowi przed dotarciem do miejsca działania, co jest zależne również od pH treści jelita [17]. Na rynku dostępne są różne postacie doustne maślanu, np. forma granulacji i mikrootoczkowana. Zwiększa to skuteczność działania preparatu, ponieważ chroni maślan sodu przed enzymami trawiennymi górnego odcinka przewodu pokarmowego i pozwala na jego skuteczne dostarczenie do jelit. Skład granulatu jest tak dobrany, aby proces uwalniania maślanu sodu odbywał się stopniowo, na całej długości jelita cienkiego i grubego. Substancja czynna jest zazwyczaj zamknięta w peletkach pokrytych otoczką lipidową lub umieszczonych w kapsułce z hydroksypropylometylocelulozy albo formowana jako tabletki. Ponadto preparat jest dobrze tolerowany, nie występują nieprzyjemne odbijania o smaku zjełczałego tłuszczu, nieakceptowane przez pacjentów. Inną formą są tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu dzięki budowie matrycowej otoczki dojelitowej rozpuszczalnej w określonych warunkach fizykochemicznych otoczenia. Dla osiągnięcia maksymalnego zasięgu w przewodzie pokarmowym i efektu leczniczego z zachowaniem wartości metabolicznych również ważna jest postać chemiczna. Badania wykazały, że najsilniejsze działanie mają sole sodowe kwasu masłowego, które redukują poziom IL-8 i blokują kaskadę cytokin prozapalnych [18]. Efekt biologiczny i skuteczność są tym większe, im wyższa dawka maślanu w preparacie. Równie ważna jest zawartość substancji dodatkowych, np. utwardzonego tłuszczu palmowego obecnego w niektórych suplementach z maślanem, który poza szkodliwymi izomerami trans zawiera duże ilości nasyconych kwasów tłuszczowych i glicydol – związek o wykazanym działaniu rakotwórczym i genotoksycznym w badaniach na zwierzętach. Podobny efekt wywiera dodatek dwutlenku tytanu zwiększający ryzyko genotoksyczności, dlatego tak ważny jest dobór odpowiedniego preparatu kwasu masłowego w suplementacji [19, 20].

Ciekawym rozwiązaniem w leczeniu miejscowym zmian w odbytnicy i tkankach otaczających jest podawanie SCFA w postaci czopków i wlewk doodbytnicznych. Prawdopodobnie mają one ko-

rzystny wpływ na poprawę mikrokrążenia i trofikę śluzówki jelita, a co za tym idzie – przyspieszenie gojenia zmian zapalnych (nadżerki, owrzodzenia, popromienne ubytki śluzówki) i poprawę kliniczną, endoskopową i histologiczną, co potwierdzono w badaniach [21]. Możliwe, że podaż maślanu przekraczająca stężenia fizjologiczne pozwala poprawić procesy oksydacji, dzięki czemu uzyskuje się wspomniane efekty. Ponadto zwiększa syntezę śluzu zapewniającego integralność bariery krew-jelito i tym samym działa ochronnie [21, 22].

Podsumowanie

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, szczególnie kwas masłowy, mają szeroki zakres działania w zakresie przewodu pokarmowego. Wykazują efekt przeciwzapalny, troficzny, regenerujący, metaboliczny i wciąż badany efekt przeciwnowotworowy. Wszystko to sprawia, że mogą być wykorzystywane jako naturalny i bezpieczny produkt działający profilaktycznie i wspomagająco w leczeniu podstawowym przewlekłych chorób zapalnych jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego), a także we wspomaganiu utrzymania ich remisji. Są stosowane w łagodzeniu objawów zapalnych, biegunek (w tym biegunki podróżnych) i zaparcia związanych z zaburzeniami czynnościowymi jelita o typie zespołu jelita drażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS), ostrych infekcji żołądkowo-jelitowych, zmian popromiennych, stanów zapalnych poresekcyjnych i w pętlach jelitowych z wyłączenia. Kwas masłowy stanowi cenny dodatek do terapii podstawowej wielu chorób przewodu pokarmowego.

Piśmiennictwo

- Roy CC, Kien CL, Biuthillier L i wsp. Short fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 351-366.
- Waśko-Czopnik D. Znaczenie maślanu w leczeniu chorób czynnościowych i zapalnych jelit. *Gastroenterol Prakt* 2018; 2: 45-52.
- Scheppach W, Bartram P, Richter A i wsp. Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro. *J Parenter Enter Nutr* 1992; 16: 43-48.
- Borycka-Kiciak K, Banasiewicz T, Rydzewska G. Butyric acid – a well-known molecule revisited. *Prz Gastroenterol* 2017; 12: 83-89.
- Topping D, Clifton P. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81: 1031-1064.
- 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.
- Bird AR, Conlon MA, Christophersen CT i wsp. Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics. *Benef Microb* 2010; 1: 423-431.
- Knudsen KE, Serena A, Conibe N i wsp. New insight into butyrate metabolism. *Pro Nutr Soc* 2003; 62: 81-86.
- Hallert C, Björck I, Nyman M i wsp. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. *Inflamm Bow Dis* 2003; 9: 116-121.
- Zhang M, Wang Y, Zhao X i wsp. Mechanistic basis and preliminary practice of butyric acid and butyrate sodium to mitigate gut inflammatory diseases: a comprehensive review. *Nutr Res* 2021; 95: 1-18.
- Seethaler B, Nguyen NK, Basrai M i wsp. Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial. *Am J Clin Nutr* 2022; 116: 928-942.
- 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.
- Hofmanová J, Straková N, Vaculová AH i wsp. Interaction of dietary fatty acids with tumor necrosis factor family cytokines during colon inflammation and cancer. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 848632.
- Pattayil L, Balakrishnan-Saraswathi HT. In vitro of apoptotic induction of butyric acid derivatives in colorectal carcinoma cells. *Anticancer Res* 2019; 39: 3795-3801.
- Petryszyn P, Paradowski L. Niechirurgiczne leczenie przewlekłego popromiennego zapalenia odbytnicy. *Gastroenterol Pol* 2006; 13: 211-214.
- Hamer HM, Jonkers D, Venema S i wsp. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 27: 104-119.
- Banasiewicz T, Borycka-Kiciak K, Kiciak A i wsp. Kwas masłowy w zapaleniach jelit. *Prz Gastroenterol* 2010; 5: 251-257.
- Li X, Wang C, Zhu J i wsp. Sodium butyrate ameliorates oxidative stress-induced intestinal epithelium barrier injury and mitochondrial damage through AMPK-mitophagy pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 3745135.
- Shimamura Y, Inagaki R, Oike M i wsp. Glycidol fatty acid ester and 3-monochloropropane-1,2-diol fatty acid ester in commercially prepared foods. *Foods* 2021; 10: 2905.
- Racovita AD. Titanium dioxide: structure, impact and toxicity. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 5681.
- Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA i wsp. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Gut* 1997; 40: 485-491.
- Zezos P, Saibil F. Inflammatory pouch disease: the spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8739-8752.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dorota Waśko-Czopnik
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
e-mail: dczopnik@gmail.com