

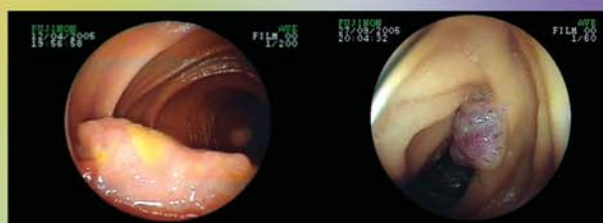
PRZEGLĄD GASTROENTEROLOGICZNY

GASTROENTEROLOGY REVIEW

REPRINT

Ustalenie dawkowania kwasu masłowego w świetle badań klinicznych i doświadczalnych – przegląd piśmiennictwa

Tomasz Banasiewicz, Dorota Domagalska,
Katarzyna Borycka-Kiciak, Grażyna Rydzewska



Ustalenie dawkowania kwasu masłowego w świetle badań klinicznych i doświadczalnych – przegląd piśmiennictwa

Tomasz Banasiewicz¹, Dorota Domagalska¹, Katarzyna Borycka-Kiciak², Grażyna Rydzewska^{3,4}

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Klinika Chirurgii Ogólnej i Przewodu Pokarmowego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Szpital Bielański w Warszawie

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

⁴Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Tłumaczenie artykułu: Tomasz Banasiewicz, Dorota Domagalska, Katarzyna Borycka-Kiciak, Grażyna Rydzewska.
Determination of butyric acid dosage based on clinical and experimental studies – a literature review.
Gastroenterology Rev 2020; 15 (2): 119–125. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2020.95556>

Słowa kluczowe: maślan, zespół jelita drażliwego, dawkowanie, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

Adres do korespondencji: lek. Dorota Domagalska, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Polska, tel.: +48 61 869 12 75, e-mail: dorotablazejewska@gmail.com

Streszczenie

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe produkowane przez bakterie bytujące w jelicie grubym są głównym substratem energetycznym dla komórek nabłonka jelit. Kwas masłowy wykorzystywany jest w leczeniu i profilaktyce zaostrzeń różnych schorzeń przewodu pokarmowego, takich jak biegunki, stany zapalne jelit, zaburzenia czynnościowe, dysbiozy, stany po zabiegach chirurgicznych lub po chemioterapii. **Standardowa dawka kwasu masłowego obecnie stosowana (150–300 mg) mieści się w przedziale między 1,5–3% a 15–30% opisywanych wartości dobowego zapotrzebowania.** Podwyższony metabolizm komórek nabłonka jelitowego w stanach z jego uszkodzeniem lub zapaleniem, zwiększony wydatek energetyczny organizmu w stanach chorobowych, pobudzenie wzrostu jelit w sytuacjach „stresowych” dla organizmu lub stany przebiegające z przyspieszeniem pasażu jelitowego i zwiększonym wydzielaniem do światła jelita, a także zmniejszenie produkcji endogennego kwasu masłowego wskutek zmian flory bakteryjnej w różnego rodzaju stanach chorobowych powodują znaczne zwiększenie podaży kwasu. **Fizjologicznie duże zapotrzebowanie na kwas masłowy oraz stany chorobowe wskazują, że obecne dawki suplementacyjne nie pokrywają zapotrzebowania i należy rozważyć ich zwiększenie.**

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short-chain fatty acids* – SCFA) produkowane są przez bakterie bytujące w jelicie grubym. Stanowią one produkt metabolizmu polisacharydów niestrawionych przez enzymy układu pokarmowego. Są one jednocześnie głównym substratem energetycznym dla komórek nabłonka błony śluzowej jelit. Coraz więcej doniesień naukowych skupia się na istotności SCFA, zwłaszcza kwasu masłowego [1].

Kwas masłowy w świetle przewodu pokarmowego jest niezbędny dla utrzymania prawidłowej homeostazy komórek błony śluzowej. Warunkuje ich prawidłowy metabolizm jako podstawowe źródło energii, proliferację, odpowiada za procesy regeneracji. Stymuluje miej-

scową odpowiedź komórkową, utrzymuje integralność bariery jelitowej oraz hamuje różnicowanie komórek nowotworowych [2, 3]. Korzystnie wpływa na mikrobiom jelitowy [1], poprzez stymulację wzrostu flory saprofitycznej, a także działając hamująco na rozwój innych patogenów, takich jak *Escherichia coli*, *Campylobacter* i *Salmonella* [4].

Kwas masłowy coraz częściej stosowany jest wspomagająco w leczeniu i profilaktyce zaostrzeń różnych schorzeń przewodu pokarmowego, takich jak biegunki (swoiste i nieswoiste), stany zapalne (nieswoiste zapalenie jelit, choroba uchyłkowa, *diversion colitis*, popromienne zapalenie jelit), zaburzenia czynnościowe (zespół jelita drażliwego), dysbiozy, stany po zabiegach

chirurgicznych (resekcje, zespół krótkiego jelita) lub chemioterapii. Ostatnio podkreśla się, że SCFA wpływają nie tylko na procesy w świetle przewodu pokarmowego, lecz także na inne układy i narządy, takie jak układ krążenia czy układ nerwowy, poprzez wiele mechanizmów związanych z barierą jelitową, gospodarką węglowodanową, immunomodulacją, regulacją łąknienia i wpływem na otyłość [5].

Najczęściej zalecane dawkowanie dostępnych obecnie preparatów kwasu masłowego to 150–300 mg/dobę. Ustalenie optymalnej dawki suplementacyjnej kwasu masłowego nie jest proste, a wyniki przeprowadzonych badań często są bardzo niejednoznaczne. Duża lepkość zawartości jelit, obecność biofilmu bakteryjnego i warstwy śluzu na powierzchni błony śluzowej oraz szybkie wchłanianie SCFA utrudniają określenie ich stężenia na samej powierzchni błony śluzowej jelit. Stężenie SCFA w świetle jelita lub kale nie odzwierciedla natomiast szybkości ich produkcji [6].

Fizjologicznie kwas masłowy, podobnie jak pozostałe SCFA, stanowi produkt beztlenowej fermentacji bakteryjnej skrobi opornej i włókien pokarmowych. Całkowite stężenie SCFA w świetle jelita mieści się między 60 a 150 mmol/kg, a ich dobową produkcję w jelicie grubym u zdrowego człowieka wynosi 300–400 mmol [4, 7]. Przekłada się to na 50–70 mmol kwasu masłowego, czyli ok. 5,5–7,5 g/dobę. Według niektórych badań zakres fizjologicznych stężeń maślanu w świetle jelita zamyka się w granicach 1–10 mmol/l treści pokarmowej [8], co przy założeniu dobowej produkcji 9 l treści jelitowej odpowiada 9–90 mmol/dobę, tj. 1–10 g/dobę. Dobowe zapotrzebowanie na kwas masłowy w warunkach fizjologicznych zawiera się w bardzo szerokich granicach – od 1000 mg/dobę do nawet 10 000 mg/dobę, co powinno być pokryte z procesów fermentacji skrobi opornej i włókien pokarmowych. W populacji krajów zachodnich obserwuje się jednak niewystarczającą podaż tych składników pokarmowych, co może tłumaczyć szybko wzrastającą zapadalność na wszelkiego rodzaju schorzenia przewodu pokarmowego, zarówno zapalne, nowotworowe, jak i czynnościowe. W badaniach, w których znacząco zwiększano podaż diety bogatobłonnikowej, obserwowano wzrost liczby bakterii probiotycznych, takich jak *Bifidobacterium* (*Bfb*) i *Lactobacillus* (*Lab*), poprawę stanu błony śluzowej jelita, a nawet zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworów dolnego odcinka jelita grubego [9]. Wydaje się, że podobne efekty można uzyskać przez zwiększenie suplementacji preparatami kwasu masłowego.

Analizując zapotrzebowanie dobowe na kwas masłowy, zwraca uwagę, że stosowana obecnie standardowa dawka 150–300 mg to jedynie 15–30% najmniejszego opisanego dobowego zapotrzebowania, a nawet tylko

1,5–3% w przypadku przyjęcia najwyższych możliwych wartości. Dawki suplementacyjne stosowane obecnie w warunkach fizjologicznych są niskie, a nawet bardzo niskie, dlatego można rozważyć ich zwiększenie. Wzrost dawki zależy od formulacji kwasu masłowego, a ograniczeniem technicznym jest zmieszczenie więcej niż 300 mg maślanu do pojedynczej kapsułki. Można oczywiście zwiększać dawkę podawania „czystego” (nieotoczkowanego) maślanu, ale on z kolei jest wchłaniany już w górnym odcinku przewodu pokarmowego i w znacznie mniejszym stężeniu dociera do jelita. Aby suplementacja mogła odbywać się skutecznie, wystarczająco dużymi dawkami maślanu trzeba zoptymalizować formuły jego podaży.

Badania kliniczne prowadzone na zwierzętach, w których stwierdza się korzystne efekty troficzne lub przeciwzapalne, prowadzone są zazwyczaj przy użyciu dużo większych dawek kwasu masłowego. W doświadczeniu, w którym podawano myszom 11 g maślanu w wodzie pitnej dziennie (czyli ok. 55 g/kg masy ciała), stwierdzono poprawę funkcji immunologicznych nabłonka jelitowego, co według autorów może stanowić ważny mechanizm profilaktyki i zapobiegania licznych chorób przewlekłych [10]. W innym badaniu u ptaków, u których stosowano maślan w dawce 1000 mg/kg masy ciała, obserwowano zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) oraz podwyższenie aktywności dysmutazy nadtlenkowej i katalazy [11]. Wyniki te potwierdzają przeciwzapalne działanie maślanu. Wyniki badań na zwierzętach nie mogą być bezpośrednio przekładane na wyniki badań u ludzi, jednak również w badaniach klinicznych stosowane są znacznie większe dawki maślanu. Przykładem może być wspomniana powyżej publikacja opisująca dawkowanie 4 g maślanu dziennie chorym otyłym i zdrowym [12]. Skuteczność zastosowania dużych dawek potwierdza badanie, w którym zdrowym osobom podawano wlewki z maślanem w dawce 10 000 g/kg. Uzyskano efekt przeciwzapalny, wzrost antyoksydacji glutationu i zmniejszenie produkcji kwasu moczowego [13]. Duże dawki maślanu mogą działać korzystnie metabolicznie, jak również mieć efekt epigenetyczny [14]. Bardzo dobre wyniki kliniczne zastosowania dużych dawek maślanu (2000 mg/dobę) stwierdzano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o łagodnym lub średnim przebiegu [15]. U większości z nich wykazano bardzo dobry efekt kliniczny, remisję zmian w ocenie endoskopowej, a także zmniejszenie leukocytozy oraz aktywności czynnika jądrowego κB (NF- κB) i IL-1 β .

Szczególną uwagę należy jednak zwrócić na stany przebiegające z podwyższeniem zapotrzebowania na SCFA. Zostaną one opisane poniżej, jednak ich wspólną cechą wydaje się z jednej strony wzrost zapotrzebowa-

nia na kwas masłowy, natomiast z drugiej minimalizacja jego endogennej produkcji (brak tężenia, ograniczenia dietetyczne, redukcja objętości przyjmowanych pokarmów, regresja wchłaniania, zaburzenia składu saprofitycznej flory jelitowej odpowiedzialnej za fizjologiczne procesy fermentacyjne). Ze względu na wzrost zapotrzebowania przy jednoczesnym ograniczeniu endogennej produkcji dodatkowa suplementacja kwasem masłowym okazuje się szczególnie istotna, gdyż umożliwia uzyskanie oczekiwanych, optymalnych efektów klinicznych.

Powody zwiększonego zapotrzebowania to:

- 1) podwyższony metabolizm komórek nabłonka jelitowego w stanach z jego uszkodzeniem lub zapaleniem,
- 2) zwiększony wydatek energetyczny organizmu w stanach chorobowych,
- 3) pobudzenie wzrostu jelit w sytuacjach „stresowych” dla organizmu,
- 4) stany przebiegające z przyspieszeniem pasażu jelitowego i zwiększonym wydzielaniem do światła jelita (biegunki),
- 5) zmniejszenie produkcji endogennego kwasu masłowego wskutek zmian flory bakteryjnej w różnego rodzaju stanach chorobowych,
- 6) inne stany związane ze zwiększeniem zapotrzebowania na kwas masłowy w przewodzie pokarmowym.

1. Kwas masłowy wykorzystywany jest przez komórki nabłonka jelitowego, zwłaszcza w procesach związanych z ich intensywną proliferacją, ze stanami zapalnymi, ich uszkodzeniem i następczymi procesami naprawy. Trudno ustalić w wymierny sposób, jak duży jest ten wzrost zapotrzebowania. W piśmiennictwie nie ma zbyt wielu danych na ten temat. Można jednak przyjąć pewne analogie, gdzie przy regeneracji tkanek i ran zapotrzebowanie metaboliczne wzrasta do 1,6–2,0-krotnego podstawowego zapotrzebowania. Należy przy tym pamiętać, że potrzeby energetyczne komórek nabłonka jelitowego pokrywane są przede wszystkim z substratów energetycznych dostępnych ze światła jelita, czyli przede wszystkim kwasu masłowego. W przypadku stanów zapalnych jego dawka powinna być analogicznie podwyższona. Znajduje to potwierdzenie w badaniach klinicznych. W jednym z nich podczas leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosowano kwas masłowy we wlewkach, w dawkach od 40 mmol/l do nawet 100 mmol/l, co odpowiada 4,4–11 g/l. W przypadku wlewek 200 ml odpowiada to 800–2200 mg/wlewkę. W takiej dawce stwierdzano bardzo dobre wyniki kliniczne i brak działań niepożądanych [16]. Podobne obserwacje poczyniono u pacjentów, u których w identycznym schorzeniu podawano wlewki z ma-

ślanem sodu w dawce 8800 mg/l z bardzo dobrym efektem [17]. W badaniach na zwierzętach stosuje się z powodzeniem znacząco większe dawki maślanu. W jednym z badań przeprowadzono suplementację maślanem u świń z wyindukowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Przy zastosowaniu maślanu w dawce 1000 mg/kg masy ciała uzyskano znaczący efekt zapobiegania uszkodzeniu jelit poprzez hamowanie apoptozy, poprawę połączeń typu ścisłego (*tight-junction*) pomiędzy komórkami, co poprawiało szczelność bariery jelitowej oraz aktywację czynnika wzrostu nabłonka (*endothelial growth factor* – EGFR) stymulującego procesy regeneracji [18]. Potwierdza to hipotezę, że stany zapalne i regeneracyjne w obrębie przewodu pokarmowego, które powodują znaczące podwyższenie zapotrzebowania energetycznego w komórkach błony śluzowej [19], mogą wymagać większych dawek maślanu.

2. W większości stanów chorobowych i patologicznych, zwłaszcza przebiegających z procesami regeneracji, gojenia i proliferacji, wzrasta zapotrzebowanie całego organizmu. W przypadku chorych poddanych leczeniu operacyjnemu należy uwzględnić to w obliczeniach, mnożąc zapotrzebowanie energetyczne przez 1,2 dla chorych leżących po średnich zabiegach chirurgicznych (laparoscopia), 1,6 – po bardziej rozległych i nawet 1,8 w przypadku rozległych ran z wysiękiem, reakcji zapalnej i zakażenia [20]. Zapotrzebowanie energetyczne różnych narządów jest zróżnicowane. Narządy jamy otrzewnowej, w tym jelita, trzustka, śledziona i żołądek, które stanowią 6% masy ciała, zużywają 20–35% całości zapotrzebowania energetycznego organizmu, natomiast same jelita ok. 12–20% [21]. Zapotrzebowanie energetyczne narządów trzewnych u chorych z nadwagą, z dodatkowymi schorzeniami lub wyniszczonych może na różnych etapach leczenia wzrastać i być trudne do pokrycia [22]. Niewielka część tego zapotrzebowania pochodzi z naczyń krwionośnych, większość, jak wspomniano powyżej, pokrywana jest przez SCFA. Wskazuje to z jednej strony na wagę i rolę żywienia dojelitowego, natomiast z drugiej uzasadnia zwiększenie dawki maślanu we wszystkich wskazaniach u pacjentów, u których występuje zwiększone zapotrzebowanie energetyczne (chorzy po urazach, operacjach, w trakcie rehabilitacji, intensywnego wysiłku, wyniszczeni, z chorobą nowotworową).
3. Ostatnio zaobserwowano, że w trakcie różnych procesów patologicznych i „energochłonnych” (zabiegi chirurgiczne, ekspozycja na niską temperaturę, laktacja, restrykcja w podaży kalorii) stwierdza się pobudzenie komórek błony śluzowej do wzrostu i proliferacji. Jest to być może element kompensacji, który ma na

celu poprawę wchłaniania i przygotowuje organizm na lepsze, tzn. bardziej efektywne wykorzystanie dostarczanego pokarmu. Mechanizm tego zjawiska jest złożony i wciąż badany. Jednym z wyjaśnień jest zwiększony metabolizm białej tkanki tłuszczowej, indukującej wydzielanie licznych mediatorów (w tym prawdopodobnie leptyny), które poprzez pobudzenie podwzgórza stymulują wzrost jelit oraz wpływają na zwiększenie podaży pokarmu (uczucie głodu) [23]. W modelach doświadczalnych wykazano również, że ograniczenia podaży energii (*caloric restriction*) prowadzą do wzrostu jelit, zarówno pod względem ilościowym (zwiększenie masy, wymiarów narządu), jak i jakościowym (wzrost liczby komórek jelitowych) [24]. Bardzo ciekawe są badania przeprowadzone u pacjentów z nadwagą z zespołem metabolicznym, którym podawano, podobnie jak w zdrowej grupie kontrolnej o prawidłowej masie ciała, 4000 mg maślanu sodu dziennie. W badaniu obserwowano zmniejszenie aktywności zapalnej licznych molekuł i monocytów; zmiany te były szczególnie widoczne u pacjentów otyłych. Duża dawka maślanu (niemal 8 razy większa od maksymalnej rekomendowanej obecnie dawki dla dostępnych na rynku polskim preparatów kwasu masłowego) powodowała korzystny efekt przeciwzapalny i immunomodulujący, bez działań niepożądanych [12].

W stanach chorobowych różnego rodzaju zapotrzebowanie komórek nabłonka jelitowego na energię może znacząco wzrastać z powodu nasilonej proliferacji w obrębie nabłonka jelitowego, czyli zwiększenia się liczby komórek wymagających substratów energetycznych (szczególnie kwasu masłowego), wysokiego poziomu metabolicznego oraz jednoczesnego wzrostu zapotrzebowania energetycznego pozostałych narządów. Powoduje to, że komórki nabłonka jelitowego muszą pokrywać jak największą część podwyższonego zapotrzebowania energetycznego z substratów dostępnych w przewodzie pokarmowym, czyli głównie kwasu masłowego, co uzasadnia zwiększenie jego podaży.

4. W wielu sytuacjach dochodzi do przyspieszenia pasaży jelitowego i zwiększonego wydzielania do światła jelita. Wiąże się to z zaburzeniem wchłaniania przez komórki nabłonka jelitowego, jak również z ich zwiększonym wydatkiem energetycznym. Kolejnym ważnym skutkiem jest ograniczenie produkcji endogennych SCFA ze względu na zbyt krótki czas dla naturalnych procesów fermentacji skrobi opornej i włókna pokarmowego. Przykładem może być znaczne ograniczenie produkcji SCFA u pacjentów z biegunką po zastosowaniu antybiotyków. Przyjmowanie antybiotyków, bez współwystępującej bie-

gunki, w przypadku stosowania dikloksacyliny, erytromycyny i skojarzonej terapii dożylniej z użyciem ampicyliny oraz metronidazolu powodowało również zmniejszenie stężenia SCFA, w tym kwasu masłowego [25]. **Stosowanie antybiotyków, poprzez ich negatywny wpływ na saprofityczną florę jelitową, jest czynnikiem, który znacząco pogarsza pokrycie zapotrzebowania energetycznego przez komórki nabłonka jelitowego w fizjologiczny sposób. Efekt ten jest większy przy biegunce, która przyspiesza czas pasażu.** Dowodzą tego badania, w których potwierdzono korzystny wpływ suplementacji wybranymi kwasami tłuszczowymi u osób z biegunką podróżnych, w tym kwasem masłowym w dawce 1350 mg/dobę maślanu sodu [26]. W badaniu stwierdzono bardzo dobry efekt kliniczny przy jednoczesnym braku występowania działań niepożądanych. Opisane powyżej sytuacje kliniczne mogą być wskazaniem i uzasadnieniem dla zwiększenia dawek kwasu masłowego w suplementacji w tej grupie chorych.

5. Prawidłowy poziom endogennej produkcji kwasu masłowego, jak również innych SCFA, zależy od fizjologicznej flory jelitowej. Wszelkiego rodzaju zaburzenia w obrębie mikrobiomu mogą prowadzić do znaczącego zmniejszenia produkcji SCFA [25]. Niekorzystne zmiany w obrębie mikrobiomu jelitowego mogą występować w wielu innych schorzeniach, często pozornie bardzo odległych. W modelu udaru wywołanego u małp stwierdzono znaczące zmiany w obrębie mikrobiomu jelitowego, przede wszystkim redukcję ilości *Faecalibacterium*, *Oscillospira* i *Lactobacillus*. Skutkowało to znacznym zmniejszeniem stężenia endogennych kwasów tłuszczowych [27]. Badanie to pokazuje, jak pozornie odległe stany chorobowe mogą negatywnie wpływać na poziom SCFA, a także potwierdza złożony mechanizm osi jelitowo-mózgowej. Trudno oczywiście o wyciąganie daleko idących wniosków klinicznych, jednak to właśnie te mechanizmy mogą tłumaczyć bardzo częstą obecność zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego u neurologicznych chorych. Ostatnie badania wykazują, że u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodzi do znacznej redukcji ilości bakterii fermentacyjnych, a także stężenia endogennych SCFA [28]. To pokazuje, jak złożone mogą być mechanizmy prowadzące do deficytu SCFA oraz jak istotna może być suplementacja SCFA w schorzeniach neurologicznych. Zmniejszenie stężenia endogennych SCFA może uzasadniać zwiększenie dawki maślanu w suplementacji.
6. Przedstawione powyżej stany związane ze wzrostem zapotrzebowania energetycznego, zmniejszeniem produkcji endogennych SCFA lub zwiększoną ich utratą nie wyczerpują oczywiście całego spektrum sytu-

acji klinicznych, w których wzrasta zapotrzebowanie na kwas masłowy. Przede wszystkim należy mieć świadomość, że znaczna część SCFA, w tym kwasu masłowego, wchłaniana jest na całej długości przewodu pokarmowego. Dostępne na rynku preparaty charakteryzują się odpowiednim zabezpieczeniem maślanu w specjalnych matrycach, jednak zawsze ich część będzie wchłaniana wcześniej, przy czym większość stanów chorobowych, w których konieczna jest suplementacja kwasem masłowym, toczy się w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, również w jego dystalnych częściach. W badaniach z podażą kwasu masłowego u kurcząt stwierdzono jego bardzo duże wchłanianie już w świetle dwunastnicy. Rozpoznano korzystny efekt troficzny, stymulację wzrostu i optymalizację funkcji błony śluzowej dwunastnicy. Prawdopodobnie uzasadnia to wzrost podaży maślanu w suplementacji, gdyż w stanach patologicznych jego wchłanianie w górnym odcinku przewodu pokarmowego może również wzrastać, należy jednak dążyć, by odpowiednio duża dawka docierała do dolnego odcinka przewodu pokarmowego [29]. Bardzo ciekawe są publikacje, w których wskazuje się na rolę SCFA po operacjach w obrębie przewodu pokarmowego (resekcje, zespolenia), jak również jamy brzusznej (laparotomia, zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki). Zauważono, że zmniejszenie SCFA, w tym kwasu masłowego, wpływa negatywnie na szczelność bariery jelitowej oraz szczelność (prawidłowe gojenie) zespolień [30]. Choroby będące wskazaniem do operacji (stany zapalne, nowotwory) zwiększają zapotrzebowanie na kwas masłowy, a zabieg chirurgiczny w sposób swoisty (gojenie zespolień) i nieswoisty (wzrost zapotrzebowania energetycznego związany z urazem operacyjnym i gojeniem) dodatkowo podwyższa to zapotrzebowanie. Z tego względu należy przyjąć, że suplementacja dużymi dawkami maślanu w tej grupie pacjentów, zarówno w okresie przed-, jak i pooperacyjnym, jest w pełni uzasadniona.

Suplementacja zwiększonymi dawkami kwasu masłowego wydaje się szczególnie istotna u pacjentów stosujących używki (papierosy i alkohol), jak również u pacjentów cierpiących na inne choroby metaboliczne (np. cukrzycę).

Alkohol istotnie zaburza mikrobiotę jelitową, czego efektem jest znaczne zmniejszenie produkcji endogennych kwasów tłuszczowych. Jest on również czynnikiem nasilającym stres oksydacyjny i zwiększającym produkcję wielu związków z tym cytokin, takich jak tetradekany [31]. Spadek produkcji SCFA stwierdza się także u pacjentów palących papierosy, u których obserwuje się zmiany mikrobiomu, przede wszystkim w zakresie zmniejszenia liczby bakterii fermentacyjnych odpowiedzialnych za pro-

dukację endogennych SCFA [32]. Palenie papierosów jest również czynnikiem, który bezpośrednio uszkadza błonę śluzową przewodu pokarmowego [33], co aktywuje energochłonne procesy regeneracji i naprawy oraz uzasadnia suplementację zwiększonymi dawkami maślanu. Szczególną uwagę na odpowiednią dawkę maślanu należy zwrócić u osób jednocześnie spożywających alkohol i palących papierosy [33].

Choroby metaboliczne nie pozostają bez wpływu na poziom endogennych kwasów tłuszczowych – mogą prowadzić do zmniejszenia ich zawartości w świetle przewodu pokarmowego, jak również wzrostu zapotrzebowania. Przykładem może być cukrzyca, w której obserwuje się znaczne zmiany mikrobiomu i obniżenie produkcji kwasu masłowego [34]. Wiadomo jednak, że podaż endogenego kwasu masłowego może korzystnie wpływać na normalizację flory bakteryjnej [35], a także efektywność działania układu immunologicznego [36].

W świetle dostępnego piśmiennictwa, danych farmakologicznych i klinicznych należy stwierdzić, że kwas masłowy jest lekiem bezpiecznym, o bardzo wysokiej tolerowanej dawce. W warunkach klinicznych, w trakcie badań nad lekiem i podczas jego stosowania przez pacjenta przedawkowanie maślanu jest praktycznie niemożliwe. W dawkach stosowanych terapeutycznie u zdrowych wolontariuszy nie zaobserwowano żadnych klinicznych działań niepożądanych. W badaniach klinicznych z zastosowaniem mieszaniny SCFA w formie wlewk z 40 mmol/l do 100 mmol/l [16, 17] nie spostrzeżono toksyczności ani działań niepożądanych u pacjentów. W badaniach klinicznych z podażą doustną podkreśla się bezpieczeństwo stosowania maślanu i brak efektów ubocznych, a także jego całkowicie fizjologiczny mechanizm działania [37]. Nawet przy stosowaniu dawek znacznie większych, 1350 mg dobowo [26] czy nawet 2000 mg/dobę [15], niż standardowo zalecane nie zaobserwowano działań niepożądanych i podkreślano dobrą tolerancję maślanu podanego doustnie.

Można więc stwierdzić, że kwas masłowy jest substancją działającą fizjologicznie, bardzo bezpieczną zarówno w dawkach używanych obecnie, jak i w znacznie większych: cztero- lub sześciokrotnie. Podwyższenie dawki maślanu w jego suplementacji wynikające z wielu wskazanych powyżej powodów jest w podanym dotychczas zakresie bezpieczne dla pacjentów.

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, przede wszystkim kwas masłowy, są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego. **W całej gamie schorzeń i dysfunkcji przewodu pokarmowego zapotrzebowanie to może znacząco wzrastać, co uzasadnia stosowanie suplementacji przy użyciu większych**

niż obecnie stosowanych dawek. Czynniki potwierdzające takie postępowanie są przede wszystkim:

- 1) fizjologicznie duże zapotrzebowanie komórek nabłonka jelit na kwas masłowy, który jest dla nich podstawowym substratem energetycznym; **obecne dawki suplementacyjne pokrywają tylko niewielki procent zapotrzebowania;**
- 2) obserwowana w krajach wysoko rozwiniętych tendencja do zmniejszenia produkcji endogennych SCFA, która może nie pokrywać nawet fizjologicznego zapotrzebowania;
- 3) duża liczba stanów chorobowych bądź sytuacji klinicznych **znacząco zwiększających zapotrzebowanie na SCFA, przede wszystkim poprzez zwiększenie metabolizmu komórek nabłonka i ich zapotrzebowania energetycznego;**
- 4) często współwystępowanie tych stanów i tym większe zapotrzebowanie komórek nabłonka jelitowego przy jednoczesnym ograniczeniu produkcji endogennych SCFA, w tym kwasu masłowego; można tu mówić o pewnego rodzaju „paradoksie SCFA” – „czym więcej nasz przewód pokarmowy potrzebuje SCFA, tym trudniej dostarczyć substratów oraz utrzymać prawidłowość mikrobiomu, by je wyprodukować endogennie”;
- 5) **obserwacje kliniczne i doświadczalne potwierdzające dobre efekty stosowania dużych dawek maślanu w różnego rodzaju stanach chorobowych;**
- 6) **bezpieczeństwo stosowania dużych dawek i brak efektów ubocznych oraz działań niepożądanych.**

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Tan J, McKenzie C, Potamitis M i wsp. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119.
2. Kuczyńska B, Wasilewska A, Biczysko M i wsp. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – mechanizmy działania, potencjalne zastosowania kliniczne oraz zalecenia dietetyczne [Short-chain fatty acids – mechanisms of action, potential clinical use and dietary recommendations]. *Now Lek* 2011; 80: 299-304.
3. Hague A, Butt AJ, Paraskeva C. The role of butyrate in human colonic epithelial cells: an energy source or inducer of differentiation and apoptosis? *Proc Nutr Soc* 1996; 55: 937-43.
4. Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980; 21: 793-8.
5. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep* 2018; 7: 198-206.
6. Sakata T. Pitfalls in short-chain fatty acid research: a methodological review. *Anim Sci J* 2019; 90: 3-13.
7. Kotunia A, Pietrzak P, Guilloteau P i wsp. Butyric acid in the digestive tract. *Gastroenterology Rev* 2010; 5: 117-22.
8. Scheppach W, Christl SU, Bartram HP i wsp. Effects of short-chain fatty acids on the inflamed colonic mucosa. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222: 53-7.
9. Huang P, Liu Y. A reasonable diet promotes balance of intestinal microbiota: prevention of precancer. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 3405278.
10. Goverse G, Molenaar R, Macia L i wsp. Diet-derived short chain fatty acids stimulate intestinal epithelial cells to induce mucosal tolerogenic dendritic cells. *J Immunol* 2017; 198: 2172-81.
11. Zhang WH, Jiang Y, Zhu QF i wsp. Sodium butyrate maintains growth performance by regulating the immune response in broiler chickens. *Br Poult Sci* 2011; 52: 292-301.
12. Cleophas MCP, Ratter JM, Bekkering S i wsp. Effects of oral butyrate supplementation on inflammatory potential of circulating peripheral blood mononuclear cells in healthy and obese males. *Sci Rep* 2019; 9: 775.
13. Hamer HM, Jonkers DM, Bast A i wsp. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. *Clin Nutr* 2009; 28: 88-93.
14. Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigen* 2012; 4: 4.
15. Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R i wsp. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 789-94.
16. Pizzorno JE, Murray MT, Joiner-Bey H. Inflammatory bowel disease. In: *The Clinician's Handbook of Natural Medicine*. 3rd edn. Churchill Livingstone 2016; 547-64.
17. Vernia P, Annese V, Bresci G i wsp. Topical butyrate improves the efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 244-8.
18. Hou Y, Wang L, Yi D i wsp. Dietary supplementation with tributyrin alleviates intestinal injury in piglets challenged with intrarectal administration of acetic acid. *Br J Nutr* 2014; 111: 1748-58.
19. Canani RB, Costanzo MD, Leone L i wsp. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1519-28.
20. Haltmeier T, Inaba K, Schnüriger B i wsp. Factors affecting the caloric and protein intake over time in critically ill trauma patients. *J Surg Res* 2018; 226: 64-71.
21. Yang H, Wang X, Xiong X, Yin Y. Energy metabolism in intestinal epithelial cells during maturation along the crypt-villus axis. *Sci Rep* 2016; 6: 31917.
22. Zhao XH, Yang T, Ma XD i wsp. Heterogeneity of nutrition care procedures in nutrition guidelines for cancer patients. *Clin Nutr* 2019 Sep 9. pii: S0261-5614(19)33034-1. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.022.
23. Nilaweera KN, Speakman JR. Regulation of intestinal growth in response to variations in energy supply and demand. *Obes Rev* 2018; 19 Suppl 1: 61-72.
24. Mitchell SE, Tang Z, Kerbois C i wsp. The effects of graded levels of calorie restriction: I. impact of short term calorie and protein restriction on body composition in the C57BL/6 mouse. *Oncotarget* 2015; 6: 15902-30.

25. Clausen MR, Bonnén H, Tvede M, Mortensen PB. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterology* 1991; 101: 1497-504.
26. Krokowicz L, Kaczmarek B, Krokowicz P i wsp. Sodium butyrate and short chain fatty acids in prevention of travellers' diarrhoea: a randomized prospective study. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12: 183-8.
27. Chen Y, Liang J, Ouyang F i wsp. Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys. *Front Neurol* 2019; 10: 661.
28. Haran JP, Bhattarai SK, Foley SE i wsp. Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti-inflammatory p-glycoprotein pathway. *MBio* 2019; 10: pii: e00632-19.
29. Hu Z, Guo Y. Effects of dietary sodium butyrate supplementation on the intestinal morphological structure, absorptive function and gut flora in chickens. *Anim Feed Sci Technol* 2007; 132: 240-9.
30. Yokoyama Y, Asahara T, Nomoto K, Nagino M. Effects of synbiotics to prevent postoperative infectious complications in highly invasive abdominal surgery. *Ann Nutr Metab* 2017; 71 Suppl 1: 23-30.
31. Couch RD, Dailey A, Zaidi F i wsp. Alcohol induced alterations to the human fecal VOC metabolome. *PLoS One* 2015; 10: e0119362.
32. Zeller I, Malovichko MV, Hurst HE i wsp. Cigarette smoke reduces short chain fatty acid production by a *Porphyromonas gingivalis* clinical isolate. *J Periodontal Res* 2019; 54: 566-71.
33. Chow JY, Ma L, Zhu M, Cho CH. The potentiating actions of cigarette smoking on ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Gastroenterology* 1997; 113: 1188-97.
34. Kieler IN, Osto M, Hugentobler L i wsp. Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria. *Sci Rep* 2019; 9: 4822..
35. Noureldein M, Bitar S, Youssef N i wsp. Butyrate modulates diabetes-linked gut dysbiosis: epigenetic and mechanistic modifications. *J Mol Endocrinol* 2020; 64: 29-42.
36. Larasati RA, Harbuwono DS, Rahajeng E i wsp. The role of butyrate on monocyte migration and inflammation response in patient with type 2 diabetes mellitus. *Biomedicines* 2019; 7: 74.
37. Tarnowski W, Borycka-Kiciak K, Kiciak A i wsp. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome – preliminary report. *Gastroenterol Prakt* 2011; 1: 43-8.

Received: 14.05.2020

Accepted: 15.05.2020

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego

Debutir Forte

300

x dwa

W JELITACH RADE DA



Do postępowania
dietetycznego u pacjentów :

- z IBS
- w starszym wieku
- z chorobą uchyłkową
- z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit
- z biegunkami różnego pochodzenia.