



**LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

**DANIEL BORGES PEREIRA
SANARA CRISTINA F. NUNES OLIVEIRA**

**O PAPEL DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA
NA HOMEOSTASE DA GLICOSE**

Natal

2025

DANIEL BORGES PEREIRA
SANARA CRISTINA F. NUNES OLIVEIRA

**O PAPEL DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA
NA HOMEOSTASE DA GLICOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para obtenção do grau de Nutricionista.

Orientadora: Profa. Ms. Kelly Souza do Nascimento
Aires

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Coelho Serquiz

Natal
2025

RESUMO

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica complexa caracterizada por hiperglicemia, resistência à insulina e disfunção das células beta pancreáticas. Evidências emergentes destacam o papel da microbiota intestinal e dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como butirato, propionato e acetato, na regulação da homeostase glicêmica e no controle do DM2. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, o impacto dos AGCC na homeostase da glicose. A busca foi realizada nas bases Scielo, PubMed e ScienceDirect, utilizando descritores controlados, e resultou na inclusão de cinco estudos clínicos publicados entre 2017 e 2025. Os resultados indicam que dietas ricas em fibras e intervenções prebióticas promovem a modulação benéfica da microbiota intestinal, elevando a produção de AGCC e contribuindo para a melhora da sensibilidade à insulina, da secreção de GLP-1 e da função das células beta. Além disso, os AGCC demonstraram capacidade de reduzir a inflamação sistêmica, melhorar a integridade da barreira intestinal e influenciar positivamente o eixo intestino-cérebro. A magnitude dos efeitos metabólicos variou conforme o tipo de fibra, duração da intervenção e características individuais dos participantes. Conclui-se que os AGCC apresentam potencial terapêutico relevante como mediadores entre dieta, microbiota e saúde metabólica, embora sejam necessárias mais pesquisas para individualizar estratégias dietéticas eficazes no manejo do DM2.

Palavras-chaves: Ácidos Graxos de Cadeia Curta; Microbiota Intestinal; Diabetes Tipo 2; Homeostase da Glicose; Disbiose.

ABSTRACT

Type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) is a complex metabolic condition characterized by hyperglycemia, insulin resistance, and pancreatic beta-cell dysfunction. Emerging evidence highlights the role of the gut microbiota and short-chain fatty acids (SCFA) such as butyrate, propionate, and acetate in regulating glycemic homeostasis and managing T2DM. This study aimed to analyze, through an integrative literature review, the impact of SCFA on glucose homeostasis. A systematic search was conducted in the Scielo, PubMed, and ScienceDirect databases using controlled descriptors, resulting in the inclusion of five clinical studies published between 2017 and 2025. The findings indicate that high-fiber diets and prebiotic interventions promote beneficial modulation of the gut microbiota, increase SCFA production, and contribute to improved insulin sensitivity, enhanced GLP-1 secretion, and better beta-cell function. Additionally, SCFA demonstrated the ability to reduce systemic inflammation, improve intestinal barrier integrity, and positively influence the gut–brain axis. The magnitude of metabolic effects varied according to fiber type, intervention duration, and individual participant characteristics. In conclusion, SCFA show significant therapeutic potential as mediators between diet, microbiota, and metabolic health; however, further research is needed to personalize effective dietary strategies for T2DM management.

Keywords: Short-Chain Fatty Acids; Gut Microbiota; Type 2 Diabetes; Glucose Homeostasis; Dysbiosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	4
2 METODOLOGIA.....	5
3 RESULTADOS.....	6
4 DISCUSSÃO.....	8
4.1 MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGCC.....	8
4.2 IMPACTO DA DIETA E DA MICROBIOTA INTESTINAL NA REGULAÇÃO GLICÊMICA.....	10
4.3 BARREIRA INTESTINAL E REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA.....	12
4.4 DIFERENÇAS NAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA E PRODUÇÃO DE AGCC.....	12
4.5 IMPACTOS SISTÊMICOS DOS AGCC ALÉM DO METABOLISMO GLICÊMICO.....	13
5 CONCLUSÃO.....	14
REFERÊNCIAS.....	16

1 INTRODUÇÃO

A crescente prevalência do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em todo o mundo representa um desafio significativo para a saúde pública, com impactos substanciais na morbidade e mortalidade (Atlas IDF, 2019). A abordagem terapêutica do DM2 envolve uma combinação de modificações no estilo de vida, incluindo dieta e exercício, além do uso de medicamentos hipoglicemiantes (Nathan et al., 2009).

O diabetes *mellitus* tipo 2 é uma condição caracterizada por hiperglicemia, ou seja, níveis elevados de glicose no sangue, resultantes da produção insuficiente de insulina ou da incapacidade do organismo de utilizá-la de forma eficaz (ADA, 2021). Diante da desregulação metabólica evidente no DM2 e os fatores que a influenciam, emerge a busca por compreensão e soluções afim de regular a saúde metabólica.

Nos últimos anos, a microbiota intestinal (MI) surgiu como um fator chave nessa regulação (Valdes et al., 2018). A MI, definida como a comunidade de microrganismos que residem no trato gastrointestinal, incluindo bactérias, *archaea*, fungos e vírus (Guarner et al., 2003), desempenha um papel crucial na digestão de nutrientes, na modulação do sistema imunológico e na produção de metabólitos bioativos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). A composição e a função da MI são influenciadas por diversos fatores, incluindo o uso de antibióticos, a genética do hospedeiro, e especialmente a composição da dieta (Lozupone et al., 2012).

Entre os diversos componentes da dieta, os AGCC, incluindo acetato, propionato e butirato, são ácidos graxos saturados com até seis átomos de carbono, produzidos pela fermentação de fibras dietéticas não digeríveis no cólon (Morrison & Preston, 2016). Esses ácidos graxos exercem uma variedade de efeitos fisiológicos, incluindo a regulação da homeostase da glicose, a modulação da inflamação e a promoção da saúde intestinal (Wong et al., 2006). Por exemplo, o butirato é a principal fonte de energia para os colonócitos, as células epiteliais que revestem o cólon, e desempenha um papel importante na manutenção da integridade da barreira intestinal (Peng et al., 2009).

De acordo com Galicia-Garcia U et al. (2020), a crescente compreensão da microbiota intestinal tem revelado seu papel crucial no desenvolvimento do diabetes, sugerindo que a disbiose pode impulsionar a resistência à insulina (IR) e o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Dietas com baixo teor de fibras reduzem a produção de ácidos

graxos de cadeia curta (AGCC) no intestino, favorecendo a geração de metabólitos nocivos. Essa alteração pode comprometer o equilíbrio da microbiota intestinal e favorecer o desenvolvimento da endotoxemia metabólica (Ojo et al., 2021). Segundo Pussinen et al. (2011), a endotoxemia metabólica marcada pelo aumento de endotoxinas como o lipopolissacarídeo (LPS), oriundo de bactérias Gram-negativas pode desencadear uma inflamação sistêmica desregulada. Esse processo inflamatório tem sido associado ao surgimento da resistência à insulina e ao desenvolvimento do diabetes tipo 2.

Tendo em vista a crescente compreensão do papel da MI e dos AGCC no DM2, torna-se fundamental investigar os mecanismos de síntese e ação dos AGCC no organismo do hospedeiro, visando contribuir no manejo nutricional voltado ao controle do diabetes. Assim, este estudo tem como objetivo analisar o impacto dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) na homeostase da glicose. A revisão abordará os mecanismos de ação dos AGCC no metabolismo glicêmico e sua modulação pela dieta por meio da microbiota intestinal, a fim de aprimorar as estratégias aplicadas ao tratamento do diabetes tipo 2.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na qual foram utilizados artigos científicos das bases de dados *Scielo*, *ScienceDirect* e *Pubmed*. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: ácidos graxos de cadeia curta (*short-chain fatty acids*), diabetes tipo 2 (*type 2 diabetes*), diabetes *mellitus* (*diabetes mellitus*), fibra dietética (*dietary fiber*), homeostase da glicose (*glucose homeostasis*), microbiota intestinal (*intestinal microbiota*), saúde intestinal (*gut health*). Para tornar a busca mais precisa, foi utilizado o operador booleano "AND" na combinação dos descritores, assegurando que os estudos selecionados tratassem, ao mesmo tempo, dos temas de interesse. Foram incluídos estudos originais publicados entre 2017 e 2025, com delineamento clínico, experimental (*in vitro* e/ou *in vivo*), que abordassem a relação entre os ácidos graxos de cadeia curta e a homeostase da glicose. Estudos duplicados, revisões e trabalhos que não abordassem diretamente o tema foram excluídos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os estudos selecionados

foram submetidos à leitura na íntegra. Ao final do processo, cinco artigos foram incluídos para compor esta revisão integrativa.

3 RESULTADOS

Nesta revisão integrativa, foram analisados cinco estudos clínicos que investigaram os efeitos de dietas ricas em fibras e prebióticos sobre o controle glicêmico, a composição da microbiota intestinal e a função das células β pancreáticas. Os estudos incluíram indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e não diabéticos com sobrepeso e obesidade, incluindo doadores de ilhotas pancreáticas para experimentos *in vitro*.

Tabela 1- Estudos analisados e seus respectivos objetivos e resultados.

Autor / Ano	Tipo de estudo/ Amostra	Objetivo do estudo	Resultados
Pingitore et al., 2017	Ensaio clínico e estudo <i>in vitro</i> / Adultos com sobrepeso, obesidade e ilhotas pancreáticas humanas	Avaliar o efeito do propionato na secreção de insulina e função das células beta	O propionato aumentou a secreção de insulina e protegeu as células beta da apoptose. Efeitos mediados por FFAR2. Não depende do GLP-1.
Zhao et al., 2018	Estudo clínico randomizado / Adultos com DM2, dieta rica em fibra por 12 semanas	Avaliar se uma dieta rica em fibras poderia modular a microbiota para favorecer bactérias produtoras de AGCC e melhorar o DM2	Aumento de bactérias benéficas, redução dos níveis de HbA1c e glicemia de jejum, elevação de GLP-1 e correlação positiva com AGCC.
Vitale et al., 2020	Estudo longitudinal / 29 Indivíduos com sobrepeso e obesidade, dieta que imita a mediterrânea por 8 semanas	Avaliar os efeitos da dieta que imita o padrão mediterrâneo na composição da microbiota e nos parâmetros metabólicos	A dieta que mimetiza o padrão mediterrâneo melhorou o metabolismo pós-prandial e a sensibilidade à insulina, associada a maior produção de AGCC e modulação da microbiota intestinal.
Birkeland et al., 2020	Ensaio clínico randomizado cruzado / 25 pacientes com DM2, inulina 16 g/dia	Avaliar o efeito prebiótico da inulina sobre a microbiota e AGCC fecais	Aumento de <i>Bifidobacterium</i> , elevação de acetato e butirato nas fezes, sem impacto significativo na glicemia. Aumento da saciedade relatado.

Chen et al., 2023	Estudo clínico / Pacientes com DM2, dieta rica em fibras por 12 semanas	Avaliar o impacto da dieta rica em fibras na microbiota intestinal, metabolismo sérico e saúde emocional	Melhora da composição da microbiota, otimização do perfil metabólico e redução de sintomas de depressão e ansiedade (eixo intestino-cérebro).
-------------------	---	--	---

Os resultados convergem para o papel benéfico dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente o butirato e o propionato, como mediadores dos efeitos metabólicos das fibras dietéticas.

Em um ensaio clínico randomizado, Vitale et al. (2020) demonstraram que tanto o consumo agudo quanto a intervenção por oito semanas com uma dieta do tipo mediterrânea resultaram em significativa redução das respostas glicêmicas e insulínicas pós-prandiais. Além disso, observou-se aumento significativo nos níveis plasmáticos de ácido butírico e maior abundância de microrganismos benéficos, como *Akkermansia muciniphila* e *Intestinimonas butyriciproducens*, que estão associados à produção de AGCC e a melhora da sensibilidade à insulina.

De forma complementar, Birkeland et al. (2020) avaliaram o efeito do consumo de 16 g/dia de frutanos do tipo inulina por seis semanas em pacientes com DM2. Os resultados indicaram efeito bifidogênico, com aumento significativo da abundância de *Bifidobacterium adolescentis*, bem como aumento nas concentrações fecais de ácido acético e propionato. No entanto, não foram observadas alterações significativas na diversidade global da microbiota intestinal, tampouco nos níveis de butirato (Birkeland et al., 2020).

No que tange aos efeitos específicos dos AGCC, particularmente o propionato, Pingitore et al. (2017) evidenciaram que a administração oral de éster de inulina-propionato por 24 semanas foi capaz de melhorar a função das células β pancreáticas em humanos, aumentando a secreção de insulina em resposta à glicose, independentemente de alterações nos níveis de GLP-1. Ensaios *in vitro* com ilhotas humanas confirmaram que o propionato atua diretamente nos receptores FFAR2 presentes nas células β , promovendo secreção de insulina via ativação da via da proteína quinase C e reduzindo a apoptose induzida por citocinas inflamatórias e ácidos graxos livres (Pingitore et al., 2017).

Zhao et al. (2018) reforçaram a hipótese de que dietas ricas em fibras fermentáveis são capazes de modular seletivamente a microbiota intestinal,

favorecendo cepas produtoras de AGCC. Em um estudo clínico randomizado, os autores demonstraram que o aumento da diversidade e abundância dessas cepas resultou em melhora dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e maior produção de GLP-1. Ainda, observou-se redução de microrganismos produtores de compostos metabólicos deletérios, como sulfeto de hidrogênio e indóis (Zhao et al., 2018).

Por fim, Chen et al. (2023) observaram que uma dieta rica em fibras, incluindo grãos integrais e alimentos funcionais, promoveu melhora do metabolismo sérico e da composição da microbiota intestinal em pacientes com DM2. A intervenção resultou no aumento de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Akkermansia*, além da redução de patógenos oportunistas, como *Desulfovibrio* e *Klebsiella*. Notavelmente, também foram observadas melhorias no humor e sintomas psiquiátricos associados ao DM2, indicando possíveis efeitos da modulação intestinal no eixo intestino-cérebro (Chen et al., 2023).

4 DISCUSSÃO

A crescente prevalência do diabetes tipo 2 (DM2) e a complexidade de sua fisiopatologia têm direcionado a pesquisa para fatores ambientais e comportamentais, com um enfoque particular na dieta e na microbiota intestinal. Evidências acumuladas indicam que a interação entre a alimentação, os microrganismos intestinais e os metabólitos por eles produzidos, como os ácidos graxos de cadeia curta, desempenha um papel crucial na regulação metabólica e no controle da doença. Esta seção discute os mecanismos pelos quais a dieta e a microbiota intestinal, por meio dos AGCC, influenciam a regulação glicêmica, a integridade da barreira intestinal, a inflamação sistêmica e suas implicações clínicas, além de abordar as diferenças nas intervenções dietéticas e perspectivas futuras.

4.1 MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGCC

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente o acetato, propionato e butirato, são produtos da fermentação de fibras alimentares não digeríveis pela microbiota intestinal no cólon. Esses metabólitos desempenham múltiplas funções fisiológicas e bioquímicas que afetam diversos sistemas do

organismo, com destaque para o metabolismo da glicose e a sinalização hormonal (Portincasa, et al., 2022), conforme pode ser observado na imagem abaixo.

Após sua produção no lúmen intestinal, os AGCC são absorvidos pelos enterócitos e interagem com receptores acoplados à proteína G (GPR41, GPR43 e GPR109A), o que desencadeia uma série de respostas celulares. Especificamente, o butirato atua como fonte primária de energia para os colonócitos, promovendo a integridade da barreira intestinal e reduzindo a permeabilidade intestinal, além de modular epigeneticamente a expressão gênica por meio da inibição das histonas desacetilases (HDACs). A importância da integridade da barreira intestinal na saúde metabólica é um ponto enfatizado por Portincasa et al. (2022).

No tecido adiposo branco, os AGCC, especialmente o butirato e o propionato, atuam por meio dos receptores GPR43 e GPR109A, promovendo o aumento da expressão de GLUT4 e regulando a lipólise e a adipogênese mediada por insulina. Eles também aumentam a liberação de leptina, influenciando o eixo hipotálamo-adiposo e, conseqüentemente, o controle da saciedade e do metabolismo energético.

No fígado, os AGCC exercem papel crucial na homeostase da glicose, estimulando a síntese de glicogênio, reduzindo a glicogenólise, gliconeogênese e aumentando a sensibilidade à insulina, além de influenciarem a atividade da AMPK (proteína quinase ativada por AMP), regulando o metabolismo lipídico e a captação de ácidos graxos (Portincasa et al., 2022).

No pâncreas, particularmente o propionato, ao se ligar ao receptor FFAR3 (também conhecido como GPR41), estimula indiretamente a secreção de insulina por meio da liberação de GLP-1, que também contribui para a inibição da secreção de glucagon, favorecendo o equilíbrio glicêmico. Nos músculos esqueléticos, os AGCC favorecem a captação de glicose, efeito atribuído à maior expressão do transportador GLUT4, estimulada pela ativação da enzima AMP quinase (AMPK). Além disso, esses ácidos modulam o metabolismo da glicose ao reduzir a atividade glicolítica, favorecendo o acúmulo de glicose-6-fosfato e a posterior conversão em glicogênio. (Portincasa et al., 2022)

O intestino também é um importante local de ação dos AGCC. O butirato e o propionato induzem a liberação dos peptídeos intestinais PYY (peptídeo YY) e GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1), os quais possuem funções anorexígenas, contribuindo para a redução da ingestão alimentar e melhora da sensibilidade à insulina (Portincasa et al., 2022).

Por fim, no sistema nervoso central, os AGCC influenciam o eixo intestino-cérebro, promovendo saciedade e reduzindo o apetite, o que reforça seus efeitos metabólicos sistêmicos. Assim, os AGCC atuam como importantes mediadores entre a dieta, a microbiota e a fisiologia humana, exercendo efeitos benéficos multifacetados na homeostase energética e na saúde metabólica geral.

Fonte: Bongiovanni T et al, 2021

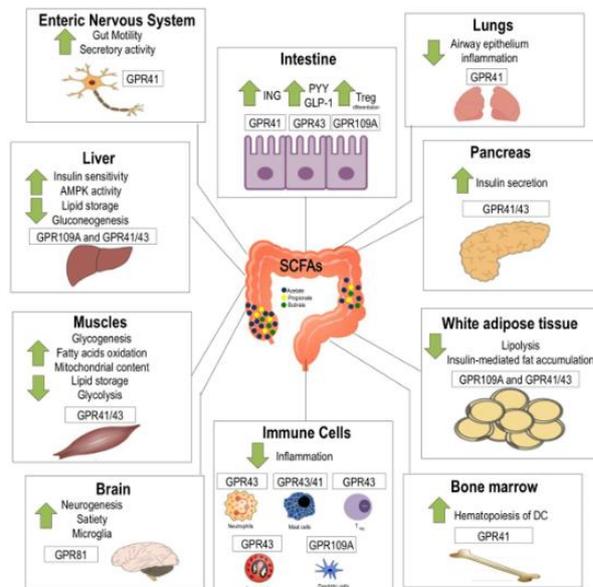


Figura 01. Acetato luminal e/ou propionato detectado por GPR41/GPR43 libera peptídeo YY (PYY) e glucagon como o peptídeo-1 (GLP-1), afetando a saciedade e o trânsito intestinal. Além disso, o propionato pode ser convertido em glicose pela gliconeogênese intestinal (IGN), levando à saciedade e diminuição da função hepática. produção de glicose. O butirato luminal exerce efeitos antiinflamatórios via GPR109A e inibe histona desacetilases. Os AGCC também podem atuar no sistema nervoso entérico (SNE), onde estimulam motilidade, ou em células imunes detectadas por GPR41/GPR43, onde reduzem a inflamação. Circulantes Os AGCC podem ativar diretamente os receptores de casais G presentes nos pulmões, pâncreas, tecido adiposo e osso. medula, cérebro, fígado e músculos, induzindo efeitos metabólicos benéficos gerais.

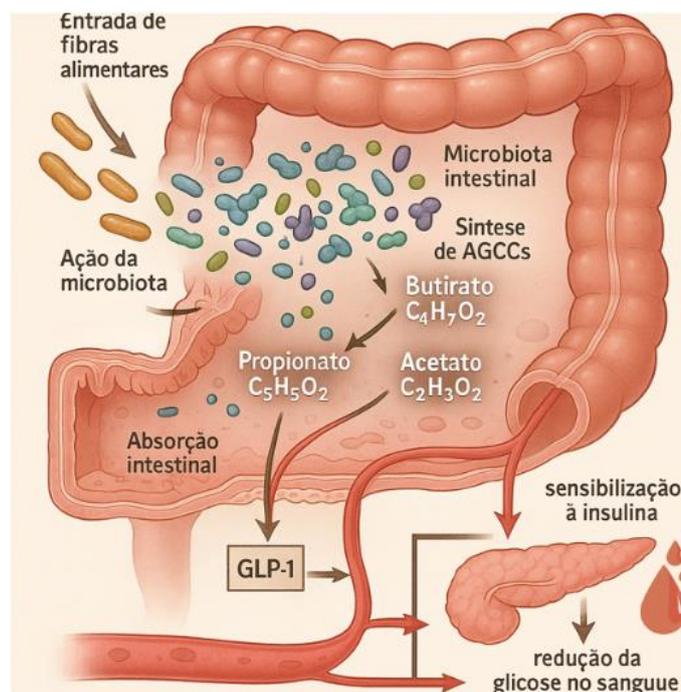
4.2 IMPACTO DA DIETA E DA MICROBIOTA INTESTINAL NA REGULAÇÃO GLICÊMICA

A regulação dos níveis de glicose no sangue é um pilar no manejo do DM2, e a dieta emerge como um fator modulador central, atuando em parte por meio da microbiota intestinal e da produção de AGCC. O estudo conduzido por Vitale et al. (2020) em indivíduos com sobrepeso e obesidade demonstrou que tanto uma única refeição quanto o consumo contínuo por oito semanas de uma dieta semelhante à mediterrânea foram eficazes em reduzir significativamente as respostas pós-prandiais de glicose e insulina. Esse achado sugere o envolvimento de metabólitos da microbiota intestinal, em particular o ácido butírico, na melhora do metabolismo da glicose e da sensibilidade à insulina (Vitale et al., 2020). Isso corrobora os achados de Portincasa et al. (2022), que demonstraram o efeito benéfico de dietas ricas em

fibras na saúde de indivíduos com pré-diabetes ou DM2, resultando em maior sensibilidade à insulina e redução da glicemia de jejum e pós-prandial.

Os AGCC, como o propionato e o butirato, são produtos da fermentação de carboidratos não digeríveis pela microbiota intestinal e exercem efeitos benéficos na regulação glicêmica. O propionato, por exemplo, demonstrou melhorar diretamente a função das células beta em humanos e estimular a secreção de insulina de ilhotas humanas *in vitro* (Pingitore et al., 2017). Esse mecanismo sugere que a intervenção dietética para aumentar a produção de propionato pela microbiota intestinal pode otimizar a resposta insulínica, contribuindo tanto para a redução da glicemia pós-prandial quanto para a estabilidade da glicemia em jejum.

Além disso, a capacidade dos ácidos graxos de cadeia curta em estimular a secreção de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) via receptor FFAR2 (Tolhurst et al., 2012 apud Vitale et al., 2020) é um mecanismo relevante. O GLP-1 é um hormônio intestinal incretina que promove a secreção de insulina dependente de glicose, retarda o esvaziamento gástrico e inibe a secreção de glucagon, culminando na redução da glicemia (Zhao et al., 2018). Corroborando esse efeito, uma dieta rica em fibras induziu mudanças na comunidade microbiana intestinal que se correlacionaram com níveis elevados de GLP-1 e melhora na regulação da glicose sanguínea em pacientes com DM2 (Zhao et al., 2018). Ver figura autoral.



4.3 BARREIRA INTESTINAL E REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

A inflamação de baixo grau e a disbiose intestinal são reconhecidas como fatores que contribuem para a resistência à insulina no DM2. Estudos prévios reforçam que o butirato pode atuar na secreção de GLP-1, na integridade da barreira intestinal e na redução da inflamação sistêmica, fatores que favorecem o controle glicêmico e a saúde metabólica (Vitale et al., 2020).

A permeabilidade intestinal aumentada, frequentemente associada à disbiose, permite a translocação de componentes bacterianos, como os lipopolissacarídeos (LPS), para a corrente sanguínea, desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica crônica. O consumo de uma dieta rica em fibras pode diminuir significativamente os níveis séricos de quimiocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, MCP-1 e TNF- α (Chen et al., 2023), mitigando essa inflamação. A *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), uma bactéria produtora de butirato, tem demonstrado proteger a mucosa do cólon contra o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais (Machiels et al., 2014 apud Vitale et al., 2020), sugerindo um potencial terapêutico anti-inflamatório. Portanto, a modulação da microbiota, induzindo a produção de butirato, pode mitigar essa inflamação e, conseqüentemente, melhorar a sensibilidade à insulina.

4.4 DIFERENÇAS NAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA E PRODUÇÃO DE AGCC

A forma como as fibras são introduzidas na dieta pode influenciar a magnitude da resposta da microbiota intestinal e a produção de AGCC. O estudo de Birkeland et al. (2020) sobre o efeito prebiótico de frutanos do tipo inulina em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) revelou nuances importantes na resposta da microbiota intestinal. Apesar do efeito bifidogênico observado, a resposta geral na microbiota foi considerada moderada, possivelmente devido à grande variabilidade individual entre os participantes e à elevada ingestão basal de fibras na amostra estudada (Birkeland et al., 2020).

Os autores notaram, ainda, que a ausência de aumento no ácido butírico pode estar relacionada à baixa abundância de bactérias produtoras desse metabólito em pacientes com DM2 (Birkeland et al., 2020). Contudo, salientam que, mesmo sem uma

mudança expressiva na diversidade microbiana, o aumento dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) fecais refletiu uma alteração na atividade metabólica microbiana intestinal, sugerindo benefícios metabólicos potenciais da intervenção.

Este achado contrasta, em certa medida, com os resultados mais robustos de estudos que reportam alterações significativas na composição da microbiota e nos níveis de AGCC com intervenções dietéticas mais abrangentes. Por exemplo, Zhao et al. (2018) demonstraram que dietas ricas em fibras promoveram seletivamente um grupo específico de bactérias produtoras de AGCC em pacientes com DM2, o que se correlacionou com melhorias notáveis nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e na regulação da glicose sanguínea (Zhao et al., 2018).

A intervenção proposta por Zhao et al. (2018) pareceu ter um impacto mais pronunciado na remodelação da comunidade microbiana e na produção de metabólitos benéficos. Essa diferença na magnitude da resposta microbiana pode, de fato, estar intrinsecamente ligada ao tipo de intervenção com fibras. Em Birkeland et al. (2020), a fibra foi administrada por meio de suplementação concentrada de inulina. Embora a inulina seja um prebiótico reconhecido, sua ingestão isolada pode não replicar o amplo espectro de substratos e o sinergismo de diferentes tipos de fibras e fitoquímicos presentes em uma dieta complexa e rica em fibras, como a utilizada por Zhao et al. (2018).

4.5 IMPACTOS SISTÊMICOS DOS AGCC ALÉM DO METABOLISMO GLICÊMICO

Para além de seu papel crucial na regulação glicêmica e na modulação da inflamação, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e as intervenções dietéticas que os promovem exercem impactos adicionais na saúde metabólica e no bem-estar geral. O estudo de Vitale et al. (2020), ao investigar os efeitos da dieta mediterrânea, não apenas destacou a melhora no metabolismo da glicose e da sensibilidade à insulina, mas também confirmou os efeitos benéficos da dieta mediterrânea sobre os lipídios em jejum, em particular o colesterol LDL, também em pessoas sem anormalidades metabólicas e com níveis lipídicos normais. Embora este efeito seja atribuído à dieta mediterrânea como um todo, a investigação do papel dos AGCC nesse contexto sugere uma interligação com os metabólitos microbianos.

Em uma perspectiva mais ampla do metabolismo sistêmico e do bem-estar, uma dieta rica em fibras, que promove a produção de AGCC, demonstrou ter um

impacto positivo. O estudo de Chen et al. (2023) observou que uma dieta rica em fibras melhorou a microbiota intestinal, o metabolismo sérico e o humor emocional em pacientes com diabetes tipo 2. Essa indicação de melhora no humor emocional sugere um alcance dos AGCC e da saúde intestinal para o eixo intestino-cérebro, enquanto a melhoria do metabolismo sérico denota um impacto sistêmico que vai além do controle glicêmico direto, englobando outros parâmetros metabólicos circulantes.

A intervenção com frutanos do tipo inulina, avaliada por Birkeland et al. (2020), revelou que, mesmo com uma resposta moderada na diversidade microbiana, o aumento dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) fecais refletiu uma alteração na atividade metabólica microbiana intestinal, sugerindo benefícios metabólicos potenciais da intervenção. Essa "atividade metabólica microbiana alterada" e os "benefícios metabólicos potenciais" são termos amplos que englobam uma gama de efeitos favoráveis na saúde que podem se estender para além dos discutidos anteriormente, como a otimização do uso de energia e o metabolismo de outros substratos.

Assim, os AGCC e as estratégias dietéticas que os promovem não se limitam a impactar a homeostase da glicose e a inflamação, mas também contribuem para a modulação do perfil lipídico e podem exercer efeitos benéficos sobre o humor e o metabolismo sistêmico de forma mais abrangente.

5 CONCLUSÃO

A compreensão do papel dos Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), modulados pela dieta e pela microbiota intestinal, oferece insights promissores para o controle do Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2). As evidências analisadas demonstram que intervenções dietéticas, como o consumo de fibras (tanto em dietas ricas em fibras quanto em padrões alimentares como a dieta mediterrânea), e a suplementação com prebióticos, estão associadas à modulação benéfica da microbiota intestinal e ao aumento da produção de AGCC.

Esses AGCC, por sua vez, atuam de forma tanto local quanto sistêmica, promovendo a melhora do metabolismo glicêmico, a sensibilidade à insulina, a função das células beta pancreáticas e a redução de marcadores inflamatórios, além de contribuir para a integridade da barreira intestinal. Esses achados reforçam o potencial

terapêutico de estratégias nutricionais que visam a manipulação do ecossistema intestinal como ferramenta no manejo do DM2.

Contudo, apesar dos efeitos promissores, a magnitude das alterações observadas varia entre os estudos, possivelmente devido a diferenças no tipo de fibra utilizada, duração da intervenção, perfil dos participantes e metodologia empregada. Isso ressalta a necessidade de mais pesquisas para otimizar as estratégias nutricionais.

Estudos futuros devem focar na combinação ideal de diferentes tipos de fibras e padrões alimentares, bem como na individualização da dieta com base na composição da microbiota de cada paciente. Aprofundar a compreensão dos mecanismos específicos pelos quais os AGCC influenciam as células beta, a secreção de hormônios intestinais e as vias inflamatórias, pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas abordagens dietéticas e terapêuticas focadas na microbiota para o manejo do DM2, abrindo novas perspectivas para a pesquisa e o tratamento.

REFERÊNCIAS

BIRKELAND, E. et al. Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **European Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 59, n. 7, p. 3209-3221, out. 2020. DOI: 10.1007/s00394-020-02282-5.

BONGIOVANNI, T. *et al.* Short-chain fatty acids and metabolic health: a review of current evidence. **Journal of Metabolism Research**, v. 12, n. 3, p. 245–256, 2021. DOI: 10.1016/j.jmr.2021.03.007.

CHEN, L. et al. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. **Frontiers in Cellular and Infection**, [s. l.], v. 13, p. 1069954, 30 jan. 2023. DOI: 10.3389/ **Microbiology** fcimb.2023.1069954.

GALICIA-GARCIA U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C.. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus **Int J Mol Sci**. 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.

GUARNER, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora and minimal metabolic endotoxemia: the endless frontier. **Gut**, 52(1), 3-5.

LOZUPONE CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**. 2012 Sep 13;489(7415):220-30.

MACHIELS, K. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. **Gut**, Londres, v. 63, n. 8, p. 1275-1283, 2014. doi: 10.1038/nature11550.

MORRISON, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. **Gut Microbes**, 7(3), 189-200.

NATHSN DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**. 2009 Jan;32(1):193-203. doi: 10.2337/dc08-9025.

OJO O, Ojo OO, Zand N, Wang X. The Effect of Dietary Fibre on Gut Microbiota, Lipid Profile, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Nutrients**. 2021 May 26;13(6):1805. doi: 10.3390/nu13061805.

PENG L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. 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 Sep;139(9):1619-25. doi: 10.3945/jn.109.104638.

PINGITORE, A. et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. **Diabetes**, Alexandria, VA, v. 66, n. 2, p. 288-297, fev. 2017. DOI: 10.2337/db16-0967.

PORTINCASA, Piero et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 11, p. 1105, 2022.

PUSSINEN PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. **Diabetes Care.** 2011 Feb;34(2):392-7. doi: 10.2337/dc10-1676. PMID: 21270197; PMCID: PMC3024355.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - ATLAS IDF 2019 – Diabetes no mundo.

TOLHURST, G. et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. **Diabetes**, Alexandria, VA, v. 61, n. 2, p. 364-371, fev. 2012.

VALDES AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. **BMJ.** 2018 Jun 13;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179. PMID: 29899036; PMCID: PMC6000740.

VITALE, M. et al. Acute and chronic improvement in postprandial glucose metabolism by a diet resembling the traditional Mediterranean dietary pattern: Can SCFAs play a role? **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 39, n. 12, p. 3704-3711, dez. 2020. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.023.

ZHAO, L. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. **Science, Washington**, v. 359, n. 6380, p. 1151-1156, mar. 2018. DOI: 10.1126/science.aao5774.

WONG JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. **J Clin Gastroenterol.** 2006 Mar;40(3):235-43. doi: 10.1097/00004836-200603000-00015. PMID: 16633129.