

BARBARA KUCZYŃSKA, AGNIESZKA WASILEWSKA, MACIEJ BICZYSKO, TOMASZ BANASIEWICZ, MICHAŁ DREWS

KRÓTKOLAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE – MECHANIZMY DZIAŁANIA, POTENCJALNE ZASTOSOWANIA KLINICZNE ORAZ ZALECENIA DIETETYCZNE

SHORT CHAIN FATTY ACIDS – MECHANISMS OF ACTION, POTENTIAL CLINICAL INDICATIONS AND NUTRITIONAL INDICATIONS

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Onkologii Gastroenterologicznej i Chirurgii Plastycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Michał Drews

Streszczenie

Kwas masłowy, należący do grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), określane jako maślan, posiada niejednokrotnie udowodnione korzystne działanie na przewód pokarmowy. Ze względu na działanie przeciwzapalne oraz stymulujące regenerację, SCFA mogą być skuteczne w zapobieganiu zapaleniom w obrębie jelita grubego. Stąd zastosowanie maślanu wspomagające terapię m.in. nieswoistych chorób zapalnych jelit, u pacjentów z zapaleniem po proktokolektomii czy w zespołach poresekcyjnych, po radioterapii, jak również w uchyłkowatości. Ponadto wykazuje działanie normalizujące w różnego rodzaju zaburzeniach czynnościowych jelit, prawdopodobnie zmniejsza także ryzyko nowotworzenia, odgrywa również rolę w leczeniu infekcji przewodu pokarmowego. Najkorzystniejszą drogą dostarczenia kwasu masłowego jest dobrze zbilansowana dieta, dodatkowo wzbogacona zarówno w pro-, jak i prebiotyki, jak również – stanowiące główny substrat do powstania endogennych SCFA – włókno pokarmowe. Dzięki temu możliwe jest utrzymanie wystarczającego poziomu kwasu masłowego dla prawidłowego przebiegu procesów regeneracji i odnowy nabłonka błony śluzowej jelita. Obecnie obserwuje się jednak coraz większy udział w codziennym żywieniu produktów wysoko przetworzonych, bogatych w cukry proste, z niedostateczną podażą błonnika, co w znacznym stopniu wpływa na obniżenie poziomu endogennych SCFA. Dlatego alternatywę zwiększenia puli maślanu w jelicie może stanowić suplementacja, zapewniająca jego stopniowe, powolne uwalnianie na całym odcinku przewodu pokarmowego.

SŁOWA KLUCZOWE: krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, kwas masłowy, nieswoiste zapalenia jelit, choroba uchyłkowa, zespół jelita drażliwego, nowotwory jelita grubego.

Summary

Butyric acid belongs to a group of short-chain fatty acids (SCFA), with many well documented, beneficial roles in the gastrointestinal track. Because of regeneration stimulating function in intestines, SCFA may be effective in preventing inflammation. Thus, butyrate is used to support therapy in inflammatory bowel diseases, in patients after proctocolectomy, radiotherapy, after intestine resection and pouchitis. In addition, has been shown to exert normalizing effect on the different types of intestine functional disorders. Butyric acid probably reduces also risk of cancer, and plays a role in the treatment of gastrointestinal infections. The most preferred source of butyrate, is a well balanced diet, enriched both in pro- and prebiotics, and fiber as the most important substrate of endogenous SCFA. Thus, it is possible to maintain a sufficient level of butyric acid for normal processes of regeneration and renewal of epithelial intestine cells. Nowadays an increasing share of daily nutrition with highly processed products is observed, high in simple sugars and an insufficient intake of fiber. Therefore, an alternative, increasing the level of butyrate in the intestine, could be a supplementation, which provides the gradual and slow release of butyrate along the entire gastrointestinal tract.

KEY WORDS: short chain fatty acids, butyric acid, inflammatory bowel diseases, diverticulosis, irritable bowel syndrome, large bowel neoplasia.

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i ich rola w organizmie

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. Short Chain Fatty Acids – SCFA) stanowią produkt beztlenowej fermentacji bakteryjnej włókna pokarmowego i skrobi opornej. Ich dobowa produkcja w jelicie grubym u zdrowego człowieka wynosi 300–400 mmol [1, 2]. Całkowite stężenie SCFA w świetle jelita waha się pomiędzy 60 a 150 mmol/kg, przy czym proporcje wynoszą odpowiednio dla: octanu, propio-

nianu i maślanu 60:25:15. Kwasy te odgrywają istotną rolę w regulacji pH, zwiększeniu wchłaniania wapnia, żelaza oraz magnezu w jelitach, a także korzystnie oddziałują na metabolizm glukozy i białek w wątrobie. Podstawowym źródłem energii dla kolonocytów jest maślan, drugim z kolei octan, a na końcu metabolizowany jest propionian. W przewodzie pokarmowym człowieka kwas masłowy najszybciej produkowany i absorbowany jest w okrężnicy wstępującej. Natomiast względnie wolno jego produkcja zachodzi w esicy i odbytnicy, pomimo iż stanowi główne źródło energii

dla kolonocytów tego odcinka jelita, a także jest istotnym czynnikiem stymulującym wzrost i różnicowanie kolonocytów. Fizjologiczne stężenie maślanu w świetle jelita mieści się w granicach 1–10 mmol/l treści pokarmowej [1].

SCFA odgrywają niezwykle ważną rolę w utrzymaniu prawidłowej struktury, integralności oraz funkcji jelita. Poprzez stymulację wzrostu flory saprofitycznej działają hamująco na rozwój innych patogenów, jak *Escherichia coli*, *Campylobacter* czy *Salmonella*, konkurujących o miejsce kolonizacji [2].

Istotną funkcją SCFA w organizmie, potwierdzoną w wielu dotychczasowych badaniach klinicznych, jest efekt troficzny wywierany na nabłonek jelitowy. Działanie to związane jest z przyspieszaniem procesów gojenia oraz regeneracji. Spośród trzech głównych SCFA najbardziej korzystne działanie w tym zakresie obserwuje się w przypadku kwasu masłowego.

Poprzez wspomaganie funkcji bariery jelitowej, mierzonej jako zwiększenie elektrycznego oporu trans-nabłonkowego (Transepithelial Electrical Resistance, TER), dzięki fizjologicznemu stężeniu (2 mM) kwas masłowy wpływa na zmniejszenie przepuszczalności dla inuliny. Wykazuje również działanie stymulujące biosyntezę śluzu błony śluzowej nabłonka jelitowego. Co ważne, jego obecność w świetle jelita pozwala na utrzymanie prawidłowego pH, tym samym zabezpieczając układ pokarmowy przed inwazją mikroorganizmów.

Badania prowadzone na zwierzętach potwierdziły opisane wyżej działanie SCFA. Wykazano, iż podanie prosiętom SCFA, przede wszystkim maślanu sodu, wpływało na zwiększenie przyrostu masy ciała zwierząt, zmniejszenie występowania owrzodzeń żołądka, zwiększenie liczby komórek wyścielających kosmki w jelicie krętym, wzrost wysokości kosmków, a także zwiększenie liczby komórek w kryptach oraz głębokości krypt w kątnicy [1, 3, 4].

Z kolei w badaniu na szczurach, po redukcji poziomu kwasu masłowego w świetle jelit, a tym samym zmniejszeniu ilości substratów dostępnych dla kolonocytów, wykazano zwiększoną atrofię błony śluzowej okrężnicy. Następnie podanie maślanu indukowało regenerację błony śluzowej, wzrost jej masy, syntezy DNA oraz głębokości krypt jelitowych. Działanie to dotyczy również redukcji atrofi błony śluzowej jelit w następstwie przewlekłego prowadzonego żywienia pozajelitowego [1].

Prawdopodobnie SCFA wywierają silny troficzny efekt na śluzówkę wyłączoną z pasaży fragmentu jelita grubego, dzięki stymulacji wzrostu lokalnego przepływu krwi w błonie śluzowej oraz parametrów histologicznych. Wpływ SCFA na mikrokążenie odbywa się poprzez bezpośrednie działanie na tętniczki oporowe (główny regulator przepływu krwi w narządzie), jak również ogólne nasilenie metabolizmu. SCFA mogą także stymulować angiogenezę, zwiększając całkowitą liczbę naczyń włosowatych, efekt ten nie jest jednak w pełni potwierdzony [3].

Wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w przewodzie pokarmowym i rola żywienia w utrzymaniu prawidłowego poziomu SCFA

Endogenne SCFA powstają na drodze fermentacji bakteryjnej tzw. niestrawnych węglowodanów i oligomerów heksozy o różnym stopniu polimeryzacji. Do bakterii produkujących SCFA należą głównie bakterie fermentujące cukry, jak: *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Butyrivibrio spp.* oraz *Megasphaera elsdenii* i *Mitsuokella multiacida*, *Rosburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* oraz *Eubacterium halli*.

Do niestrawnych węglowodanów pochodzenia roślinnego należą: skrobia oporna, nieskrobiowe polisacharydy, oligosacharydy zaliczane do prebiotyków (tj. inulina), oligofruktoza, dwusacharydy (laktoza), stachioza, rafinoza i alkohole (sorbitol oraz mannitol). Z kolei do puli endogennej zalicza się między innymi mucyny i oligosacharydy mleka, stanowiące istotne źródło kwasu masłowego u noworodków i niemowląt. Fermentacja bakteryjna prowadzi do powstania kwasu octowego, propionowego i masłowego oraz w znacznie mniejszych ilościach kwasu mlekowego, sukcylnowego i kapronowego, a także dwutlenku węgla i wodoru. Wykazano również niewielki udział procesów fermentacji białka pokarmowego w wytwarzaniu SCFA, jednak sięga on zaledwie ok. 5% wszystkich wytwarzanych w okrężnicy kwasów [1].

Kwas masłowy w jelicie grubym powstaje głównie na drodze rozkładu pentoz, natomiast istotne działanie stymulujące na powstawanie maślanu wywiera prebiotyk w postaci kwasu glukonowego. U człowieka źródłem kwasu masłowego wytwarzanego endogennie w jelicie grubym są niestrawione węglowodany, tzn. te, które zdążają uniknąć rozkładu w żołądku i jelicie cienkim, a do których zaliczamy skrobię oporną oraz nierozpuszczalne frakcje włókna pokarmowego [1].

Do produktów szczególnie bogatych we włókno pokarmowe i skrobię oporną zaliczamy: produkty pełnoziarniste, otręby oraz nieprzetworzone płatki zbożowe, orzechy oraz ciemne makarony, pieczywo razowe, brązowy ryż, grube kasze; warzywa takie jak: rośliny strączkowe (groch, fasola, bób, soja), marchew, kapustę (zarówno surową, jak i kwaszoną), buraki, szpinak, sałatę, pomidory, ziemniaki; owoce: jeżyny, porzeczki, śliwki, gruszki, czarne jagody, jabłka, brzoskwinie, pomarańcze, kiwi oraz suszone owoce. Najlepsze efekty uzyskuje się, wzbogacając dietę w złożone mieszaniny różnych frakcji włókna pokarmowego, pochodzących zarówno ze zbóż, warzyw, jak i owoców [5].

Jak wykazuje Bird i wsp., istnieje dodatnia korelacja pomiędzy zwiększonym spożyciem produktów zawierających skrobię oporną a poziomem maślanu badanego w kale, co z kolei ujemnie korelowało z występowaniem ryzyka chorób jelita grubego o podłożu dietozależnym, czyli między innymi nowotworów [6]. Inne badania,

Krutsena i wsp., potwierdziły korzystny wpływ diety bogatobłonnikowej na produkcję maślanu w świetle jelita. Badanych pacjentów podzielono na dwie grupy. Dieta pierwszej z nich opierała się na zwiększeniu spożycia pieczywa żytniego, dostarczającego więcej błonnika niż pieczywo pszenne zastosowane w drugiej grupie badanej [7].

Istotne korzyści podaży włókna pokarmowego potwierdzają badania Hallerta i wsp. prowadzone wśród pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie remisji. Chorym zwiększono podaż błonnika o 20 g, co odpowiadało podaży 60 g płatków owsianych. Po 4 tygodniach terapii zaobserwowano wzrost poziomu maślanu w kale o 36%, a po 12 tygodniach doszło do znacznego złagodzenia dolegliwości brzusznych zgłaszanych przez pacjentów. Pomimo że efekt ten miał po kolejnych 3 miesiącach, uznano, iż zwiększone spożycie błonnika pokarmowego można traktować jako bezpieczną kurację podtrzymującą w okresie remisji choroby [8].

W licznych badaniach próbowano zwiększać poziom a zarazem korzystny wpływ endogenego maślanu przez dodatkowe rozszerzenie diety w prebiotyki, tj. fruktooligosacharydy (FOS) oraz probiotyki, głównie szczepy *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium spp.* Badano także interakcje wprowadzonych do diety produktów bogatych we włókno pokarmowe i skrobię oporną z równocześnie podawanymi wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi n-3 w postaci w tłuszczów ryb morskich. Poszerzenie diety o wyżej wymienione składniki za każdym razem pozytywnie wpływało na utrzymanie homeostazy i prawidłowej funkcji jelit, jednak nie udało się uzyskać jednoznacznych wyników potwierdzających ich korelację z działaniem maślanu [2, 9, 10, 12].

Pomimo licznych dowodów stymulującego wpływu diety bogatoresztkowej na wzrost poziomu kwasu masłowego w świetle jelita, należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów, u których pożądane jest osiągnięcie efektów zastosowanej terapii maślanem, spożycie zwiększonej ilości ciężkostrawnego włókna pokarmowego zbytnio obciąża organizm i może prowadzić do nasilenia objawów choroby. Dlatego w sytuacjach, gdy niemożliwe jest zapewnienie dostarczenia w pożywieniu substratów niezbędnych do wytworzenia endogenego kwasu masłowego, optymalnym rozwiązaniem wydaje się wprowadzenie suplementacji preparatami maślanu sodu, umożliwiającymi jego wykorzystanie niezależnie od kondycji mikroflory jelitowej [1, 5, 8].

W warunkach prawidłowo zbilansowanej diety, zapewniającej podaż w odpowiednich proporcjach białka, węglowodanów i tłuszczów oraz dodatkowo wzbogaconej zarówno w pro-, jak prebiotyki, poziom SCFA, w tym kwasu masłowego, jest wystarczający dla prawidłowego przebiegu procesów regeneracji i odnowy nabłonka błony śluzowej jelita. Jednak obecnie obserwuje się coraz większy udział w codziennym żywieniu produktów wysoko przetworzonych, bogatych w cukry proste, z niedostateczną podażą włókna pokarmowego, co w znacznym stopniu wpływa na obniżenie poziomu

endogennych SCFA. Podaż doustna egzogennej postaci SCFA, w tym przede wszystkim maślanu czy jego soli, łączy się z dość specyficznym, nieprzyjemnym smakiem i zapachem. Jednocześnie jego bardzo szybkie wchłanianie w górnym odcinku przewodu pokarmowego powoduje, że praktycznie nie dociera on do jelita grubego. Dlatego zwiększenie stężenia kwasu masłowego w pokarmie nie rozszerza obszaru jego oddziaływania, stąd nie może stanowić optymalnego rozwiązania zwiększenia jego poziomu w organizmie. Obecnie opracowano technologię tzw. mikrootoczkowania maślanu czyli zabezpieczenia go w matrycy lipidowej. Metoda ta pozwoliła na zneutralizowanie jego właściwości smakowo-zapachowych oraz umożliwiła stopniowe, powolne uwalnianie w całym odcinku przewodu pokarmowego. Jest to jedna z możliwości podawania maślanu, pozwalająca na pełne wykorzystanie jego dobroczynnego działania na błonę śluzową jelita grubego [1, 5, 8].

Mechanizmy działania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Działanie przeciwzapalne: Jednym z najlepiej poznanych działań SCFA jest działanie przeciwzapalne. Opiera się ono na hamowaniu aktywności mediatorów zapalnych w nabłonku jelitowym, a więc inhibicji aktywacji NFκB makrofagów, które są głównym źródłem cytokin w przebiegu procesu zapalnego nieswoistych chorób zapalnych jelit. Najsilniejszy efekt przeciwzapalny wydaje się wywierać kwas masłowy i jego sole. Maślan sodu wykazuje zdolność do redukcji sekrecji IL-8, co w sposób istotny przyczynia się do blokowania przeciwzapalnej kaskady cytokin na poziomie lokalnym. Jest to szczególnie pożądany efekt w przewlekłych stanach zapalnych, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, gdy po zastosowaniu maślanu dochodzi do znacznej poprawy stanu błony śluzowej jelit. Efekt ten, obserwowany w badaniu klinicznym, endoskopowym i histologicznym, polega na zmniejszeniu liczby makrofagów i neutrofilii w kryptach oraz na powierzchni nabłonka jelitowego i prowadzi do zahamowania dalszego rozwoju choroby [1, 3, 5, 6].

Działanie czynnościowe: Działanie przeciwzapalne oraz troficzne SCFA, jak również regulacja procesów wchłaniania zwrotnego wody i sodu w jelicie, normalizacja flory bakteryjnej, a także korzystny wpływ na motorykę jelit i regulację rytmu oddawania stolca, pozwalają na włączenie SCFA do kompleksowej terapii leczenia zaburzeń czynnościowych jelit, w tym biegunek, niezależnie od ich etiologii [3, 7].

Najsilniejszy i najlepiej poznany efekt dotyczy również kwasu masłowego i jego soli. W modelu doświadczalnym maślan sodu wpływa korzystnie na zmniejszenie nadwrażliwości receptorów jelitowych, co prowadzi do spadku amplitudy ciśnienia śródjelitowego. Wykazano, iż kwas masłowy zwiększa efektywność perystaltyczną jelita grubego poprzez poprawę kurczliwości mięśniówki okrężnej, jak i regulujący wpływ na neuro-

przeżywalność jelitową, szczególnie w przypadku spowolnionej perystaltyki. Po bezpośrednim podaniu maślanu pacjenci zgłaszali zmniejszenie odczuwania bólu trzewnego, co prawdopodobnie związane jest z korzystnym wpływem na neurony jelitowe [5].

Dodatkową skuteczność maślanu w ograniczaniu jelitowego wydzielania wody, sodu, chloru i potasu potwierdzają obserwacje kliniczne pacjentów chorych na cholerę po podaniu włókna pokarmowego oraz skrobi kukurydzianej bogatej w amyloid, które zwiększają produkcję SCFA w jelicie. SCFA z kolei zapobiegają ciężkim stanom odwodnienia [7], co tłumaczy ich zastosowanie w przypadku biegunek. Najsilniejsze działanie dotyczy maślanu, który dodatkowo przez łagodzenie odczynu zapalnego zmniejsza intensywność oraz czas trwania biegunki [3].

Działanie przeciwnowotworowe: SCFA odgrywają również rolę w procesach indukcji proliferacji oraz apoptozy – programowanej śmierci komórki. Ich duże stężenie, szczególnie kwasu masłowego w jelicie grubym, może powstrzymać zarówno wczesne, jak i późne etapy onkogenezy poprzez kontrolę transkrypcji, a także ekspresję i aktywację kluczowych białek w kaskadzie apoptotycznej. Działanie to odnosi się głównie do hamowania wzrostu komórek nowotworowych. Przeciwnowotworowa aktywność maślanu polega na hamowaniu cyklu komórkowego, stymulacji różnicowania komórek nowotworowych oraz indukcji apoptozy przekształconych kolonocytów. Jest to tzw. „paradoks maślanu”, który z jednej strony prowadzi do stymulacji proliferacji prawidłowych komórek nabłonka błony śluzowej jelita, a z drugiej do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych. Co ważne, działania takiego nie obserwuje się w przypadku pozostałych SCFA. Natomiast podobną reakcją na obecność maślanu wykazują komórki prawidłowe i zmienione nowotworowo, nie wywodzące się z nabłonka okrężnicy (jak komórki raka piersi, nerki, trzustki, a także komórki guzów litych i białaczkowych) [1, 3].

Wybrane jednostki chorobowe, w leczeniu których uzasadnione jest zwiększenie podaży krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Nieswoiste choroby zapalne jelit: Jest to wspólne określenie dla grupy schorzeń związanych z powstaniem i rozwojem zapalnych zmian patologicznych w obrębie jelita cienkiego i grubego. Podstawowe jednostki chorobowe tej grupy to wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C). Schorzenia te stanowią coraz istotniejszy problem zdrowotny w krajach wysoko uprzemysłowionych, głównie ze względu na stały wzrost liczby zachorowań i występowanie najczęściej u osób młodych, aktywnych zawodowo. Podłoże tych chorób stanowią mutacje genetyczne udokumentowane obecnie w wielu chromosomach, natomiast do wywołania pierwszych objawów predysponują tzw. czynniki spustowe, wśród których wymienia się m.in.: czynniki dietetyczne (zmniejszenie ilości błonnika, toksyczne działanie substancji chemicznych, jak

utrwalacze czy barwniki), czynniki środowiskowe (wzrost zanieczyszczenia środowiska, papierosy), działanie wolnych rodników, zakażenia bakteryjne (m.in. *Mycobacterium paratuberculosis spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*) i wirusowe (m.in. wirus odry, *Cytomegalovirus*). SCFA w leczeniu i zaleceniach dietetycznych u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit podawane są najczęściej doustnie, wywierając korzystny efekt przeciwzapalny, jak i przyspieszając poprzez działanie troficzne procesy naprawy i regeneracji. Efekt przeciwzapalny polega przede wszystkim na hamowaniu aktywności mediatorów zapalnych w nabłonku jelitowym, głównie inhibicji aktywacji NFκB makrofagów, które są głównym źródłem cytokin w przebiegu procesu zapalnego nieswoistych chorób zapalnych jelit. Bezpośrednim efektem jest zmniejszenie liczby makrofagów i neutrofilii w kryptach oraz na powierzchni nabłonka jelitowego, co pozwala na zahamowanie dalszego rozwoju choroby. Skuteczność podawania nasion babki szerokolistej (*Plantago ovata*), z których podczas fermentacji jelitowej wytwarzany jest maślan, była podobna do skuteczności mesalazyny w podtrzymaniu remisji WZJG [9]. Suplementacja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych pod postacią wlewek doodbytniczych pozwala na wzmocnienie właściwości obronnych błony śluzowej, poprawę mikrokrążenia, a tym samym przyspiesza gojenie się owrzodzeń poprawia metabolizm kolonocytów, co prowadzi do przyspieszenia ich wzrostu i dojrzewania [10].

Zapalenie zbiornika jelitowego (pouchitis): Ze względu na stały wzrost częstości występowania WZJG a także lepszą diagnostykę w rodzinach z polipowatością przewodu pokarmowego, mamy do czynienia ze zwiększeniem ilości pacjentów po proktokolektomii (usunięciu całego jelita grubego) z wytworzeniem zbiornika jelitowego (z końcowego odcinka jelita krętego). Zapaleniu zbiornika towarzyszą bóle brzucha, wyniszczenie, luźne stolce z domieszką śluzu i krwi, niemożność wstrzymania stolca oraz podwyższona ciepłota ciała. Najtrudniejszym problemem jest jednak biegunka, która może szybko doprowadzić do ciężkiego odwodnienia. Etiologia tego zapalenia jest cały czas nieznana, a częstość waha się od 7–45%. SCFA pełnią istotną rolę w leczeniu jako element wspomagający podstawową terapię. Wydaje się jednak, iż ich główna rola polega na profilaktyce zapalenia poprzez stały efekt troficzny, korzystny wpływ na florę bakteryjną oraz wpływ na integralność bariery jelitowej.

Uchyłkowatość jelita grubego: Uchyłkowatość jelita grubego to schorzenie, którego częstość zależy od czynników geograficzno-ekonomicznych (znacznie częstsze występowanie w krajach tzw. „bogatej Północy” niż „ubogiego Południa”), dietetycznych (dieta wysoko przetworzona, skąpobłonnikowa), środowiskowych (zaparcia, siedzący tryb życia). Częstość występowania uchyłkowatości jelita grubego wzrasta wraz z wiekiem i u osób powyżej 85. roku życia sięga 50% przypadków (badania *post mortem*), choć objawy kliniczne występują zdecydowanie rzadziej. Leczeniem z wyboru w postaciach niepowikłanych perforacją, niedrożnością lub za-

paleniem otrzewnej jest leczenie zachowawcze. Ze względu na mechanizm przeciwzapalny oraz stymulujący regenerację, SCFA mogą być skuteczne w zapobieganiu zapaleniom.

Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego: Stanowią one bardzo dużą grupę schorzeń, dotyczyć mogą bowiem nawet ok. 15% populacji. Zdecydowana większość z nich dotyczy zespołów jelita drażliwego i przewlekłych zaparć. W ich etiopatogenezie wyróżnia się przede wszystkim czynniki środowiskowo-dietetyczne, tryb życia i obciążenie stresem. Występują przede wszystkim w krajach wysoko rozwiniętych, nie spotyka się ich natomiast w ubogich rejonach, np. Afryki czy Azji.

Wykazano, iż SCFA, przede wszystkim kwas masłowy, zwiększają efektywność perystaltyczną jelita grubego poprzez poprawę kurczliwości mięśniówki okrężnej i regulujący wpływ na neuroprzekaźnictwo jelitowe, szczególnie w przypadku spowolnionej perystaltyki. Po bezpośrednim podaniu maślanu pacjenci zgłaszali zmniejszenie odczuwania bólu trzewnego, co prawdopodobnie związane jest z korzystnym wpływem na neurony jelitowe [5].

Nowotwory dolnego odcinka przewodu pokarmowego: Rak jelita grubego (RJG) stanowi 9% wszystkich nowotworów. Obecnie w Europie szacuje się występowanie raka okrężnicy na 250 tys. nowych przypadków rocznie [11], natomiast raka odbytnicy stwierdza się w ok. 15–25 przypadków na 100 tys./rok [12]. Z danych statystycznych z 2010 roku wynika, że na świecie RJG zajmuje trzecie miejsce wśród zachorowań na nowotwory po raku prostaty i oskrzeli u mężczyzn oraz raku sutka i oskrzeli u kobiet, a także trzecie miejsce wśród przyczyn zgonów – po raku oskrzeli i prostaty u mężczyzn oraz oskrzeli i sutka u kobiet. Częstość zachorowań wzrasta wraz z industrializacją i urbanizacją [11]. Mimo postępu wiedzy na temat biologii raka jelita grubego i ciągłego doskonalenia metod operacyjnych, odsetek przeżyć pięcioletnich u chorych operowanych z powodu RJG jest wciąż daleki od oczekiwań. Rokowanie jest szczególnie złe u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową.

Istnieje szereg ciekawych badań *in vitro*, wykazujących zdolność SCFA do powstrzymywania wczesnych i późnych etapów onkogenezy poprzez kontrolę transkrypcji, ekspresji i aktywacji kluczowych białek w kaskadzie apoptotycznej [13]. Istotny jest również efekt apoptotyczny SCFA, przede wszystkim maślanu. Badania eksperymentalne na hodowlach tkankowych wykazały, że usunięcie maślanów już po 45 minutach powoduje apoptozę kolonocytów [14]. Wykazano również, że obecność maślanów działa indukująco na apoptozę linii nowotworowych komórek nabłonka jelita grubego, potencjalnie zapobiegając rozwojowi raka [15].

Wyniki badań *in vitro* mogą skłaniać do zaleceń dotyczących zwiększenia podaży SCFA w diecie jako czynnika o działaniu potencjalnie zmniejszającym ryzyko nowotworzenia. Należy jednak zdecydowanie podkreślić, iż SCFA nie stanowią żadnej formy leczenia chorób nowotworowych w świetle medycyny opartej na faktach (EBM).

Ostre infekcje wirusowe i bakteryjne przewodu pokarmowego: Są to niezwykle częste schorzenia określane przez pacjentów i lekarzy jako „grypa jelitowa” czy biegunka wirusowa lub bakteryjna. Podstawowym objawem jest trwająca od jednego do kilku dni biegunka, w zdecydowanej większości nie wymagająca leczenia szpitalnego czy dożylnego, a jedynie dbania o odpowiednie nawodnienie i stosowania leków objawowych. Grupy szczególnie narażone na te infekcje to dzieci, osoby starsze, osoby z osłabieniem odporności, w trakcie immunosupresji, chorujące na inne schorzenia. Choroba ta uwarunkowana jest nawykami środowiskowo-higienicznymi i generalnie należy do tzw. grupy „chorób brudnych rąk”. Specyficzną formą tej grupy schorzeń są dysbiozy po antybiotykoterapii, w trakcie której i bezpośrednio po której nie zastosowano probiotyków.

SCFA działają regulująco na procesy wchłaniania zwrotnego wody i sodu w jelicie, normalizację flory bakteryjnej, a także mają korzystny wpływ na motorykę jelit i regulację rytmu oddawania stolca. Ich przeciwzapalne i troficzne działanie powoduje, iż są one istotnym elementem terapii biegunek, niezależnie od ich etiologii [3, 7].

Biegunka podróżnych: Definicja tego ostrego schorzenia jest dość szeroka i dotyczy wszelkich epizodów biegunek związanych z przemieszczaniem się ludzi poza swoją strefę zamieszkania. Spowodowana jest infekcją wirusową lub bakteryjną przewodu pokarmowego. Czynnikiem sprawczym są zazwyczaj drobnoustroje o niskiej patogenności dla mieszkańców danego rejonu. Proponowane leki mają charakter jedynie objawowy i często przy ich stosowaniu objawy zmniejszają się jedynie chwilowo, powracając z większą intensywnością. Wydaje się, iż sugerowane działanie osłonowe i lecznicze SCFA, przede wszystkim kwasu masłowego, polega na zmniejszeniu adhezji patogenów do ściany jelita, aktywacji układu odpornościowego, w tym makrofagów i komórek tucznych, działania przeciwzapalnego i przeciwutleniającego. Istotna jest również zdolność SCFA do zapobiegania ciężkim stanom odwodnienia [7] oraz stymulacja wzrostu flory saprofitycznej, działającej hamująco na rozwój innych patogenów, jak *Escherichia coli*, *Campylobacter* czy *Salmonella*, konkurujących o miejsce kolonizacji [1].

Inne schorzenia: Inne choroby mogące być potencjalnie wskazaniami do stosowania SCFA to schorzenia występujące rzadziej, choć ich nasilenie kliniczne czy wpływ na funkcjonowanie pacjentów może być bardzo duży. Często są to stany kliniczne, w których brak skutecznego modelu leczenia farmakologicznego lub też leczenie takie jest bardzo kosztowne bądź trudne dla chorego. Wymienić wśród nich można:

- zespoły poresekcyjne. Występują po odcinkowych resekcjach przewodu pokarmowego w zakresie uniemożliwiającym adaptację pozostałego odcinka jelita zapewniającą normalne funkcjonowanie i pełne zbilansowanie metaboliczne. Ich główną przyczyną są rozległe resekcje jelita cien-

kiego w przebiegu zmian zatorowo-niedokrwiennych, krwotocznych (angiodysplazje), wieloogniskowej lub nawrotowej ChL-C, rozległych zrostów i niedrożności mechanicznej po uprzednich zabiegach chirurgicznych, zmian urazowych oraz nowotworów.

- tzw. *diversion colitis*, tj. to zapalenie dystalnego, wyłączonego (stomia jednolufowa, końcowa, tzw. zabieg sposobem Hartmanna) lub wyłączonego z pasażu (stomia dwulufowa) odcinka przewodu pokarmowego, najczęściej jelita grubego. Wskutek zastoju treści jelitowej (bakterie, złuszczone nabłonki, wydzielina śluzowa), trudności w pasażu, nieprawidłowego odżywiania komórek nabłonka błony śluzowej (częściowo wykorzystujących bezpośrednio wchłaniane związki) dochodzi do zaburzeń w obrębie błony śluzowej, zmniejszenia szczelności bariery „krew-jelito” oraz zaburzenia naturalnego cyklu regeneracji nabłonka jelitowego.
- stany po radioterapii (*radiation colitis*). Coraz powszechniejsze wprowadzanie radioterapii w leczeniu nowotworów odbytnicy i odbytu, poprawa wyników leczenia i zwiększenie odsetka pacjentów we wszystkich grupach szacowanych czasów przeżycia powoduje, iż odczyn zapalny dolnego odcinka przewodu pokarmowego, najczęściej odbytnicy, staje się coraz częstszym problemem. Nasilenie zmian w przebiegu odczynu popromiennego jest bardzo zmienne. Niewielkie objawy kliniczne dotyczące głównie dolegliwości bólowych o małym i średnim nasileniu, okresowych biegunek czy krwawień, występują u około 15-30% chorych poddanych radioterapii. Odczyny o większym nasileniu, będące czasem przyczyną wyłonienia stomii czy nawet brzuszno-kroczonej resekcji odbytnicy, dotyczą tylko niewielkiego odsetka chorych (2–3%). Biorąc jednak pod uwagę rosnącą liczbę zachorowań oraz wskazań do radioterapii przed- lub pooperacyjnej w nowotworach odbytnicy, a także coraz większą świadomość lekarzy i dostępność radioterapii, należy liczyć się ze wzrostem liczby tych odczynów. SCFA stosowane miejscowo wydają się odgrywać potencjalnie korzystną rolę w leczeniu tego rodzaju odczynów zapalnych. Wyniki części badań wydają się potwierdzać ich skuteczność, szczególnie w krótkim okresie stosowania [16].

Piśmiennictwo

1. Kotunia A., Pietrzak P., Guilloteau P. i wsp.: Kwas masłowy w przewodzie pokarmowym. *Przegl. Gastr.*, 2010, 5(3), 117–122.
2. Roediger W.E.: Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*, 1980, 21, 793–798.
3. Hijova E., Chmelarova A.: Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy*, 2007, 108(8), 354–358.
4. Topping D., Clifton P.: Short-chain fatty acids and human colonic function: Roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol. Rev.*, 2001, 81(3), 1031–1064.
5. Banasiewicz T., Kaczmarek E., Maik J. i wsp.: Jakość życia i objawy kliniczne u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego, leczonych uzupełniająco chronionym maślanem sodu. *Gastr. Prakt.*, 2011, 3(5), 45–53.
6. Bird A.R., Conlon M.A., Christophersen C.T. i wsp.: Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics. *Benef. Microb.*, 2010, 1(4), 423–431.
7. Knudsen K.E., Serena A., Conibe N. i wsp.: New insight into butyrate metabolism. *Pro. Nutr. Soc.*, 2003, 62, 81–86.
8. Hallert C., Björck I., Nyman M. i wsp.: Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: Controlled pilot study. *Inflamm. Bow. Dis.*, 2003, 9(2), 116–121.
9. Krzesiek E.: Postępy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. *Now. Ped.*, 2002, 3, 179–184.
10. Kamińska B., Landowski P.: Rola wybranych czynników środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit. *For. Med. Rodz.*, 2009, 3(1), 42–48.
11. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D.: Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis – adjuvant treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, 21(5), 70–77.
12. Glimelius B., Oliveira J.: Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2009, 20(4), 54–56.
13. Whitehead R.H., Young G.P., Bhathal P.S.: Effects of short chain fatty acids on new human colon carcinoma cell line (LIM 1215). *Gut*, 1986, 27, 1436–1457.
14. Hass R., Busche R., Luciano L. i wsp.: Lack of butyrate is associated with induction of bax and subsequent apoptosis in the proximal colon of guinea pig. *Gastroenterol.*, 1997, 112, 875–881.
15. Hague A., Manning A.M., Hanlon A.K. i wsp.: Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumor cell lines in a p53 – independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in prevention of large bowel cancer. *Int. J. Cancer*, 1993, 55, 498–505.
16. Petryszyn P., Paradowski L.: Niechirurgiczne leczenie przewlekłego popromiennego zapalenia odbytnicy. *Gastroenterol. Pol.*, 2006, 13(3), 211–214.

Adres do korespondencji:

Tomasz Banasiewicz
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Onkologii Gastroenterologicznej i Chirurgii Plastycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
Tel.: 618691275
e-mail: tbanasiewicz@op.pl