

Tributyrin als Butyratgenerator

Die Bedeutung kurzkettiger Fettsäuren für die Darmgesundheit

Ein gesundes Darmmikrobiom produziert ein breites Spektrum an Metaboliten, die die Gesundheit des Wirts – im Darm wie auch außerhalb des Darms – beeinflussen. Wichtige Metaboliten sind kurzkettige Fettsäuren (SCFAs), sekundäre Gallensäuren, Vitamine und von Tryptophan abgeleitete Metaboliten (siehe Abbildung 1).

Kurzkettige Fettsäuren wie Acetat, Butyrat und Propionat werden aus unverdaulichen Kohlenhydraten (Ballaststoffen) fermentiert. Idealerweise sorgt das Darmmikrobiom mithilfe abwechslungsreicher und überwiegend pflanzlicher Ernährung selbst für eine ausreichende Produktion kurzkettiger Fettsäuren. Die typische westliche Ernährung kennzeichnet sich jedoch durch eine Abnahme des Reichtums und der Vielfalt an Pflanzenfasern und Darmbakterien wie den butyratbildenden Bakterien. [1–3]

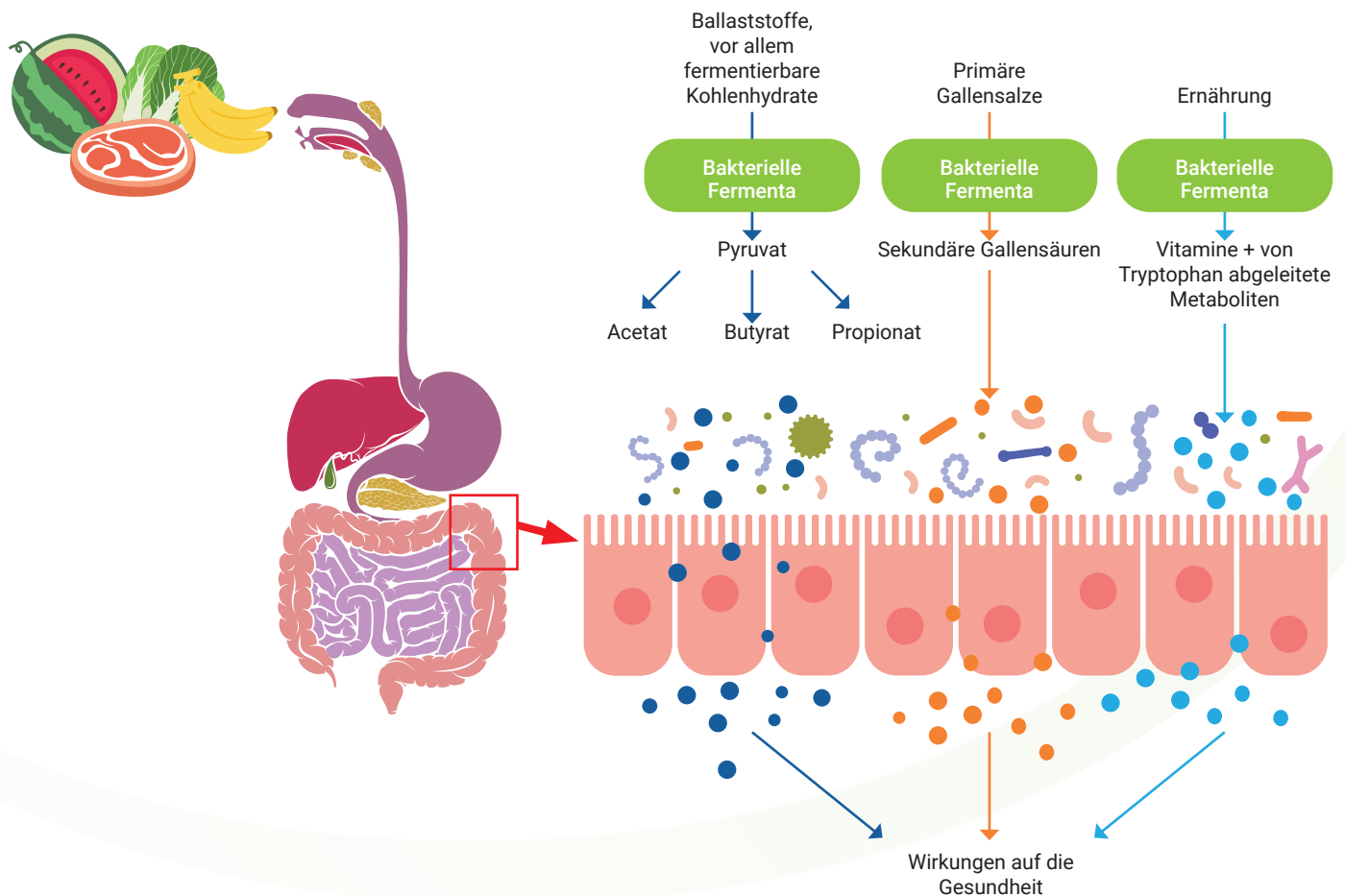


Abbildung 1: Synthese bakterieller Metaboliten im Darm. Kommensale Bakterien im Darm verwerten unverdauliche, fermentierbare Kohlenhydrate und Proteine aus der Nahrung und produzieren SCFAs, Vitamine und von Tryptophan abgeleitete Metaboliten. Zudem wandeln Darmbakterien nicht absorbierte primäre Gallensalze in sekundäre Gallensäuren um. Diese mikrobiellen Metaboliten modulieren die physiologischen Funktionen des Wirts und bieten diverse Vorteile für die Gesundheit.

Butyrat: unverzichtbar für eine gesunde Barrierefunktion

Die kurzkettigen Fettsäuren kann man sich als omnipräsente Barrierschützer in verschiedenen Geweben wie dem Darmepithel und dem Endothel des Gehirns vorstellen.

Darmbarriere

Von den diversen kurzkettigen Fettsäuren ist Butyrat bzw. Buttersäure die wichtigste **Energiequellen für die Kolonozyten**. Es deckt bis zu 70% ihres Energiebedarfs. [4] Butyrat spielt daher eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung einer gesunden Darm(barriere)funktion und eines starken Abwehrmechanismus im Darmbereich. Die Barrierefunktion der Darmepithelzellen ist nämlich eine wichtige Verteidigungslinie und sorgt für die richtige Permeabilität der Epithelschicht.

Die Produktion von Butyrat findet vor allem im **Dickdarm** durch butyratproduzierende Bakterien wie *Faecalibacterium prausnitzii* und *Akkermansia muciniphila* statt. Außer seiner Rolle als Energielieferant ist von Butyrat bekannt, dass es: [4–6]

- Die Expression der Tight-Junction-Proteine moduliert.
- Die Dicke der Mukusschicht, die das Epithel schützt, durch Erhöhung der Produktion von Muzin moduliert.
- Die Zelldifferenzierung fördert.
- Entzündungsfördernde Zytokine durch Inhibition der NF-κB-Aktivierung hemmt.
- Die Sekretion antimikrobieller Peptide, die grampositive wie auch gramnegative Bakterien bekämpfen, fördert.
- Den pH-Wert des Dickdarms senkt und so das Wachstum potenziell krankheitserregender Bakterien, die empfindlich auf einen niedrigen pH-Wert reagieren, verhindern kann.

Einer der Mechanismen, im Zuge dessen Butyrat die Barrierefunktion stärkt, verläuft über die Aktivierung einer durch Adenosinmonophosphat aktivierter Proteinkinase (AMPK). Diese AMPK-Aktivierung verbessert die Funktion der epithelialen Tight Junctions. [7, 8] Über einen anderen Mechanismus wirkt Butyrat auf die freien Fettsäure-Rezeptoren (FFARs) ein. Diese Rezeptoren kommen in verschiedenen Zelltypen wie den Darmepithelzellen zur Expression. Wenn Butyrat sich an diese Rezeptoren bindet, aktiviert es verschiedene Signalwege in den Zellen. [9]

Blut-Hirn-Schranke

Die kurzkettigen Fettsäuren spielen aber auch für die strukturelle und funktionelle Integrität der Blut-Hirn-Schranke eine wichtige Rolle. Dieser Effekt wird einerseits durch die direkte Wirkung auf die Tight-Junction-Proteine zwischen den Endothelzellen im Gehirn vermittelt. Andererseits kommt dieser Effekt aber auch indirekt durch Aktivierung von Antioxidantien-Signalwegen, die Unterdrückung systemischer Entzündungen und die Regulierung der Mikrogliazellen zustande. [10] Mikroglia sind unverzichtbar für die Entwicklung und Homöostase des zentralen Nervensystems. Sie werden im Gehirn durch Entzündungsreize aktiviert. Diese Aktivierung kann eine Entzündung von Nervengewebe auslösen, um die Homöostase zu fördern. Wird dieser Prozess aber nicht unter Kontrolle gehalten, kommt es zu einer chronischen Entzündung des Nervengewebes. Die Regulierung der Mikrogliazellen ist daher von größter Bedeutung. [11]

Die Rolle von Butyrat reicht aber über den Schutz der Körperbarrieren hinaus. Auch der gesamte Stoffwechsel, die Lebertätigkeit und die kognitive Funktion werden durch Butyrat unterstützt (siehe Abbildung 2).

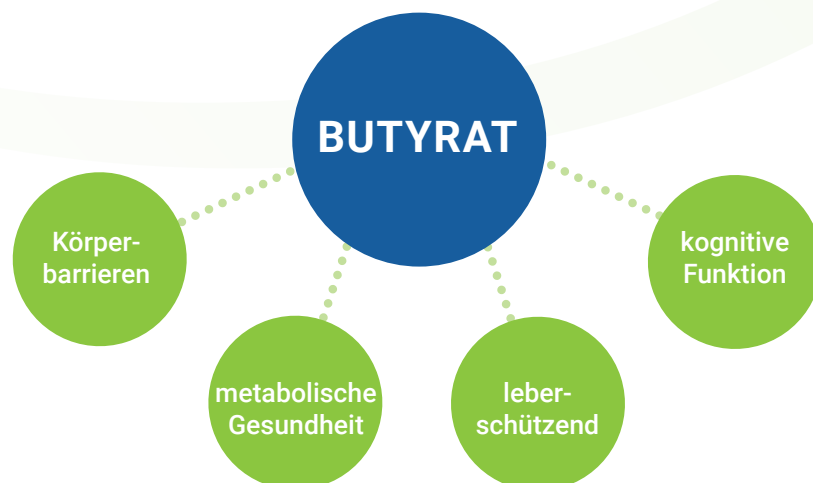


Abbildung 2: Die Rolle von Butyrat im menschlichen Körper.

Metabolische Gesundheit

Das metabolische Syndrom, Hypertonie, Diabetes Typ 2 und Adipositas werden alle mit einer Abnahme der butyratproduzierenden Bakterien und mit geringeren Mengen an Butyrat im Darm in Verbindung gebracht. [1–3, 12, 13] In einer Proof-of-Concept-Studie mit Teilnehmern mit Insulinresistenz und Übergewicht/Adipositas verringerte die Nahrungsergänzung mit dem butyratproduzierenden Bakterium *Akkermansia muciniphila* Körpergewicht, Entzündungen und Fettmasse. Auf der anderen Seite verbesserten sich Hyperinsulinämie und Insulinresistenz. Alle diese Effekte hängen mit der Zunahme der Butyratsynthese zusammen. [14] Daneben geht aus einer Vierfach-Blind-Studie zu Adipositas bei Kindern die spezielle Rolle von Butyrat als Regulator der Energieaufnahme und des gesamten Stoffwechsels hervor. [15] Mehrere Mechanismen liegen diesen klinischen Vorteilen zugrunde: eine verbesserte Insulinsensitivität, die Stimulierung der Mitochondrienaktivität und der Fettoxidation, eine geringere Energieaufnahme und die Stimulierung der Leptin-Expression. [16–18]

Leberschützend

Butyrat schützt die Leber vor einer Schädigung durch Lipopolysaccharide (LPS), dem Hauptbestandteil der äußeren Zellwand gramnegativer Bakterien. Dieser Effekt wird durch Unterdrückung verschiedener Entzündungsmediatoren wie etwa NF- κ B vermittelt. [19, 20] Zudem lindert Butyrat Leberschäden, die durch Alkoholtoxizität verursacht werden. [21]

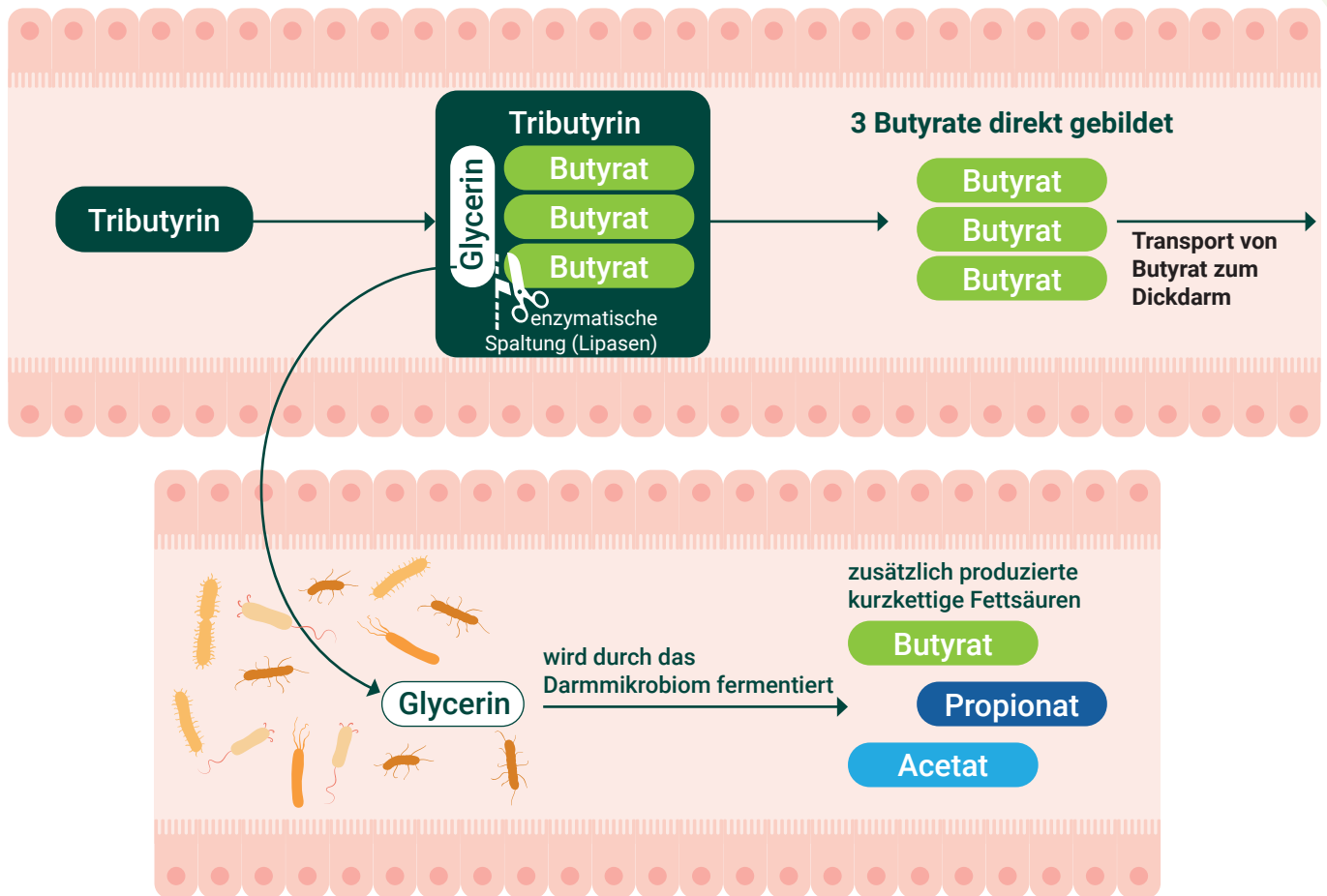
Kognitive Unterstützung

Butyrat moduliert AMPK, ein wichtiges Enzym für den Zellstoffwechsel, was sich günstig auf die kognitive Funktion wie etwa die des Gedächtnisses auswirkt. So verringert Butyrat etwa kognitive Störungen bei vaskulärer Demenz. Dies entspricht den günstigen Effekten kurzkettiger Fettsäuren auf die Darm-Hirn-Achse. Darin liegt auch die Schutzwirkung von Butyrat vor neurodegenerativen Erkrankungen. [22, 23]

Tierversuche zeigen zudem eine Verringerung depressiver Symptome. Bei Patienten mit Depression ist eine Tendenz zu höheren Mengen von Entzündungsmarkern und geringeren SCFA-Konzentrationen zu beobachten als bei nicht depressive Menschen. [24]

Butyrat oder Tributyrin?

Tributyrin ist ein Butyrat-‘Generator’. Es enthält drei Butyratgruppen, die mit Glycerin verestert sind (siehe Abbildung 3). Tributyrin findet sich in Honig und Milchprodukten wie Butter und besitzt diverse Vorteile im Vergleich zur einfachen Butyrat-Nahrungsergänzung. Nach der Einnahme wird Tributyrin ganz einfach durch Pancreaslipasen verstoffwechselt. Direkt danach sind große Mengen an Butyrat im Dickdarm verfügbar. Verglichen mit Butyrat hat Tributyrin **eine höhere Bioverfügbarkeit**, wird **besser vertragen** und sorgt für deutlich höhere Plasmaspiegel mit einer rund dreimal **längeren Serumhalbwertszeit** (in Tierversuchen nachgewiesen). [25] Außerdem ist – anders als bei Tributyrin – nicht klar, ob oral eingenommenes Butyrat die Kolonzellen tatsächlich erreicht, da der Großteil des Butyrats durch Enterozyten im Blinddarm aufgenommen wird. [26]



Synergetische Nährstoffe

Pantothensäure

Pantothensäure ist für die Synthese von Acetyl-CoA erforderlich. [14] Acetyl-CoA ist ein Coenzym und ein Schlüssel-molekül des Citratzyklus – eines Prozesses, der in den Mitochondrien stattfindet, und bei dem Energie (ATP) freigesetzt wird. Eine Hemmung des Acetyl-CoA-Weges wird mit einer geringeren Butyratsynthese in Verbindung gebracht. [15]

Vitamin A

Vitamin A, ein wichtiges Antioxidans, sorgt mit für die Regulierung der Expression der Tight-Junction-Proteine und damit der intestinalen Barrierefunktion. [27]

Calcium und Magnesium

Buttersäure ist in ihrer freien Form relativ sauer. Um sie zu puffern, wird sie häufig mit Calcium und Magnesium kombiniert. Diese Kombination sorgt zudem für eine höhere Stabilität und eine bessere Bioverfügbarkeit.

Schlussfolgerung

Butyrat, eine kurzkettige Fettsäure, die von den Darmbakterien durch Fermentation von Ballaststoffen produziert wird, hat bedeutenden Einfluss auf die Gesundheit und das Wohlbefinden des menschlichen Körpers. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung einer gesunden Barrierefunktion sowie der Unterstützung der Lebertätigkeit und wirkt sich günstig auf die metabolische Gesundheit und die Gehirntätigkeit aus.

Tributyrin steht für einen vielversprechenden Ansatz zur Erhöhung der Verfügbarkeit von Butyrat im Körper, und zwar mit signifikanten Vorteilen gegenüber einer einfachen Butyrat-Nahrungsergänzung

Wissenschaftliche Fragen?

Möchten Sie gerne weitere wissenschaftliche Informationen oder Empfehlungen? Sie können uns erreichen über:

- E-Mail: science@energeticanatura.com

Energetica Natura Academy

Interessiert an qualitativer Weiterbildung durch inspirierende Experten?

Dann sind die wissenschaftlich fundierten, praxisorientierten Kurse der Energetica Natura Academy genau das Richtige für Sie.

Die Energetica Natura Academy bietet:

- Schulungen auf hohem Niveau für Fachpublikum
- International renommierte, inspirierende Redner
- Eine wachsende Community von Gesundheitsexperten
- Eine durchschnittliche Zufriedenheitsbewertung von 4,25 / 5 für unsere Kurse, vergeben durch unsere Teilnehmer/Innen

Mehr wissen? **Eine Übersicht über alle Schulungen, Termine und die Möglichkeit, sich sofort anzumelden, finden Sie [hier](#).**

Energetica Natura Germany GmbH
Siemensstraße 31
47533 Kleve
Tel.nr: 02821 790 7300
kontakt@energeticanatura.com

Referenzen

1. Gradisteanu Pircalabioru G, Liaw J, Gundogdu O, et al. Effects of the Lipid Profile, Type 2 Diabetes and Medication on the Metabolic Syndrome-Associated Gut Microbiome. *Int J Mol Sci.* 2022. DOI: 10.3390/ijms23147509.
2. James MM, Pal N, Sharma P, et al. Role of butyrogenic Firmicutes in type-2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* 2022. DOI: 10.1007/s40200-022-01081-5.
3. Arora T, Tremaroli V. Therapeutic Potential of Butyrate for Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.76183
4. Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Dietary fibre and the gut microbiota. 2008. DOI: 10.1111/j.1467-3010.2008.00706.x
5. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc.* 2021. DOI: 10.1017/S0029665120006916.
6. Liu H, Wang J, He T, et al. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr.* 2018. DOI: 10.1093/advances/nmx009
7. Peng L, Li ZR, Green RS, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009. DOI: 10.3945/jn.109.104638.
8. Miao W, Wu X, Wang K, et al. Sodium Butyrate Promotes Reassembly of Tight Junctions in Caco-2 Monolayers Involving Inhibition of MLCK/MLC2 Pathway and Phosphorylation of PKCβ2. *Int J Mol Sci.* 2016. DOI: 10.3390/ijms17101696.
9. Astbury SM, Corfe BM. Uptake and metabolism of the short-chain fatty acid butyrate, a critical review of the literature. *Curr Drug Metab.* 2012. DOI: 10.2174/138920012800840428.
10. Fock E, Parnova R. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Protection by Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids. *Cells.* 2023. DOI: 10.3390/cells12040657.
11. Caetano-Silva ME, Rund L, Hutchinson NT, et al. Inhibition of inflammatory microglia by dietary fiber and short-chain fatty acids. *Sci Rep.* 2023. DOI: 10.1038/s41598-022-27086-x.
12. Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes Rev.* 2013. DOI: 10.1111/obr.12068.
13. Kaźmierczak-Siedlecka K, Marano L, Merola E, et al. Sodium butyrate in both prevention and supportive treatment of colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1023806.
14. Depommier C, Everard A, Duart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0495-2.
15. Coppola S, Nocerino R, Paparo L, et al. Therapeutic Effects of Butyrate on Pediatric Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44912.
16. Hong J, Jia Y, Pan S, et al. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget.* 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.11267.
17. Li Z, Yi CX, Katiraei S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314050.
18. Soliman MM, Ahmed MM, Salah-Eldin AE, et al. Butyrate regulates leptin expression through different signaling pathways in adipocytes. *J Vet Sci.* 2011. DOI: 10.4142/jvs.2011.12.4.319.
19. Miyoshi M, Usami M, Kajita A, et al. Effect of Oral Tributyrin Treatment on Lipid Mediator Profiles in Endotoxin-Induced Hepatic Injury. *Kobe J Med Sci.* 2020. PMID: 33994516.
20. Miyoshi M, Sakaki H, Usami M, et al. Oral administration of tributyrin increases concentration of butyrate in the portal vein and prevents lipopolysaccharide-induced liver injury in rats. *Clin Nutr.* 2011. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.09.012.
21. Donde H, Ghare S, Joshi-Barve S, et al. Tributyrin Inhibits Ethanol-Induced Epigenetic Repression of CPT-1A and Attenuates Hepatic Steatosis and Injury. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2020. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.10.005.
22. Belén Sanz-Martos A, Fernández-Felipe J, Merino B, Cano V, et al. Butyric Acid Precursor Tributyrin Modulates Hippocampal Synaptic Plasticity and Prevents Spatial Memory Deficits: Role of PPARγ and AMPK. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022. DOI: 10.1093/ijnp/pyac015.
23. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol.* DOI: 10.1113/JP276431.
24. Resende WR, Valvassori SS, Réus GZ, et al. Effects of sodium butyrate in animal models of mania and depression: implications as a new mood stabilizer. *Behav Pharmacol.* 2013. DOI: 10.1097/FBP.0b013e32836546fc.
25. James MM, Pal N, Sharma P, et al. Role of butyrogenic Firmicutes in type-2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* 2022. DOI: 10.1007/s40200-022-01081-5.
26. van Deuren T, Blaak EE, Canfora EE. Butyrate to combat obesity and obesity-associated metabolic disorders: Current status and future implications for therapeutic use. *Obes Rev.* 2022. DOI: 10.1111/obr.13498.
27. Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2019. DOI: 10.1080/10409238.2019.1611734.

ENERGETICA
Natura®