Kwas masłowy w przewodzie pokarmowym

Butyric acid in the gastrointestinal tract

Anna Kotunia¹, Piotr Pietrzak¹, Paul Guilloteau², Romuald Zabielski¹

¹Katedra Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Polska

²INRA, U1079, Unité Mixte de Recherche – Système Elevage, Nutrition Animale et Humaine (UMR SENA), Domaine de la Prise, 35590 Saint-Gilles, France

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (3): 117–122

DOI: 10.5114/pg.2010.14137

Słowa kluczowe: maślan sodu, rozwój, cytoprotekcja, apoptoza.

Key words: sodium butyrate, development, cytoprotection, apoptosis.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Romuald Zabielski, Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa, e-mail: rzabielski@plusnet.pl

Streszczenie

Maślan sodu dysocjujący do kwasu masłowego należy do cząsteczek mogących znaleźć szersze zastosowanie w profilaktyce i leczeniu zaburzeń funkcji błony śluzowej przewodu pokarmowego. U człowieka jest on wytwarzany w jelicie grubym przez bakterie jelitowe. W pewnych okolicznościach może dojść do zmniejszenia jego produkcji, dlatego celowe jest jego uzupełnianie, głównie z uwagi na fakt, że stanowi on jedno z głównych źródeł energii dla kolonocytów. W publikacji omówiono dotychczasowy stan wiedzy odnośnie do roli maślanu w przewodzie pokarmowym, szczególnie rolę troficzną, proapoptotyczną, cytoprotekcyjną i przeciwzapalną.

Abstract

Sodium butyrate (NaB) dissociating to butyric acid is regarded as a molecule which may be potentially applied in gastrointestinal mucosa treatment. In humans, NaB is produced by colonic bacteria. In certain cases, NaB production may be diminished; hence supplementation with exogenous NaB is essential the more so as NaB is a major energy source for colonocytes. In this review, we would like to discuss present knowledge about the role of NaB in the gastrointestinal tract, in particular its trophic, proapoptotic, cytoprotective and anti-inflammatory role.

Wstęp

Zaliczany do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short chain fatty acids* – SCFA) kwas masłowy (kwas butanowy – $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$) jest rozpuszczalną w wodzie, oleistą cieczą o silnym nieprzyjemnym zapachu zjełczałego masła. Maślan sodu jest solą sodową kwasu masłowego, charakteryzującą się stałym stanem skupienia, większą stabilnością cząsteczki i znacznie mniej przykrym zapachem niż kwas masłowy. Dzięki temu maślan znalazł zastosowanie w badaniach nad mechanizmami działania SCFA oraz w praktyce jako składnik preparatów mlekozastępczych i dodatek do pasz dla zwierząt, a także jako suplement diety w żywieniu człowieka. W roztworze wodnym maślan sodu łatwo dysocjuje do kwasu masłowego. Ten ostatni jest obecny w mleku i jego przetworach (np. zalicza się go do składników decydujących o smaku serów), jednak w ilościach

nieistotnych z punktu widzenia żywieniowego i niewystarczających do uzyskania korzystnego efektu w jelicie cienkim i grubym człowieka. Zwiększenie stężenia kwasu masłowego w pokarmie nie rozszerza obszaru jego oddziaływania, a jedynie wiąże się z nasileniem nieprzyjemnego zapachu. Podany doustnie egzogeny kwas masłowy, niezależnie od dawki, jest natychmiast wychwytywany i wykorzystywany przez nabłonek górnego odcinka przewodu pokarmowego. U zwierząt monogastrycznych głównym źródłem endogenego kwasu masłowego są drobnoustroje jelita grubego. Narządy wewnętrzne mogą ponadto wytwarzać niewielkie ilości kwasu masłowego na drodze przemian biochemicznych [1]. W jelicie grubym człowieka jedynym naturalnym źródłem kwasu masłowego może być fermentacja bakteryjna składników treści pokarmowej i endogennych źródeł tej substancji. W pewnych jednak przypadkach jego wytwarzanie w okrężnicy może być

niewystarczające i prowadzić do poważnych zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego. Wyniki badań nad maślanem wykazały, że substancja ta ma wiele interesujących – z punktu widzenia gastroenterologii – właściwości i możliwości zastosowania klinicznego, o czym poniżej. Istotną przeszkodą w praktycznym zastosowaniu maślanu był, poza przykrym zapachem, szybki metabolizm uniemożliwiający jego dotarcie do dalszych odcinków przewodu pokarmowego. Impas przełamało opracowanie technologii mikrootoczkowania maślanu, tj. chronienia w matrycy lipidowej.

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat właściwości maślanu i mechanizmów jego działania w przewodzie pokarmowym w kontekście chorób przebiegających z zapaleniem jelita.

Wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i kwasu masłowego w przewodzie pokarmowym

W jelicie grubym człowieka głównym źródłem powstawania SCFA są niestrawne węglowodany i oligomery heksozy o różnym stopniu polimeryzacji. Do niestrawnych węglowodanów pochodzenia roślinnego należą: oporna skrobia, nieskrobiowe polisacharydy, oligosacharydy [prebiotyki – inulina, oligofruktoza, dwusacharydy (laktoza, stachioza, rafinoza) i alkohole (sorbitol, mannitol)]. Do puli endogennych niestrawnych węglowodanów zalicza się: mucyny, oligosacharydy mleka (istotne źródło kwasu masłowego u noworodków i niemowląt, ponieważ mleko kobiece nie zawiera kwasu masłowego), siarczan chondroityny i inne. W wyniku fermentacji bakteryjnej powstają z nich kwasy octowy, propionowy i masłowy oraz w znacznie mniejszych ilościach kwasy mlekowy, sukcyńlowy i kapronowy, a także dwutlenek węgla i wodór. Udział fermentacji białka pokarmowego w wytwarzaniu SCFA jest mały i sięga ok. 5% tych kwasów wytwarzanych w okrężnicy [2].

Kwas masłowy w jelicie grubym powstaje głównie w wyniku rozkładu pentoz [3], a kwas glukonowy może być prebiotykiem wybiórczo stymulującym powstawanie maślanu. Najbogatszymi źródłami kwasu masłowego w jelicie grubym są: oporna skrobia, owies i otręby pszenne [3]. Oporna skrobia znajduje się w takich pokarmach, jak: częściowo zmielone ziarna zbóż i nasiona, surowe ziemniaki, zielone banany, warzywa oraz skrobia z dużą zawartością amylozy. U człowieka źródłem kwasu masłowego w jelicie grubym są niestrawione węglowodany pokarmu, tzn. te, które zdołają uniknąć rozkładu w żołądku i jelicie cienkim z powodu niskiej strawności składników pokarmowych (oporna skrobia, nierozpuszczalne frakcje włókna pokarmowego) i/lub problemów trawiennych (zaburzeń w motoryce, wydzielaniu soków trawiennych i we wchłanianiu).

Do bakterii produkujących kwas masłowy należą głównie bakterie fermentujące cukry, takie jak: *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Butyrivibrio* spp., oraz *Megasphaera elsdenii* i *Mitsuokella multacidia*. W 2003 r. Hold i wsp. [4] zidentyfikowali nowe bakterie produkujące maślan: *Rosburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* oraz *Eubacterium halli*. Stanowią one jednak zaledwie 2,3, 3,8 i 0,6% wszystkich bakterii produkujących maślan wykrywanych w kale.

W jelicie grubym ssaków kwasy octowy, propionowy i masłowy stanowią ok. 83% wszystkich SCFA [5]. Całkowite stężenie tych kwasów w świetle jelita kształtuje się w przedziale 60–150 mmol/kg, a proporcje poszczególnych kwasów (octan : propionian : maślan – 60 : 25 : 15) pozostają względnie stałe. Według Roy i wsp. [3] dobową produkcję SCFA w jelicie grubym u zdrowego człowieka wynosi 300–400 mmol. U ludzi wraz z wiekiem obserwuje się zmniejszenie całkowitej produkcji SCFA oraz proporcjonalny wzrost SCFA o rozgałęzionym łańcuchu. Z wiekiem zmniejsza się także liczebność bakterii z rodziny *Bacteroides* i *Bifidobacteria* [6]. Według Scheepach i wsp. [7] fizjologiczne stężenie kwasu masłowego w treści jelita grubego człowieka mieści się w granicach 1–10 mmol/l treści. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że zdecydowana większość publikowanych badań *in vitro* i *in vivo* wykonywano z użyciem takich właśnie stężeń kwasu masłowego lub maślanu sodu.

U człowieka SCFA ulegają szybkiemu wchłanianiu w okrężnicy. Szybkość wchłaniania jest taka sama we wszystkich odcinkach okrężnicy, ale biorąc pod uwagę wielkość produkcji tych kwasów (bezpośrednio związanej z dostępnością substratów i natężeniem fermentacji) w różnych jej odcinkach, największe ich wchłanianie obserwuje się w kątnicy i okrężnicy wstępującej. Stężenie SCFA w okrężnicy zmniejsza się wraz ze wzrostem odległości od zastawki Bauchina. Stężenie tych kwasów w kale jest słabym wskaźnikiem produkcji SCFA (a szczególnie maślanu), z uwagi na szybki wychwyt przez kolonocyty [3]. Wyniki badań na kaniulowanych zwierzętach wykazały, że wychwyt SCFA zależy od stężenia i nie ulega saturacji, aż do wartości stężenia równego 120 mmol/l. Wchłanianie odbywa się dzięki dużemu gradientowi stężeń (100 mmol/l) między światłem okrężnicy a kolonocytom i osoczem krwi na drodze transportu aktywnego i biernego (dyfuzji). Ze względu na lekko kwaśny lub obojętny odczyn utrzymujący się w świetle okrężnicy (pH 5,5–7,5) SCFA występują w formie niezdysonowanej, dlatego ich wchłanianie odbywa się przede wszystkim na drodze transportu biernego [8]. Kwas masłowy jest selektywnie transportowany ze światła okrężnicy przez błonę komórkową do kolonocytów przez aktywowany pH, elektroobojętny system wymiany anionów, zarówno na drodze transportu aktywnego, jak i biernego [9].

Fizjologiczna rola kwasu masłowego

Fizjologiczne oddziaływanie SCFA i kwasu masłowego na organizm ssaków należy rozpatrywać poprzez ich **bezpośredni wpływ na florę jelitową i ścianę przewodu pokarmowego oraz pośredni wpływ na inne narządy i tkanki** poza przewodem pokarmowym. Skład drobno-ustrojów jelitowych ma także duże znaczenie w utrzymaniu prawidłowej struktury, funkcji i integralności jelita. Wszystkie te elementy stanowią o skuteczności ochrony przed inwazją patogenów bakteryjnych.

Wpływ krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i kwasu masłowego na mikroorganizmy jelitowe

Obecność bakterii produkujących SCFA hamuje rozwój bakterii z rodzajów *Escherichia coli*, *Campylobacter* i *Salmonella* [10] na drodze współzawodnictwa o miejsce kolonizacji, sekrecji czynników antybakteryjnych i stymulacji układu immunologicznego jelita. Związek między wzrostem liczby bakterii kwasu mlekowego a maślanem jest pośredni. Wydaje się, że zwiększenie liczby bakterii kwasu mlekowego, warunkujący zwiększenie produkcji mleczanu, bezpośrednio wpływa na zwiększenie ilości maślanu, który powstaje na drodze konwersji mleczanu przez bakterie *M. elsdenii* [11]. W badaniach Asano i wsp. [12] wzrost liczby bakterii kwasu mlekowego nie indukował fermentacji kwasu mlekowego w jelicie grubym, ale często stymulował produkcję maślanu. W badaniach Galfi i wsp. [13] na świniach, którym podawano dietę zawierającą 0,17% maślanu sodu, zauważono istotne zmniejszenie procentowego udziału pęteczek jelitowych w porównaniu z bakteriami kwasu mlekowego w jelicie krętym. W badaniach na królikach zakażonych pęteczkami z rodzaju *Shigella* Rabbani i wsp. [14] uzyskali znaczną redukcję zawartości krwi i śluzu w kale, zmniejszenie przekrwienia śluzówki, nacieków komórkowych i zmian martwiczych dzięki dojelitowemu podaniu mieszanek SCFA (octan : propionian : *n*-maślan – 60 : 30 : 40 mmol). Znacząco została także zredukowana liczba pęteczek *Shigella* w okrężnicy.

Wpływ kwasu masłowego na przewod pokarmowy

Metabolizm i transport

Maślan jest najważniejszym źródłem energii dla kolonocytów spośród wszystkich SCFA, drugim z kolei octan, a na końcu jest metabolizowany propionian [15]. Produkcja i absorpcja kwasu masłowego przebiega najszybciej w okrężnicy wstępującej. Kwas ten jest względnie wolno produkowany w esicy i odbytnicy, mimo że stanowi główne źródło energii dla kolonocytów tego odcinka jelita, a także jest istotnym czynnikiem stymulującym wzrost

i różnicowanie kolonocytów. W okrężnicy maślan jest najliczniejszym anionem (~30 mol/l) w porównaniu z chlorem (~15 mol/l) lub mleczanem (~10 mol/l). Maślan (w formie zdysocjowanej) jest transportowany ze światła jelita przez błonę komórkową do wnętrza kolonocytów przez aktywowany pH, elektroobojętny system wymiany anionów $\text{SCFA}^-/\text{HCO}_3^-$ [16]. Transport maślanu nasila się w niskim pH. Kwaśne pH wewnątrzkomórkowe, w granicach 5,5, wydaje się najbardziej właściwe dla aktywności czynników transportujących maślan w jelicie grubym. Należy zaznaczyć, że maślan sodu jest niemal całkowicie metabolizowany w kolonocytach, tylko nieznaczne jego ilości mogą przedostawać się do krwiobiegu. Markerem wykorzystania maślanu jako dominującego źródła energii dla komórek błony śluzowej okrężnicy jest ketogeneza [17]. Metabolizm SCFA do ciał ketonowych dostarcza komórce energii i jednocześnie zapewnia gradient SCFA korzystny dla ich absorpcji. Teoretycznie maślan może zapewnić 80% niezbędnej kolonocytom energii i 5–10% całkowitej energii organizmu. Velázquez i wsp. [18] wykazali, że efektywność wchłaniania wody na drodze biernej dyfuzji w jelicie grubym zależy od SCFA, co mogłoby stanowić podstawę jego działania w przebiegu biegunek lub w stanach nadmiernej utraty wody.

Efekty troficzne

Na początku lat 90. ubiegłego wieku w doświadczeniu przeprowadzonym na prosiętach wykazano, że maślan sodu wywiera troficzny wpływ na błonę śluzową przewodu pokarmowego, powodując większe przyrosty masy ciała i poprawiając kondycję fizyczną zwierząt [13]. Zauważono również zmniejszoną liczbę spontanicznie pojawiających się owrzodzeń w żołądku prosiąt otrzymujących maślan, zwiększenie liczby komórek wyściełających kosmki w jelicie krętym, wzrost wysokości kosmków, zwiększenie liczby komórek w kryptach i głębokości krypt w kątnicy. W badaniach na nowo narodzonych prosiętach dodanie maślanu sodu do preparatu mlekozastępczego prowadziło do znacznego zwiększenia dobowych przyrostów masy ciała, grubości błony śluzowej i błony mięśniowej żołądka w porównaniu z grupą kontrolną. W dwunastnicy długość kosmków jelitowych i grubość błony śluzowej była zredukowana w grupie doświadczalnej. W początkowym i końcowym odcinku jelita czczego i w jelicie krętym długość kosmków jelitowych oraz głębokość krypt jelitowych była istotnie większa w porównaniu z grupą bez dodatku maślanu sodu [19]. W opisywanych efektach troficznych najprawdopodobniej pośredniczyły autonomiczny układ nerwowy i/lub zmiany w stężeniach gastryny i peptydu YY w tkankach [20].

Spośród trzech głównych SCFA wpływ na proliferację błony śluzowej okrężnicy wydaje się odnosić głównie do

maślanu. W badaniach *in vivo* na szczurach zaobserwowano, że zarówno dożylna, jak i dookreśnicza infuzja SCFA istotnie redukuje atrofię błony śluzowej powiązaną z długoterminowym żywieniem pozajelitowym (*total parenteral nutrition* – TPN) [21]. Potwierdzenie powyższych badań uzyskano w warunkach *in vitro* na ludzkich komórkach śluzówki okrężnicy, w których wykazano działanie troficzne propionianu i maślanu (10 mmol/l) [7]. Redukcja stężenia maślanu w świetle jelita prowadzi do atrofii błony śluzowej okrężnicy poprzez zmniejszenie ilości substratów dostępnych dla kolonocytów [22]. Podanie maślanu do światła okrężnicy indukuje regenerację błony śluzowej, wzrost jej masy, syntezy DNA i gęstości krypt jelitowych.

Rola w indukcji apoptozy

Effekt troficzny maślanu sodu wiąże się z jego oddziaływaniem na procesy proliferacji i programowanej śmierci (apoptozy) komórki, a co za tym idzie – zwiększeniem tempa wymiany komórek. Maślan może też indukować apoptozę w przeobrażonych i nieprzeobrażonych liniach komórek nowotworowych. Szczególnie interesujące są wyniki badań na komórkach raka jelita grubego [23].

W hodowlach kultur tkankowych wykazano hamowanie wzrostu komórek nowotworowych pod wpływem maślanu. Jego aktywność przeciwnowotworowa polega na hamowaniu cyklu komórkowego (*cell-cycle arrest*), stymulacji różnicowania komórek nowotworowych oraz indukcji apoptozy przekształconych kolonocytów. Maślan bezpośrednio hamuje enzymatyczną aktywność deacetylazy histonowej (HDAC), prowadząc do transkrypcji specyficznych genów oraz wzbudzenia inhibitorów kinaz p21/Cip1/WAF1 [24]. Zahamowanie HDAC i ekspresja p21 powoduje zahamowanie cyklu komórkowego. Hinnenbusch i wsp. [25] wykazali, że inne SCFA, które powodują hiperacetylację histonów – propionian i walerianian, nie wywołują efektu apoptotycznego obserwowanego w przypadku maślanu. W innych badaniach wykazano, że octan, propionian i walerianian mogą indukować apoptozę w różnych liniach komórkowych, ale generalnie największy wzrost apoptozy obserwuje się w przypadku maślanu. Zależnie od dawki i czasu ekspozycji komórek na maślan w modelu ludzkiej ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T, maślan sodu powoduje zahamowanie podziału komórki w fazie G2/M i jej apoptotyczną śmierć [26]. Może on oddziaływać wspólnie z proapoptotycznym białkiem IGFBP-3. Wyniki badań na komórkach gruczołu piersiowego i hepatocytach wykazały, że maślan sodu może stymulować ekspresję IGFBP-3 na poziomie transkrypcji. W komórkach nabłonkowych okrężnicy [27] poziom ekspresji białka IGFBP-3 koreluje z p53. Białko IGFBP-3 może być regulatorem apoptozy indukowanej przez

maślan w komórkach błony śluzowej okrężnicy. Efekt ten może być wykorzystywany w mechanizmie uwrażliwienia nowotworowo przeobrażonych komórek okrężnicy na indukcję apoptozy przez maślan. Hernandez i wsp. [28] wykazali, że maślan sodu (5 mmol/l) może unieważniać komórki raka okrężnicy na TRAIL (100 ng/ml; *tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*). Może to stanowić nowe narzędzie w walce z nowotworami okrężnicy opornymi na apoptozę wywołaną przez ten czynnik. W badaniach na ludzkich komórkach raka okrężnicy linii COLO 205 maślan indukował apoptozę wspólnie z czynnikiem martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) [29]. W linii komórkowej MCF-7 wykazano, że białko p53 nie bierze udziału w wywołanym maślanem sodu hamowaniu wzrostu komórek raka piersi. W tym doświadczeniu maślan wywoływał apoptozę na drodze ścieżki sygnałnej Fas/Fas ligand poprzez wzmocnienie apoptozy wywoływanej przez Fas. Wyniki przedstawionych badań wskazują, że wpływ maślanu na apoptozę jest wielokierunkowy i angażuje wiele ścieżek sygnałowych, włączając w to FADD i tBid. Maślan sodu współdziała z układem odpornościowym organizmu i nie ogranicza się jedynie do przewodu pokarmowego, ale wpływa również na inne typy komórek nowotworowych, takie jak: komórki raka piersi, nerki, trzustki, a także komórki guzów łitych i białaczkowych.

Paradoks maślanu

Można powiedzieć, że maślan sodu jest substancją o dwóch twarzach, w zależności od rodzaju komórek, na które działa. W badaniach *in vitro* nie tylko hamuje proliferację wywodzących się z nabłonka okrężnicy komórek o nieograniczonym potencjale przeżycia, ale także stymuluje proliferację prawidłowych kolonocytów. Takie działanie określono mianem „paradoksu maślanu”. Maślan sodu indukuje ekspresję markerów różnicowania w liniach komórkowych kolonocytów o cechach nieśmiertelności i zmienionych nowotworowo oraz wywołuje supresję tych markerów w prawidłowych kolonocytach. Komórki prawidłowe i zmienione nowotworowo, które nie wywodziły się z nabłonka okrężnicy, np. keratynocyty lub hepatocyty, w obecności maślanu reagowały podobnie [30].

Cytoprotekcyjna rola w okrężnicy

Duże stężenie maślanu w jelicie grubym może powstrzymać zarówno wczesne, jak i późne etapy onkogenezy poprzez kontrolę transkrypcji, ekspresję i aktywację kluczowych białek w kaskadzie apoptotycznej [31]. W badaniach *in vitro* na liniach komórek nowotworowych jelita grubego wykazano hamujący wpływ

maślanu (1 mmol/l, dawka nietoksyczna dla komórki) na syntezę DNA oraz zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G1. Zahamowanie syntezy RNA i białek było minimalne, a komórka pozostawała żywotna i w pełni funkcjonalna. Wykazano również, że efekt maślanu zależy od dawki. Maślan w stężeniu 1–10 mmol/l hamował proliferację komórek raka okrężnicy (linii LIM-1215) [32], a usunięcie go z medium gwałtownie przywracało efekt proliferacyjny. Podobne wyniki uzyskano w badaniach *in vivo*.

W warunkach *in vitro* maślan jest silnym czynnikiem przeciwnowotworowym, jednak *in vivo* obserwowano postęp procesu nowotworzenia w obecności maślanu. Dowodzi to faktu, że w komórkach nowotworowych musiało dojść do wytworzenia mechanizmów oporności na jego działanie. Jednym z kandydatów może być IGF-II, czynnik autokryny biorący udział w procesie kancerogenezy w okrężnicy. Zauważono, że IGF-II znosi efekt proapoptotyczny maślanu w komórkach linii LIM-2405 raka okrężnicy na drodze hamowania aktywności deacetylazy histonowej. Mechanizm ten może być elementem oporności na maślan w świetle jelita i promować proces nowotworzenia. Obserwacje te mogą dać wskazówkę do wyjaśnienia stosunkowo słabego efektu przeciwnowotworowego maślanu *in vivo*.

Działanie przeciwzapalne na komórki błony śluzowej żołądka i jelit

Maślan wywiera korzystny immunoregulacyjny wpływ na komórki nabłonka jelitowego oraz inne populacje komórek błony śluzowej. Moduluje ekspresję genów poprzez wpływ na czynniki zarówno pobudzające, jak i hamujące ich ekspresję. Niektóre z tych mechanizmów opierają się na hiperacetylacji histonów wskutek hamowania aktywności enzymu deacetylazy histonowej [33].

Andoh i wsp. [34], badając mechanizm przeciwzapalnego działania maślanu, wykazali, że najprawdopodobniej opiera się on na hamowaniu przez maślan sodu aktywności mediatorów zapalenia w nabłonku jelitowym. W stanach zapalnych jelita, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna, interleukina 12 (IL-12) ma podstawowe znaczenie w inicjowaniu i utrzymywaniu stanu zapalenia. Neutralizacja maślanem sodu przez monocyty, przy bakteryjnej stymulacji, prozapalnej cytokiny IL-12 oraz TNF- α może powstrzymać rozwój choroby. W przewlekłym zapaleniu jelit, np. przy nieswoistym zapaleniu jelit, wykazano udział IP-10 (interferon γ inducible protein 10). Maślan blokował uwalnianie tego białka w ludzkich ponadnabłonkowych miofibroblastach jelita, zapobiegając rozwojowi choroby [35].

Hipoteza Roedrigera z 1980 r. [17], mówiąca, że wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą związaną z niedoborem energii, została potwierdzona

przez Chapman i wsp. [36], którzy wykazali, że błona śluzowa jelita w stanie zapalnym może wychwycić więcej maślanu niż glutaminy czy glukozy. Produkcja dwutlenku węgla z maślanu wynosi 72 pmol/godz. w 1 μ g suchej masy normalnych kolonocytów, a u pacjentów z zapaleniem jelita grubego zmniejsza się do 36 pmol/godz. na 1 μ g suchej masy. Podobnie zmniejsza się oksydacja maślanu w błonie śluzowej z 472 do 272 pmol/godz. na 1 μ g białka [36]. Zaopatrzenie w egzogeny maślan sodu, stwarzające jego suprafizjologiczne stężenie, może pokonać częściową niewydolność jego oksydacji. U pacjentów z zapaleniem jelita grubego i biegunką, mających bardzo małe stężenie maślanu, po zastosowaniu wlewk z maślanu zaobserwowano poprawę stanu błony śluzowej w badaniu klinicznym, endoskopowym i histologicznym.

Podsumowanie

Przedstawiony w skrócie opis właściwości biologicznych maślanu sodu nasuwa wiele wskazówek co do jego praktycznego zastosowania w profilaktyce i leczeniu chorób przewodu pokarmowego przebiegających z zapaleniem. Najlepszym rozwiązaniem może się okazać wzbogacenie diety w prekursory maślanu do wzbogacenia fermentacji bakteryjnej oraz suplementacja mikrootoczkowanego maślanu sodu, która dostarczy odpowiednią ilość maślanu, niezależnie od kondycji mikroflory jelita grubego.

Piśmiennictwo

1. Kien CL, Blauwiekel R, Bunn JY, et al. Cecal infusion of butyrate increases intestinal cell proliferation in piglets. *J Nutr* 2007; 137: 916-22.
2. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81: 1031-64.
3. Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, et al. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 351-66.
4. Hold GL, Schwiertz A, Aminov RI, et al. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human faeces. *Appl Environ Microb* 2003; 69: 4320-4.
5. Rechkemmer G, Ronnau K, von Englehardt W. Fermentation of polysaccharides and absorption of short chain fatty acids in the mammalian hindgut. *Comp Biochem Physiol* 1988; 90A: 563-8.
6. Woodmansey EJ, McMurdo ME, Macfarlane GT, et al. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 6113-22.
7. Scheppach W, Bartram P, Richter A, et al. Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 43-8.
8. Charney AN, Micic L, Egnor RW. Nonionic diffusion of short-chain fatty acids across rat colon. *Am J Physiol Gastroenterol Liver Physiol* 1998; 274: G518-24.

9. Hadjiagapiou C, Schmidt L, Dudeja PK, et al. Mechanisms of butyrate transporter caco-2 cells: role of monocarboxylate transporter. *Am J Physiol* 2000; 279: G775-80.
10. Chen CC, Walker WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Adv Pediatr* 2005; 52: 77-113.
11. Tsukahara T, Koyama H, Okada M, et al. Stimulation of butyrate production by gluconic acid in batch culture of pig cecal digesta and identification of butyrate-producing bacteria. *J Nutr* 2002; 132: 2229-34.
12. Asano T, Yuasa K, Knugita K, et al. Effect of gluconic acid on human fecal bacteria. *Microb Ecol Health Dis* 1994; 7: 247-56.
13. Galfi P, Bokori J. Feeding trial in pigs with a diet containing sodium n-butyrate. *Acta Veterinaria Hungarica* 1990; 38: 3-17.
14. Rabbani GH, Akbert MJ, Hamidur Rahman AS, et al. Short-chain fatty acids improve clinical, pathological, and microbiologic features of experimental shigellosis. *J Inf Dis* 1999; 179: 390-7.
15. Rowe WA, Bayless TM. Colonic short-chain fatty acids: fuel from the lumen? *Gastroenterology* 1992; 103: 336-9.
16. Vidyasagar S, Bermeyer C, Geibel J, et al. Role of short-chain fatty acids in colonic HCO₃ secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G1217-26.
17. Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980; 21: 793-8.
18. Velázquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. Production, absorption, metabolism and therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol* 1997; 427: 123-34.
19. Kotunia A, Woliński J, Laubitz D, et al. Effect of sodium butyrate on the small intestine development in neonatal piglets fed by artificial sow. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55 (S2): 59-68.
20. Frankiel WL, Zhang W, Singh A, et al. Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on rat jejunum and colon. *Gastroenterology* 1994; 106: 375-80.
21. Koruda MJ, Rolandelli RH, Bliss DZ, et al. Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids: effect on the small – bowel mucosa in normal rats. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 685-9.
22. Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fiber, gut microbes and luminal trophic factors. *Br J Nutr* 1987; 58: 95-103.
23. Hague A, Elder DJE, Hicks DJ, et al. 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: 400-6.
24. Hassig CA, Tong JK, Schreiber SL. Fiber-derived butyrate and the prevention of colon cancer. *Chem Biol* 1997; 4: 783-9.
25. Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT, et al. The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *J Nutr* 2002; 132: 1012-7.
26. Bernhard D, Ausserlechner MJ, Tonko M, et al. Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts. *FASEB J* 1999; 13: 1991-2001.
27. Collard TJ, Guy M, Butt AJ, et al. Transcriptional upregulation of the insulin-like growth factor binding protein IGFBP-3 by sodium butyrate increases IGF-independent apoptosis in human colonic adenoma-derived epithelial cells. *Carcinogenesis* 2003; 24: 393-401.
28. Hernandez A, Thomas R, Smith F, et al. Butyrate sensitizes human colon cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis. *Surgery* 2001; 130: 265-72.
29. Pająk B. Molecular mechanisms of “immune escape” of cancer cells represented by human colon adenocarcinoma COLO 205 cell line – an attempt to overcome the resistance by the use of metabolic inhibitors and immunomodulatory cytokines. Doctoral thesis, Warsaw Agricultural University Faculty of Veterinary Medicine, 2007.
30. Dzierżewicz Z, Kwapisz I, Cwalina B i wsp. Rola kwasu masłowego we wzroście, proliferacji oraz różnicowaniu kolonocytów. *Gastroenterol Pol* 1999; 6: 153-9.
31. Aviv-Green C, Polak-Charcon S, Madar Z, et al. Different molecular events account for butyrate-induced apoptosis in two human colon cancer cell lines. *J Nutr* 2002; 132: 1812-8.
32. Whitehead RH, Young GP, Bhathal PS. Effects of short chain fatty acids on new human colon carcinoma cell line (LIM 1215). *Gut* 1986; 27: 1436-57.
33. Böcker U, Nebe T, Herweck F, et al. Butyrate modulates intestinal epithelial cell-mediated neutrophil migration. *Clin Exp Immun* 2003; 131: 53-60.
34. 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: 70-3.
35. Inatomi O, Andoh A, Kitamura K, et al. Butyrate blocks interferon-gamma-inducible protein-10 release in human intestinal subepithelial myofibroblasts. *J Gastroenterol* 2005; 40: 483-9.
36. Chapman MA, Grahn MF, Boyle ME, et al. Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 73-6.