

Kwas masłowy w zapaleniach jelit

Butyric acid in bowel inflammations

Tomasz Banasiewicz¹, Katarzyna Borycka-Kiciak², Adam Kiciak², Anna Kotunia³, Piotr Pietrzak³, Romuald Zabielski³, Piotr Krokowicz⁴

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Klinika Chirurgii Ogólnej i Przewodu Pokarmowego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

³Katedra Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (5): 251–257

DOI: 10.5114/pg.2010.17261

Słowa kluczowe: maślan sodu, zanikowe zapalenie błony śluzowej jelita wyłączonego z pasażu, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita po radioterapii, biegunka.

Key words: sodium butyrate, diversion colitis, ulcerative colitis, radiation colitis, diarrhoea.

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

Kwas masłowy jest substancją produkowaną naturalnie przez bakterie występujące w okrężnicy, z tego też powodu poczyniono wiele badań nad jego wykorzystaniem w zapobieganiu chorobom jelit oraz ich leczeniu. Z uwagi na niekorzystne właściwości fizykochemiczne kwasu masłowego (niska trwałość, silny nieprzyjemny zapach) w badaniach klinicznych oraz w praktyce zastosowanie znalazły jego sole, zwłaszcza maślan sodu. W badaniach klinicznych wykazano, że maślan jest bardzo pomocny w przebiegu takich chorób, jak zanikowe zapalenie błony śluzowej jelita, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, jak również w leczeniu zapaleń jelit po radioterapii i chemioterapii. Podanie kwasu masłowego prowadzi do odtworzenia struktury błony śluzowej jelita oraz przywrócenia jego prawidłowych funkcji fizjologicznych.

Wstęp

U podłoża procesu zapalnego rozwijającego się w błonie śluzowej jelita w przebiegu wielu procesów patologicznych leży niedobór energii. Badania Roedrigera z 1980 r. [1], potwierdzone później przez wiele innych zespołów, wykazały, że podstawową substancją dostarczającą energii komórkom nabłonka jelitowego jest kwas masłowy, zaliczany do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short chain fatty acids* – SCFA). To odkrycie oraz obecność kwasu masłowego w okrężnicy stały się motorem do dalszych badań nad jego rolą fizjologiczną oraz możliwością praktycznego wykorzystania w profilaktyce

Abstract

Butyric acid is naturally produced by symbiotic bacteria in the colon. Owing to this many studies have been conducted on its practical use for treatment and prevention of intestinal disorders. Considering the physicochemical properties of butyric acid (volatility, strong odour) in clinical practice butyrate salts are commonly used, in particular sodium butyrate. Clinical studies have shown a number of positive effects of sodium butyrate in ulcerative colitis, diversion colitis as well as bowel inflammation after radiotherapy and chemotherapy. Sodium butyrate supplementation led to regeneration of intestinal mucosa and restored physiological functions of the gut.

i leczeniu chorób zapalnych jelit. Z uwagi na niewielką trwałość oraz bardzo przykry zapach, nawet w stosunkowo niskich stężeniach, czysty kwas masłowy nie znalazł szerszego zastosowania klinicznego. W poszukiwaniach skupiono się głównie na trwalszych, mniej lotnych, ale łatwo dysocjujących solach kwasu masłowego. Dotychczas prowadzono badania nad solami sodowymi, wapniowymi i magnezowymi kwasu masłowego oraz jego analogami, jak tributyrin (trójmaślan glicerolu), maślan argininy oraz piwaloksymetylomaślan, w kilku chorobach, takich jak: hemoglobinopatie, białaczki, chłoniaki oraz guzy lite [2]. Szczególnie korzystne okazało się jednak zastosowanie maślanu w zaburzeniach przewodu pokar-

mowego. Wiele trudności sprawił niezwykle szybki metabolizm maślanu w żołądku i początkowym odcinku jelita cienkiego, praktycznie uniemożliwiający dotarcie podanej doustnie dawki preparatu do jelita czczego, krętego i okrężnicy. Wykorzystanie technologii mikrootoczkowania, polegającej na zamknięciu substancji czynnej w mikrogranulkach lipidowych, stworzyło możliwość jego dostarczenia do wybranych odcinków jelita. Zamknięcie mikrogranulek maślanu w kapsule żelowej dodatkowo zabezpieczyło je przed trawieniem w żołądku po podaniu doustnym oraz, co nie mniej istotne, wyeliminowało przykry zapach kwasu masłowego. Więcej informacji o wytwarzaniu kwasu masłowego oraz o mechanizmach wchłaniania i oddziaływaniu na komórki nabłonka znajdzie Czytelnik w artykule Kotuni i wsp. [3]. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu badań nad zastosowaniem kwasu masłowego i jego soli, szczególnie sodowej, w zapobieganiu stanom zapalnym przewodu pokarmowego i ich leczeniu.

Wpływ maślanu na błonę śluzową okrężnicy w stanie zapalnym

W praktyce klinicznej maślan sodu był stosowany samodzielnie lub w połączeniu z innymi krótkołańcowymi kwasami tłuszczowymi, w postaci wlewk doodbytniczych bądź *per os* zależnie od jednostki chorobowej i miejsca przeznaczenia.

Badania *in vitro* wykazały, że spośród wszystkich SCFA działanie maślanu jest najsilniejsze i widoczne już w niskich stężeniach – zbliżonych do tych, jakie fizjologicznie występują w okrężnicy. Maślan stosowano m.in. u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, po resekcjach jelita cienkiego z powodu niedokrwienia lub zapalenia, podczas długotrwałego żywienia pozajelitowego i dojelitowego, a także po radioterapii w celu pobudzenia procesów adaptacyjnych w nabłonku jelita [4]. Istnieje ograniczona liczba badań oceniających efekty działania SCFA w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit, ale w dostępnych publikacjach jednoznacznie potwierdzono fakt zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych [5] i procesu zapalnego w jelicie w wyniku podawania maślanu, zarówno w przebiegu choroby Crohna, jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [6]. Welters i wsp. [7] wykazali także pozytywny efekt stosowania maślanu sodu w leczeniu nieswoistego zapalenia zbiornika jelitowego po proktokolektomii z zespoleniem krętniczo-odbytowym (*pouchitis*). Wynika to najprawdopodobniej z występującego zarówno we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, jak i zapaleniu błony śluzowej zbiornika zaburzeniu oksydacji maślanu [8].

Zanikowe zapalenie błony śluzowej jelita wyłączonego z pasażu

Pozytywne efekty stosowania maślanu sodu obserwowano w leczeniu zanikowego zapalenia błony śluzowej jelita wyłączonego z pasażu (*diversion colitis* – DC). Patologia ta może się ujawniać w przebiegu pooperacyjnym po tzw. operacji sposobem Hartmanna, w której po wycięciu zmienionego chorobowo fragmentu jelita wytłania się stomię jednolufową, a dystalny koniec jelita, od linii jego przecięcia do zwieraczy, zostaje zamknięty i wyłączony z pasażu. Po operacji Hartmanna dochodzi do upośledzenia zaopatrzenia nabłonka jelitowego w składniki odżywcze, szczególnie w dystalnej, wyłączonej z pasażu części jelita grubego. Mimo że objawy kliniczne w postaci wycieków treści surowiczo-krwistej lub śluzowej, kurczowych bólów brzucha i uczucia parcia na stolec ma tylko 30% pacjentów po operacji Hartmanna, u wszystkich stwierdza się cechy zapalenia błony śluzowej jelita w obrazie patomorfologicznym. Zanikowe zapalenie błony śluzowej jelita wyłączonego z pasażu jest procesem odwracalnym, jednak jedynym sposobem jego wyleczenia pozostaje odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego [9]. Istotnym problemem klinicznym jest jednak fakt, iż nasilone zmiany zapalne w przebiegu DC są przeciwwskazaniem do operacji odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego. Jednym z kryteriów kwalifikacji chorych do odtworzenia ciągłości powinien być brak lub jedynie niewielki odczyn zapalny błony śluzowej jelita. Z drugiej jednak strony utrzymujące się długo wyłączenie jelita z pasażu jest czynnikiem ryzyka nasilania zmian zapalnych. Wciąż poszukuje się skutecznych metod, które mogłyby przerwać to błędne koło i doprowadzić do wygojenia zmian zapalnych błony śluzowej jelita w DC. Jednym ze sposobów leczenia jest podanie maślanu w formie wlewk. Skuteczność wlewk doodbytniczych maślanu sodu u pacjentów z DC została potwierdzona w badaniach klinicznych Hariga i wsp. [10], w których po zastosowaniu 2 razy dziennie wlewk z mieszaniny SCFA (octan 60 mmol/l, propionian 30 mmol/l i maślan 40 mmol/l) już po 2 tygodniach obserwowano znaczącą poprawę stanu błony śluzowej. Po upływie 6 tygodni efekt się spotęgował, co potwierdziły badania endoskopowe oraz analizy histopatologiczne.

Zaopatrzenie światła jelita w maślan przyspiesza procesy gojenia i regeneracji okolicy zespolenia po zabiegach chirurgicznych i zmniejsza dolegliwości towarzyszące chorobom zapalnym jelita grubego [11]. Mortensen i wsp. [12], podając pacjentom po operacji Hartmanna mieszaninę SCFA (octanu, propionianu i maślanu sodu) w postaci wlewk doodbytniczych (100 ml 2 razy dziennie, całkowite stężenie 150 mmol), potwierdzili wyniki uzyskane wcześniej przez Hariga

i wsp. [10]. Zaobserwowali wzrost lokalnego przepływu krwi w błonie śluzowej oraz poprawę parametrów histologicznych. Jak sugerowali, stymulacja mikrokrążenia przez SCFA odbywa się poprzez bezpośrednie działanie na tętniczki oporowe (główny regulator przepływu krwi w narządzie), ale także poprzez ogólne nasilenie metabolizmu. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą stymulować angiogenezę w zanikowej odbytnicy, zwiększając całkowitą liczbę naczyń włosowatych. Badanie to potwierdziło, że SCFA wywiera silny troficzny wpływ na śluzówkę wyłączonego z pasażu fragmentu jelita grubego. Z drugiej strony, Guillemonti i wsp. [13] nie potwierdzili w swoich badaniach wyników otrzymanych przez Hariga i wsp. oraz innych badaczy. Stosując wlewki z maślanu sodu w dawce całkowitej 16 mmol/l dziennie, nie obserwowali poprawy w zakresie nasilenia zmian chorobowych w badaniu endoskopowym ani histopatologicznym. Podobne negatywne wyniki uzyskali również Schouten i wsp. [14]. Także Schaubert i wsp. [15], stosując u pacjentów po operacji Hartmanna mieszaninę SCFA, nie zauważyli ustąpienia objawów klinicznych oraz poprawy w ocenie histologicznej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Podsumowując – efekty stosowania SCFA w leczeniu DC nie są jednoznaczne. Jednakże, biorąc pod uwagę brak toksyczności i działań niepożądanych terapii maślanem oraz brak innych metod postępowania terapeutycznego u pacjentów bez możliwości odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego, warto pokusić się o dalsze badania, które mogłyby wyjaśnić przyczyny obserwowanych różnic. Powinny być one zaplanowane z uwzględnieniem konieczności stosowania odpowiednio dużych dawek maślanu z odpowiednią częstotliwością – wspomniany wcześniej intensywny metabolizm maślanów powoduje mniejszą skuteczność wlewk wykonywanych rzadko i o małym stężeniu.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Roediger [1] jako pierwszy wykazał, że zaburzenia oksydacji maślanu mogą się przyczyniać do powstawania zmian w błonie śluzowej okrężnicy we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (*ulcerative colitis* – UC). Chapman i wsp. [16] potwierdzili, że błona śluzowa zmienionego zapalnie jelita jest w stanie absorbować znacznie więcej maślanu niż glutaminy bądź glukozy. Produkcja CO₂ z maślanu wynosiła 72 pmol/godz. w przeliczeniu na 1 µg suchej masy zdrowych kolonocytów, natomiast u pacjentów z zapaleniem jelita grubego spadała do 36 pmol/godz. na 1 µg. Podobnie redukcji ulegała oksydacja maślanu w błonie śluzowej – z 472 pmol/godz. do 272 pmol/godz. na 1 µg białka ogólnego błony śluzowej [16]. Ta sama grupa badaczy wykazała, że w UC dochodzi do upośledzenia procesów oksydacji maślanu także w błonie ślu-

zowej końcowego odcinka jelita krętego. Zaopatrzenie jelita w egzogeny maślan w dawce, która uzupełnia niedobór lub przekracza fizjologiczne stężenie, pozwala częściowo pokonać niewydolność oksydacji maślanu. U pacjentów z zapaleniem jelita grubego i biegunką, mających bardzo niskie stężenie maślanu w świetle jelita, zastosowanie wlewk maślanu prowadzi do poprawy stanu błony śluzowej jelita zarówno w badaniu klinicznym, jak i endoskopowym i histopatologicznym. Badanie Allana i wsp. [17] nie wykazało istotnych niedoborów w aktywności enzymów w szlaku β-oksydacji maślanu w błonie śluzowej pacjentów z UC. Zaburzenia w metabolizmie maślanu nie muszą jednak całkowicie zależeć od aktywności enzymów związanych z procesem β-oksydacji. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego dochodzi do zmian stężeń i zawartości elektrolitów i anionów organicznych w kale. Obserwuje się zwiększone stężenie sodu i chloru, natomiast obniżoną zawartość potasu i wodorowęglanów, co sugeruje, że dochodzi do zaburzeń transportu przez nabłonek okrężnicy. Nie zaobserwowano zmian we wchłanianiu maślanu, mimo że dochodzi do spadku stężenia wszystkich SCFA w okrężnicy u pacjentów z UC [18]. Uzasadnia to stosowanie wlewk dojelitowych lub doustne podawanie maślanu w postaci chronionej. Związane ze stanem zapalnym obniżenie szczelności połączeń komórkowych nabłonka może prowadzić do zmiany wchłaniania przezkomórkowego na okołokomórkowe. W badaniach przeprowadzonych na świniach wykazano, że wchłanianie maślanu w odbytnicy można zwiększyć, manipulując składem elektrolitów [19]. Wzrost wchłaniania maślanu osiągnięto przy podaniu go w medium zawierającym jony wodorowęglanowe, wolnym od sodu i z wysoką zawartością potasu. Skład elektrolitów był zbliżony do naturalnie występującego w okrężnicy, co pozwoliło uzyskać wzrost wchłaniania maślanu o 35% w porównaniu ze standardowym składem wlewk zawierających maślan.

W kontekście integralności bariery jelito–krew i funkcji „barierowej” nabłonka warto również wspomnieć o korzystnym wpływie maślanu na „płatcz” śluzowy. Maślan podany doustnie z wodą myszom w modelu doświadczalnym wykazał korzystne działanie na biosyntezę śluzów tworzących barierę śluzową nabłonka jelita, która to bariera działa ochronnie w przebiegu zapalenia jelita grubego [20].

Steinhar i wsp. [21] wykazali, że stosowanie pojedynczych nocnych wlewk maślanu z dodatkiem NaCl u pacjentów z dystalnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez 6 tygodni nie jest skuteczne. Również w przypadku łagodnego bądź umiarkowanego UC zastosowanie wlewk z mieszaniny SCFA nie powodowało znaczących różnic w ocenie endoskopowej i histo-

logicznej [22]. Jednakże z uwagi na szybki metabolizm maślanu wydaje się, że częstotliwość wlewek w obu badaniach była zbyt mała.

W badaniach Breaur i wsp. [23] podawano pacjentom wlewki z mieszaniny SCFA (octan, propionian i maślan) przez 6 tygodni. U 9 na 10 pacjentów, którzy przeszli przez cały okres badania, stwierdzono znaczącą poprawę, indeks aktywności choroby i zmiany histopatologiczne błony śluzowej istotnie się zmniejszyły. W badaniach z randomizacją [24] u pacjentów z lewostronnym UC po podaniu do odbytnicy mieszaniny SCFA we wlewkach przez 6 tygodni zaobserwowano istotnie różną odpowiedź w porównaniu z grupą kontrolną w podgrupie pacjentów z epizodami *recurrent colitis* (< 6 miesięcy). Wydłużenie badania w grupie kontrolnej, u pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na placebo, wykazało 65-procentową poprawę odpowiedzi na podanie SCFA.

Senagore i wsp. [25] podawali przez 6 tygodni wlewki z mieszaniny SCFA pacjentom z zapaleniem odbytnicy i esicy. Grupę kontrolną stanowili chorzy poddani standardowej terapii mesalazyną i hydrokortyzonem. Podawanie SCFA było jednakowo skuteczne, a jednocześnie mniej kosztowne w porównaniu z terapią standardową. Pacjentom z dystalną lokalizacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których stwierdzono nietolerancję lub brak odpowiedzi na standardową terapię, podawano wlewki maślanu lub placebo w sposób losowy, przez okres 2 tygodni. Wlewki z maślanu lub placebo były podawane 2-krotnie w ciągu dnia, w dawce 100 mmol do odbytnicy przez 30 min. W grupie maślanu zaobserwowano obniżenie częstotliwości oddawania stolca, obniżenie zawartości krwi w kale oraz poprawę stanu błony śluzowej w ocenie histologicznej i endoskopowej. W grupie otrzymującej placebo nie zaobserwowano poprawy w żadnym z badanych parametrów [25]. Badania te potwierdzają tezę, że niedobór maślanu może uczestniczyć w patogenezie dystalnego UC, natomiast podanie maślanu poprawia kondycję pacjentów. Scheppach i wsp. [26] uzyskali podobne wyniki, obserwując, że traktowanie samym maślanem bądź mieszaniną SCFA obniża wskaźnik aktywności choroby w porównaniu z placebo.

Vernia i wsp. [27] wykazali większą skuteczność leczenia UC przy zastosowaniu kombinacji kwasem 5-aminosalicylowym (5-ASA) z lokalnie podawanym maślanem w porównaniu z monoterapią 5-ASA. Po 6 tygodniach doszło do istotnej poprawy w ocenie endoskopowej, histologicznej i klinicznej w obu grupach. Jednakże w terapii łącznej z maślanem uzyskano lepsze efekty (liczba wypróżnień, zmniejszenie nagłych parć, lepsza samoocena pacjentów), w tym remisję choroby u 6 pacjentów i znaczącą poprawę u 12 (w grupie 5-ASA remisja u jednego i poprawa u 13 pacjentów).

Działanie przeciwzapalne maślanu wiąże się prawdopodobnie z hamowaniem aktywacji NFκB makrofagów, które są głównym źródłem cytokin w przebiegu procesu zapalnego w UC. Zastosowanie wlewek z maślanu u pacjentów z UC doprowadziło do zmniejszenia liczby makrofagów i neutrofilów w kryptach oraz na powierzchni nabłonka jelitowego [28].

Alternatywnym sposobem dostarczania SCFA do jelita objętego stanem zapalnym jest podawanie w diecie substratu do ich produkcji, tj. włókna pokarmowego. Hallert i wsp. [29] wprowadzili do dziennej diety pacjentów cierpiących na zapalenie jelita grubego 60 g płatków owsianych, co odpowiadało 20 g włókna pokarmowego. Po 4 tygodniach zaobserwowano wzrost poziomu maślanu w kale o 36%, a dolegliwości brzuszne znacznie się zmniejszyły w ciągu 12 tygodni. Niestety pozytywne efekty kuracji dietą zanikły w ciągu następnych 3 miesięcy.

Kolejną metodą zwiększenia stężenia kwasu masłowego i jego pochodnych w jelicie jest podawanie probiotyku *Clostridium butyricum* (CGMCC0313). W modelu doświadczalnego *colitis* u szczurów wykazano silny, co najmniej na poziomie mesalazyny, efekt przeciwzapalny. Stwierdzono znamienne obniżenie poziomu IL-23 oraz TNF-α. Obserwowano normalizację flory bakteryjnej oraz ustępowanie zmian w badaniu mikroskopowym [30].

Jak widać, podawanie mieszaniny SCFA i samego maślanu może poprawić stan kliniczny pacjentów z UC lub pozostać bez wpływu na badane parametry choroby. Nie wykazano natomiast pogorszenia lub pojawiania się efektów niepożądanych terapii, co skłania do prowadzenia dalszych badań w celu dopracowania sposobu ich podania i dawkowania oraz określenia warunków, w których podanie może być nieskuteczne.

Przewlekłe zapalenie jelita po radioterapii

Zapalenie jelita po radioterapii (*radiation colitis*) jest to przewlekły stan zapalny błony śluzowej jelita, obserwowany u pacjentów leczonych radioterapią z powodu nowotworów zlokalizowanych w miednicy mniejszej. W przebiegu popromiennego zapalenia jelita istotną rolę w mechanizmie zapalenia odgrywają zaburzenia regeneracji nabłonka. Z jednej strony dochodzi do jego dużo szybszego i rozleglejszego zniszczenia, z drugiej strony znacznie zmniejsza się indeks mitotyczny w dnie krypt, co powoduje wolniejszą, niewydolną odbudowę nabłonka błony śluzowej jelita. Udowodniony efekt troficzny maślanu wydaje się uzasadniać jego stosowanie. Podanie maślanu do światła okrężnicy indukuje bowiem regenerację śluzówki, wzrost masy i syntezy DNA oraz głębokości krypt jelitowych. U szczurów w modelu *in vivo* zarówno dożylny, jak i dookreśniczny wlew SCFA istotnie redukował atrofię śluzówki [31].

Pinto i wsp. [32] badali wpływ SCFA u pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie zapaleniem odbytnicy co najmniej 12 miesięcy po radioterapii. W prospektywnym badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby pacjentom podawano wlewki z SCFA (60 mmol/l octanu, 30 mmol/l propionianu i 40 mmol/l maślanu) lub placebo przez 5 tygodni. Pacjenci pozostawali pod kontrolą przez okres kolejnych 6 miesięcy. W grupie otrzymującej SCFA zaobserwowano istotną poprawę w zakresie objawów klinicznych (zmniejszenie krwawień z odbytnicy) oraz w ocenie endoskopowej błony śluzowej. Po 6 miesiącach od zakończenia terapii stan kliniczny pacjentów traktowanych maślanem nie pogorszył się, jednak nie obserwowano już wyraźnych różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wlewki z SCFA pozytywnie wpływały na proces zdrowienia w przewlekłym zapaleniu jelita grubego po radioterapii, jednakże aby uzyskać całkowitą i utrzymującą się poprawę w badaniu endoskopowym, klinicznym i histologicznym, terapia SCFA musiała być prowadzona w sposób ciągły. Efekty leczenia ustawały wkrótce po zaprzestaniu wlewek. W badaniach Al-Sabbagha i wsp. [33] oraz Mamela i wsp. [34] zastosowano mieszaninę SCFA zaproponowaną przez Hariga i wsp. [10], którą podawano pacjentom po radioterapii. W obu badaniach już po 4 tygodniach zaobserwowano znaczną poprawę zarówno w ocenie endoskopowej, jak i histopatologicznej. Nastąpiło również złagodzenie objawów klinicznych, tj. zmniejszenie częstotliwości oddawania stolców, krwawień, bolesnych parć na stolec. U pacjentów z ostrymi urazami odbytnicy po radioterapii kontrolowane wlewki maślanu (80 mmol) przez 3 tygodnie doprowadziły do poprawy w zakresie objawów klinicznych opisywanych przez Al-Sabbagha i wsp. [33] oraz Mamela i wsp. [34], z wyjątkiem krwawień z odbytnicy [35]. Nie wykazano zmian w ocenie endoskopowej, ale zaobserwowano poprawę w ocenie histologicznej w grupie pacjentów przyjmujących maślan [35].

Infekcje jelitowe, stany biegunkowe

Jedną z ważnych fizjologicznych właściwości SCFA, w tym kwasu masłowego, jest pobudzanie wchłaniania zwrotnego wody i sodu w jelicie [36]. W badaniach na modelach zwierzęcych i ludzkich liniach komórkowych wykazano, że mechanizm ich działania polega na pobudzeniu ekspresji białek i aktywności pompy jonowej Na^+/H^+ w błonie komórkowej kolonocytów. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe pełnią ważną rolę regulacyjną i ochronną w stanach biegunkowych o różnej etiologii. W badaniach na modelach zwierzęcych zakażonych toksyną cholery wykazano dużą skuteczność maślanu w ograniczaniu jelitowego wydzielania wody oraz utraty sodu, chloru i potasu [37]. Potwierdzają to obserwacje

kliniczne u pacjentów chorych na cholere, u których podanie włókna pokarmowego zwiększającego produkcję SCFA w jelicie oraz skrobi kukurydzianej bogatej w amylozę znacznie zmniejszało utratę wody i elektrolitów z jelita, łagodząc objawy choroby. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe pełnią też ważne funkcje w przebiegu biegunek bakteryjnych i wirusowych, stymulując nabłonkowe mechanizmy obronne przez wpływ na receptory typu Toll (*Toll-like receptors*), a także na produkcję interleukiny 10 (IL-10), interferonu γ (IFN- γ) oraz pobudzanie produkcji immunoglobulin IgA.

Częste biegunki obserwowano u pacjentów z niedoborem SCFA spowodowanym długotrwałym żywieniem dojelitowym prowadzącym do atrofii błony śluzowej i zaburzeń w składzie mikroflory jelita [38]. Podobne obserwacje uzyskano w badaniach klinicznych u dzieci leczonych przewlekle dojelitowo w przebiegu choroby Crohna [39].

W leczeniu biegunek bakteryjnych istotne są również antybakteryjne właściwości SCFA wykazane na modelu królików zakażonych pałeczkami z rodzaju *Shigella*. Po 6-godzinnej infuzji królikom mieszaniki SCFA (octan, propionian, n-maślan; 60 : 30 : 40 mmol) wykazano znaczną redukcję zawartości krwi i śluzu w kale, zmniejszenie przekrwienia śluzówki, nacieczeń komórkowych i zmian martwiczych. Znacząco została także zredukowana liczba pałeczek *Shigella* w okrężnicy [37].

Biegunka jest często obserwowanym efektem ubocznym terapii antybiotykowej. Wśród jej przyczyn wymienia się zaburzenia składu flory jelitowej [40] oraz obniżenie aktywności fermentacyjnej w okrężnicy, prowadzące do spadku produkcji SCFA i kumulacji osmotycznie aktywnych wielocukrów w świetle jelita [41]. Zapalenie wraz z nadmiernym wzrostem *Clostridium difficile* prowadzi do martwicy jelita. Bakteryjna fermentacja włókna pokarmowego promuje wzrost w jelicie „dobrych” bakterii, które produkują SCFA, zmniejszając pH, a tym samym przeciwdziałają namnażaniu i wzrostowi toksycznej *Clostridium difficile* [42]. W ostatnich badaniach wykazano ścisły związek między obecnością biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyku a zmniejszeniem w świetle jelita liczby bakterii produkujących maślan [43].

Maślan przeciwdziała ostrym stanom odwodnienia i co istotne, może być stosowany w długotrwałym leczeniu. Skuteczność maślanu wykazano w leczeniu wrodzonej biegunki chlorkowej (*congenital chloride diarrhea*) [44]. Jest to dziedziczne zaburzenie transportu elektrolitów w jelicie, które charakteryzuje się złym wchłanianiem Cl^- związanym z obniżoną aktywnością białka wymiennika jonów $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. W badaniu użyto dawek maślanu w przedziale 50–100 mg/kg/dzień podawanych doustnie i wykorzystano maślan w postaci soli wapnia

i magnezu. Badania przeprowadzono u 11-letniego pacjenta. Dawka 100 mg/kg/dzień indukowała unormowanie stolca i stężenia elektrolitów w osoczu i kale. Zaobserwowano także pozytywny efekt stosowania maślanu w indukowaniu czynności nabłonkowych transporterów jonów Na^+ , Cl^- i K^+ w jelicie. Podczas 12 miesięcy obserwacji wykazano bardzo dobrą tolerancję oraz brak działań niepożądanych maślanu. Wyniki te dowodzą, że maślan może być skuteczny w leczeniu wrodzonej biegunki, a terapia jest tańsza, ponieważ nie wymaga hospitalizacji pacjenta.

Maślan działa również skutecznie w sposób nieswoisty. Jego korzystny wpływ na intensyfikację procesów wchłaniania oraz aspekty czynnościowo-morfologiczne przewodu pokarmowego powoduje zmniejszenie nasilenia dolegliwości i intensywności biegunek [45].

Podsumowanie

Badania nad działaniem kwasu masłowego w przewodzie pokarmowym zwierząt i człowieka prowadzone są od ponad 30 lat. Wskazują one na istnienie wielu pozytywnych efektów stosowania maślanu przy braku efektów ubocznych, co czyni maślan bezpieczną substancją nawet w większych dawkach. Wielu autorów potwierdza skuteczność stosowania samego maślanu lub podanego w mieszaninie z octanem i propionianem w leczeniu stanów zapalnych jelit o różnej etiologii. Zasadniczym problemem i główną przeszkodą w szerszym wykorzystaniu maślanu wydają się trudności w jego dostarczeniu we właściwym stężeniu do odpowiedniej części przewodu pokarmowego. Opracowanie preparatów gwarantujących dostarczenie maślanu do enterocytów na całej długości jelita cienkiego i/lub do kolonocytów daje nowe narzędzia w leczeniu zapaleń jelit. Wprowadzenie dostępnych na rynku preparatów maślanu sodu do standardów postępowania gastroenterologicznego wymaga jednak dalszych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980; 21: 793-8.
2. Perrine SP, Hermine O, Small T, et al. A phase 1/2 trial of arginine butyrate and ganciclovir in patients with Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies. *Blood* 2007; 109: 2571-8.
3. Kotunia A, Pietrzak P, Guilloteau P, et al. Kwas masłowy w przewodzie pokarmowym. *Przegl Gastroenterol* 2010; 5: 1-6.
4. Jeppesen PB, Mortensen PB. Enhancing bowel adaptation in short bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 338-47.
5. Kanauchi O, Suga T, Tochihara M, et al. Treatment of ulcerative colitis by feeding with germinated barley foodstuff: first report of a multicenter open control trial. *J Gastroenterol* 2002; 37: 67-72.
6. Galvez J, Rodriguez-Cabezas ME, Zarzuelo A. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 601-8.
7. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, et al. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 621-7.
8. De Preter V, Bulteel V, Suenart P, et al. Pouchitis, similar to active ulcerative colitis, is associated with impaired butyrate oxidation by intestinal mucosa. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 335-40.
9. Ma CK, Gottlieb C, Haas PA. Diversion colitis: a clinico-pathological study of 21 case. *Hum Pathol* 1990; 21: 429-36.
10. Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, et al. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *N Engl J Med* 1989; 320: 23-8.
11. Wachtershauser A, Stein J. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur J Nutr* 2000; 39: 164-71.
12. Mortensen FV, Hessov I, Brike H, et al. Microcirculatory and trophic effects of short-chain fatty acids in the human rectum after Hartmann's procedure. *Br J Surg* 1991; 78: 1208-11.
13. Guillemot F, Colombel JF, Neut C, et al. Treatment of diversion colitis by short-chain fatty acids. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 861-4.
14. Schouten WR, Duisters MM, Briel JW, et al. Short-chain fatty acids irrigation in the treatment of proctitis in excluded rectal segments. *Falk Symposium NO 73, Strasbourg, September 8-10, 1993; Abstract D5*.
15. Schaubert J, Bark T, Jaramillo E, et al. Local short-chain fatty acid supplementation without beneficial effects on inflammation in excluded rectum. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 184-9.
16. Chapman MA, Grahn MF, Boyle MA, et al. Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 73-6.
17. Allan ES, Winter S, Light AM, et al. Mucosal enzyme activity for butyrate oxidation: no defect in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 886-93.
18. Vernia P, Caprilli R, Latella G, et al. Fecal lactate and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1564-8.
19. Holtug K, Hove H, Mortensen PB. Stimulation of butyrate absorption in the human rectum in vivo. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 982-8.
20. Tobisawa Y, Imai Y, Fukuda M, et al. 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: 6750-60.
21. Steinhar AH, Brzeziński A, Baker JP. Treatment of refractory ulcerative proctosigmoiditis with butyrate enema. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 179-83.
22. Vernia P, Marcheggiano A, Caprilli R, et al. Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 309-13.
23. Breuer RI, Buto SK, Christ ML, et al. Rectal irrigation with short-chain fatty acids for distal ulcerative colitis. Preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 185-7.
24. Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA, et al. Short-chain fatty acid rectal irrigation for left-side ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 873.

25. Senagore AJ, MacKeigan JM, Scheider M, et al. Short-chain fatty acid enemas: a cost-effective alternative in the treatment of nonspecific proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 923-7.
26. Scheppach W, Richter F, Boxberger F, et al. Effects of short-chain fatty acids on mucosal hyperproliferation in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 589.
27. Vernia P, Annese V, Bresci G, et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 3: 244-8.
28. Luhrs H, Gerke T, Muller JG, et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 458-66.
29. Hallert C, Bjorck I, Nyman M, et al. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 116-21.
30. Zhang HQ, Ding TT, Zhao JS, et al. Therapeutic effects of *Clostridium butyricum* on experimental colitis induced by oxazolone in rats. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1821-8.
31. 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.
32. Pinto A, Fidalgo P, Cravo M, et al. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 788-95; discussion 795-6.
33. Al-Sabbagh R, Sinicrope F, Sellin J, et al. Short-chain fatty acid (SCFA) enemas for radiation colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: A2.
34. Mamel JJ, Chen M, Combs W, et al. Short-chain fatty acid (SCFA) enema are useful for treatment of chronic radiation proctitis (CRP). *Gastroenterology* 1995; 108: A305.
35. Vernia P, Casale V, Fracasso PL, et al. Preliminary results of a randomized trial with topical sodium butyrate enemas in acute radiation proctitis (CRP). *Gastroenterology* 1996; 110: A1039.
36. Holtug K, Rasmussen HS, Mortensen PB. An in vitro study of short-chain fatty acid concentrations, production and absorption in pig (*Sus Scrofa*) colon. *Comp Biochem Physiol* 1992; 103: 189-97.
37. Rabbani GH, Albert MJ, Rahman H, et al. 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: 1547-53.
38. Schneider SM, Girard-Popau F, Filippi J. Effects of *Sacharomyces boulardi* on faecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6165-9.
39. Lionetti P, Callegari ML, Ferrari S. Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 173-5.
40. Young VB, Schmidt TM. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1203-6.
41. Clausen MR, Bonnen H, Tvede M, et al. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterology* 1991; 101: 1497-504.
42. May T, Mackie RI, Fahey GC, et al. Effect of fiber source on short-chain fatty acid production and on the growth and toxin production by *Clostridium difficile*. *Scand J Gastroenterol* 1994; 19: 916-22.
43. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
44. Canani RB, Terrin G, Cirillo PIA, et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology* 2004; 127: 630-4.
45. Claus R, Günthner D, Letzguss H. Effects of feeding fat-coated butyrate on mucosal morphology and function in the small intestine of the pig. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2007; 91: 312-8.