

Kwas masłowy i maślan – znaczenie biologiczne i zastosowania terapeutyczne

Butyric acid and butyrate – biological significance and therapeutic applications



dr n. farm. Agnieszka Zielińska

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ORCID: 0000-0002-2244-0627

Nr art. Lek.202311.02 © P

■ **Słowa kluczowe:** kwas masłowy, maślan sodu, schorzenia jelita grubego, błonnik pokarmowy, flora bakteryjna.

■ **Streszczenie:** Kwas masłowy jest krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym, wytwarzanym w organizmie ludzkim w wyniku fermentacji mikrobiologicznej w jelicie grubym. Służy nie tylko jako podstawowy składnik odżywczy, który dostarcza energię do kolonocytów, ale także jako mediator komórkowy regulujący wiele funkcji komórek jelitowych, w tym ekspresję genów, różnicowanie komórek, rozwój tkanki jelitowej, redukcję stresu oksydacyjnego i utrzymanie integralności bariery jelitowej. Na produkcję kwasu wpływ ma rodzaj pożywienia oraz zmiany mikroflory jelitowej. Preparaty zawierające sól kwasu (maślan) stosowane są jako środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego do postępowania dietetycznego u pacjentów z chorobami i zaburzeniami funkcji jelit. Podawane są w przypadku schorzeń takich jak zespół jelita drażliwego (IBS), nieswoiste choroby zapalne jelit, zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, biegunki oraz w stanach po radioterapii i zabiegach chirurgicznych dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

■ **Keywords:** butyric acid, sodium butyrate, diseases of the large intestine, dietary fibre, gut microbiota.

■ **Abstract:** Butyric acid is a short-chain fatty acid produced in the human body as a result of microbial fermentation in the large intestine. It serves not only as a primary nutrient that provides energy to colonocytes, but also as a cellular mediator regulating many intestinal cell functions, including gene expression, cell differentiation, development of intestinal tissue, reduction of oxidative stress, and maintenance of intestinal barrier integrity. Acid production is influenced by the type of food and changes in the gut microbiota. Medical products containing the salt of the acid (butyrate) are used for particular nutritional uses for the dietary management of patients with diseases and disorders of intestinal function. They are administered in the case of diseases such as irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel diseases, functional disorders of the gastrointestinal tract, diarrhea and in conditions after radiotherapy and surgical procedures of the lower gastrointestinal tract.

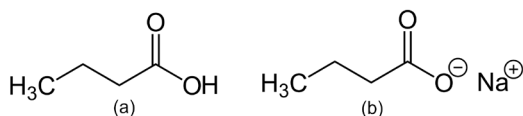
■ Wprowadzenie

Kwas masłowy jest krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym (ang. *short-chain fatty acids* SCFA) o wzorze $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ (ryc. 1). W przyrodzie powszechnie występuje w postaci

estrów (maślanów), głównie w tłuszczach zwierzęcych i olejach roślinnych, m.in. w mleku krowim i ludzkim, maśle, parmezanie, pocie ludzkim oraz jako produkt fermentacji beztlenowej. Trójglicerydy kwasu masłowego stanowią 3–4%

masła. Związek ten jest uwalniany w wyniku hydrolizy podczas procesu jełczenia i odpowiada za jego nieprzyjemny zapach. Niektóre estry kwasu masłowego, np. metylowy, etylowy i amylowy, mają bardziej przyjemny zapach i są stosowane jako dodatki wzmacniające aromat owoców oraz do produkcji perfum. W przemyśle kwas masłowy i jego pochodne mają zastosowanie w żywności, produkcji tekstyliów, paszach dla zwierząt i biopaliwach, a otrzymywany jest syntetycznie m.in. z propylenu oraz w wyniku biofermentacji.

Kwas masłowy to jeden z trzech najważniejszych SCFA w jelitach człowieka, razem z octowym i propionowym stanowią 90–95% SCFA w okrężnicy. Wytwarzany jest przez mikroflorę jelitową w jelicie grubym jako produkt fermentacji składników żywności, takich jak błonnik pokarmowy, które nie są wchłaniane lub niestrawione w jelicie cienkim.



Rycina. 1. Kwas masłowy (a) i maślan sodu (b)

■ Rola kwasu masłowego w organizmie ludzkim

Efekty jelitowe

Kwas masłowy jest wytwarzany w okrężnicy w wyniku mikrobiologicznej fermentacji niestrawionych składników pokarmowych, takich jak skrobia oporna, inulina, nierozpuszczalne frakcje włókna pokarmowego, oligofruktoza, laktoza czy alkohole cukrowe (sorbitol i mannitol) [1]. Wytwarzany jest głównie przez bakterie fermentujące cukry, takie jak *Clostridium*, *Eubacterium* i *Fusobacterium* (np. *Clostridium butyricum*, *Eubacterium limosum*). W fizjologicznym pH jelita ($\text{pH} > 5$) jest w pełni zjonizowany (pK_a kwasu 4,82), dlatego jego anion (maślan – ryc.1) jest formą mającą głównie znaczenie w układach biologicznych [2]. Kwas jest głównie wchłania-

ny i metabolizowany przez kolonocyty i wątrobę w celu wytworzenia ATP podczas metabolizmu energetycznego. W niewielkiej ilości jest wchłaniany w dystalnej części okrężnicy do krwiobiegu.

Kwas masłowy razem z octowym i propionowym występuje w jelitach w mniej więcej stałej proporcji: 60:25:15 (octan: propionian: maślan). Całkowite stężenie SCFA w świetle jelita waha się od 60 do 150 mmol/kg. Te metabolity kałowe są najliczniej występującymi i szeroko badanymi mikrobiologicznymi produktami końcowymi ze względu na ich ważne fizjologiczne funkcje. Komórki tkanki nabłonkowej jelita (kolonocyty) wykorzystują je jako źródło paliwa. SCFA dostarczają ok. 10% wartości kalorycznej wymaganej przez organizm ludzki do optymalnego funkcjonowania [3]. Maślan jest pod tym względem najbardziej preferowanym źródłem energii. Poprawia także integralność komórek nabłonka i wykazuje działanie przeciwzapalne. Reguluje transport przeznabłonkowy, łagodzi stany zapalne błony śluzowej jelit, wzmacnia barierę śluzówkową, moduluje motorykę trzewną oraz może zapobiegać rozwojowi raka okrężnicy [4].

Kwasy SCFA działają jako cząsteczki sygnałowe między mikroflorą jelitową a gospodarzem, z receptorami w wielu różnych typach komórek i tkanek. Kwas masłowy pełni ważną rolę w metabolizmie lipidów jako endogenne agonista receptora kwasu hydroksykarboksyłowego 2 (HCA2), który może hamować rozkład tłuszczów.

Kwas ten jest również agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów, który pomaga stabilizować metabolizm lipidów i hamować proliferację komórek nowotworowych w okrężnicy [3]. Znaczenie maślanu dla zdrowia ludzkiego zostało wykazane w wielu badaniach z udziałem pacjentów cierpiących na choroby zapalne okrężnicy. Kolonocyty tych pacjentów mają upośledzoną zdolność utleniania maślanu [5].

Efekty pozajelitowe

Efekty pozajelitowe są dopiero poznawane; postuluje się pozytywny wpływ na hipercholeste-

rolemię, zmniejszenie oporności na insulinę, działanie kardioprotekcyjne, obniżające ciśnienie tętnicze krwi i przeciwmiażdżycowe [6,7]. Badania nad tymi efektami potwierdziły związek pomiędzy mikrobiomem jelitowym a poprawnym funkcjonowaniem innych narządów i ogólną homeostazą organizmu. Stwierdzono m.in., że zmniejszenie liczebności bakterii wytwarzających maślan, deregulacja genów zaangażowanych w syntezę maślanu oraz ogólnie niski poziom maślanu wpływa na zwiększenie ryzyka chorób układu krążenia [7].

Ludzki mikrobiom jelitowy jest kluczowym elementem trawienia, rozkładającym złożone węglowodany, białka i tłuszcze, które docierają do dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W wyniku tego procesu powstaje wiele metabolitów, które mogą działać zarówno lokalnie, jak i ogólnoustrojowo (po wchłonięciu do krwiobiegu). Wpływ tych substancji biochemicznych na zdrowie człowieka jest złożony, ponieważ z takich szlaków mikrobiologicznych można uzyskać zarówno potencjalnie korzystne, jak i potencjalnie toksyczne metabolity, a w niektórych przypadkach efekty te zależą od stężenia metabolitu lub lokalizacji narządu [8].

Właściwy poziom maślanu sodu w jelitach zapobiega różnego rodzaju stanom zapalnym przewodu pokarmowego. Maślan sodu jest czę-

stym obiektem badań mających na celu wspomaganie jego prawidłowego funkcjonowania. Wykazano, że może on regulować działania związane z homeostazą komórkową, w tym przeciwbiegunkowe, przeciwutleniające, przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. Obecnie produkty zawierające maślan sodu znajdują zastosowanie we wszystkich typach patologii układu pokarmowego, takich jak stany zapalne jelit, zespół jelita drażliwego czy biegunki.

■ Terapeutyczne zastosowania maślanu sodu

Kwas masłowy w lecnictwie stosowany jest najczęściej w postaci soli sodowej (maślanu sodu) [1]. Preparaty zawierające maślan sprzedawane są na ogół jako środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego do postępowania dietetycznego u pacjentów z chorobami i zaburzeniami funkcji jelit, dla dzieci powyżej 7. r.ż. oraz dla osób dorosłych [9]. Przykłady typowych zastosowań podano w tab. 1.

Wpływ stosowania maślanu sodu na poprawne funkcjonowanie układu pokarmowego jest w ostatnich latach szeroko badany. Zainteresowanie to spowodowane jest coraz większym występowaniem schorzeń dolnego odcinka układu pokarmowego, w tym chorób nowotworowych. Coraz więcej pacjentów skarży się na dolegliwo-

Tabela 1. Znaczenie kwasu masłowego

Właściwości prozdrowotne	Przykłady zastosowań terapeutycznych
• łagodzenie stanów zapalnych błony śluzowej jelit • wzmocnienie bariery śluzówkowej jelit • modulacja motoryki jelit • regulacja transportu przeznabłonkowego • regulacja metabolizmu lipidów • działanie przeciwzapalne • działanie przeciwnowotworowe • działanie kardioprotekcyjne i przeciwmiażdżycowe	• zespół jelita drażliwego • nieswoiste choroby zapalne jelit (m.in. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) • choroba uchyłkowa jelita grubego • zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego • biegunki o różnym podłożu (antybiotykoterapia, infekcje) • zaparcia • stany po radioterapii i zabiegach chirurgicznych dolnego odcinka przewodu pokarmowego

ści zespołu jelita drażliwego. Zwiększa się także liczba przypadków nowotworów jelita grubego, których terapia jest związana z wieloma dolegliwościami ze strony układu pokarmowego.

W wyniku badań powiązano zaburzenia metabolizmu maślanu z uszkodzeniem błony śluzowej i stanem zapalnym u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit (IBD), w tym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna, sugerując, że leczenie mające na celu zwiększenie ilości maślanu w przewodzie pokarmowym tych pacjentów może okazać się korzystne.

Więcej danych wskazuje, że zapalenie jelit wpływa również na transport maślanu, a tym samym na jego utlenianie. Spożycie maślanu pokazało pozytywny wpływ w badaniach eksperymentalnych nad nieswoistymi zapaleniami jelit, chociaż badania kliniczne wykazały niespójne wyniki [10]. Pozytywny efekt zastosowania maślanu wykazano także w przypadku zespołu jelita drażliwego (IBS). IBS charakteryzuje się skurczami, wzdęciami, biegunką i zaparciami. Również w tym przypadku obserwowany był obniżony poziom maślanu. W przypadku IBD ilość prawidłowego mikrobiomu jelitowego wytwarzającego maślan bywa obniżona, a odgrywa on ważną rolę w zwiększeniu produkcji śluzu, wzmocnieniu bariery śluzowej i ograniczeniu szkodliwej penetracji przez jelita [11].

Wykazano, że wchłanianie maślanu sprzyja wchłanianiu sodu, potasu i wody, co nadaje mu właściwości przeciwbiegunkowe. Dodatkowo pacjenci z zespołem krótkiego jelita często doświadczają znacznej utraty wody i sodu z powodu braku wchłaniania, zatem suplementacja maślanem może poprawić ten stan i zmniejszyć zapotrzebowanie na dożylną wymianę elektrolitów. Dysbioza, główna przyczyna biegunki, jest spowodowana zaburzeniem mikroflory jelitowej przez antybiotyki, które hamują fermentację i produkcję maślanu. Wraz z suplementacją błonnika w diecie krytycznie chorych pacjentów żywionych dojelitowo zaobserwowano wzrost bakterii produkujących maślan, a u 75% pacjentów ustały biegunki. Maślan

sodu może również zapobiegać biegunce poprzez zwiększone bierne wchłanianie wody w jelicie grubym i jego wpływ na mikroflorę jelitową. Substancja ta jest łatwa w podawaniu i przeciwdziała ostremu odwodnieniu, może być zatem stosowana w długotrwałym leczeniu i profilaktyce biegunki podróżnych przybywających do miejsc o niższym poziomie higienicznym.

Suplementacja maślanem może również przynosić korzyści w przypadku uporczywych i trudnych do leczenia biegunek będących skutkiem ubocznych chemio- i radioterapii. Maślan został także powiązany z zapobieganiem i hamowaniem karcynogenezy okrężnicy, głównie poprzez zwiększone spożycie błonnika pokarmowego, co skutkuje zwiększoną fermentacją i produkcją maślanu [12].

■ Wpływ diety na produkcję endogennego maślanu

Endogenny kwas masłowy jest wytwarzany na drodze fermentacji niestrawnych węglowodanów przez bakterie jelitowe. Dlatego niezwykle ważne jest spożywanie produktów takich jak otręby, produkty pełnoziarniste, otręby owsiane, ciemny ryż i makaron, rośliny strączkowe, marchew, itp. Najlepsze efekty uzyskuje się, wzbogacając dietę w złożone mieszaniny różnych frakcji włókna pokarmowego, pochodzących ze zbóż, warzyw i owoców [13]. Dietę można wzbogacić także poprzez spożycie prebiotyków zawierających skrobię oporną, np. błonników pokarmowych.

Błonnik owocowy zawiera także inne składniki, które mogą działać jako prebiotyki w procesie wytwarzania maślanu, takie jak polifenole, szczególnie katechiny, antocyjany, proantocyjanidyny, kwasy hydroksycynamowe (np. chlorogenowy). W celu promowania produkcji maślanu w jelitach poza prebiotykami można również podawać tzw. synbiotyki. Synbiotyki zawierają kombinację prebiotyków i probiotyków, a ich synergiczne działanie jest bardziej widoczne niż prebiotyków i probiotyków stosowanych pojedynczo [11].

■ Podsumowanie

Kwas masłowy jest ważną substancją wpływającą na prawidłowe funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Stanowi także dobry przykład powiązania i ogromnego znaczenia mikrobiomu jelitowego dla ogólnej homeostazy ciała człowieka.

Zaniżony poziom kwasu stwierdzono w przypadku wielu schorzeń. Suplementacja preparatami maślanu sodu skutecznie wspomaga terapię zaburzeń układu pokarmowego.

Nadesłano: 07-08-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

1. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P. Zastosowanie preparatów kwasu masłowego w gastroenterologii. *Gastroenterol Prakt.* 2013;4(21):34-5.
2. Fallingborg J. Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Dan Med Bull.* 1999;46(3):183-96.
3. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189-200.
4. Sossai P. Butyric acid: what is the future for this old substance? *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13596.
5. Hamer HM, Jonkers DM, Vanhoutvin SA, *et al.* Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission. *Clin Nutr.* 2010;29(6):738-44.
6. Onyszkiewicz M, Gawrys-Kopczyńska M, Konopelski P, *et al.* Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflugers Arch.* 2019;471(11-12):1441-53.
7. Amiri P, Hosseini SA, Ghaffari S, *et al.* Role of Butyrate, a Gut Microbiota Derived Metabolite, in Cardiovascular Diseases: A comprehensive narrative review. *Front Pharmacol.* 2022;12.
8. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome.* 2019;7(1):91.
9. *Medycyna Praktyczn. Baza leków* Substancje od A do Z Maślan sodu, dostęp: 05.08.2023.
10. Bedford A, Gong J. Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production. *Anim Nutr.* 2018;4(2):151-59.
11. Singh V, Lee G, Son H, *et al.* Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front Microbiol.* 2022;13:1103836.
12. Borycka-Kiciak K, Banasiewicz T, Rydzewska G. Butyric acid - a well-known molecule revisited. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(2):83-89.
13. Kuczyńska B, Wasilewska A, Biczysko M, *et al.* Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – mechanizmy działania, potencjalne zastosowania kliniczne oraz zalecenia dietetyczne. *Nowiny Lekarskie.* 2011;80(4):299-304.