



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE NUTRIÇÃO

MILENA MARQUETTE

EFEITO DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA NO CONTROLE DO DIABETES

Porto Alegre
2024

MILENA MARQUETTE

EFEITO DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA NO CONTROLE DO DIABETES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Orientador(a): Rosane Gomez

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Marquette, Milena
EFEITO DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA NO
CONTROLE DO DIABETES / Milena Marquette. -- 2024.
29 f.
Orientador: Rosane Gomez.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2024.

1. ácidos graxos de cadeia curta. 2. diabetes. 3.
controle glicêmico. 4. resistência à insulina. 5.
fibras alimentares. I. Gomez, Rosane, orient. II.
Título.

MILENA MARQUETTE

EFEITO DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA NO CONTROLE DO DIABETES

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Nutrição.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Betina Soldateli Paim
UFRGS

Nut. Patrícia Sauer
HCPA

Prof^ª. Rosane Gomez
UFRGS

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma condição metabólica caracterizada por desregulação nos níveis de glicose no sangue e acomete 9,8% da população adulta global. Indivíduos com DM apresentam complicações micro e macrovasculares que podem ser prevenidas por meio de mudanças no estilo de vida, destacando-se uma dieta equilibrada e exercício físico regular. O objetivo desta revisão foi investigar como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), derivados da fermentação bacteriana de fibras alimentares no intestino, podem influenciar diretamente o controle do diabetes. A busca dos artigos foi realizada na base de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. A revisão da literatura destacou a capacidade desses compostos, como o acetato, propionato e butirato, na melhora do controle glicêmico. Além disso, foi revisada as fontes de AGCC na dieta. Conclui-se que os AGCC apresentam eficácia na regulação de alguns parâmetros relacionados ao DM, sugerindo sua indicação como adjuvante na terapia do DM. A compreensão aprofundada dos mecanismos de ação dos AGCC pode trazer ideias inovadoras para o controle do DM, abrindo caminhos para futuras abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Ácidos graxos de cadeia curta; diabetes; controle glicêmico; resistência à insulina; fibras alimentares.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic condition characterized by dysregulation in blood glucose levels and affects 9.8% of the global adult population. Individuals with DM present micro and macrovascular complications that can be prevented through lifestyle changes, especially a balanced diet and regular exercise. The aim of this review was to investigate how short-chain fatty acids (SCFAs), derived from the bacterial fermentation of dietary fiber in the intestine, can directly influence diabetes control. The search for articles was carried out in the PubMed, Scielo and Google Scholar databases. The literature review highlighted the ability of these compounds, such as acetate, propionate and butyrate, to improve glycemic control. Furthermore, the sources of SCFA in the diet were reviewed. It is concluded that SCFA are effective in regulating some parameters related to DM, suggesting their indication as an adjuvant in DM therapy. An in-depth understanding of the mechanisms of action of SCFAs can bring innovative ideas for the control of DM, opening paths for future therapeutic approaches.

Keywords: Short-chain fatty acids; diabetes; glycemic control; insulin resistance; dietary fibers.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
BHE	Barreira Hematoencefálica
DM	Diabetes Mellitus
GLP-1	Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon
GPCRs	Receptores Acoplados à Proteína G
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDACs	Histonas Desacetilases
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IRS-1	Substrato 1 do Receptor de Insulina
LPS	Lipopolissacarídeos
PYY	Peptídeo YY
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TLR4	Toll Like 4

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. JUSTIFICATIVA	10
3. OBJETIVOS	11
3.1 Objetivo geral	11
3.2 Objetivos específicos	11
4. MÉTODOS	12
5. REVISÃO DA LITERATURA	13
5.1 Diabetes Mellitus	13
5.2 Ácidos Graxos de Cadeia Curta: aspectos gerais	14
5.3 Fontes de AGCC na dieta	16
5.4 Efeitos dos AGCC no controle do diabetes	18
5.5 Outros efeitos dos AGCC na saúde humana	21
6. CONCLUSÃO	23

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Melito (DM) é um distúrbio metabólico que se dá por uma alteração na produção da insulina ou resistência a ela. Pode ser classificado principalmente em duas grandes categorias: DM tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). O DM1 ocorre devido a uma deficiência completa na produção de insulina, decorrente da destruição das células beta-pancreáticas por mecanismo autoimune. O DM2 corresponde de 90 a 95% de todos os tipos de diabetes, sendo a forma mais prevalente da doença. Caracteriza-se por resistência à insulina e está associado a hábitos alimentares, obesidade, sedentarismo e fatores genéticos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

A doença pode ser tratada e suas consequências evitadas ou retardadas através de abordagem medicamentosa, utilizando antidiabéticos ou insulino terapia, e/ou por meio de abordagens não medicamentosas, como a adoção de mudanças no estilo de vida, incluindo orientação nutricional e uma rotina de exercícios físicos regulares (ARAÚJO; BRITTO; PORTO DA CRUZ, 2000).

Entre as estratégias de manejo, a dieta desempenha um papel fundamental, visto que a escolha adequada dos alimentos pode influenciar significativamente os níveis glicêmicos e a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Nesse sentido, a alimentação adequada é um dos fatores determinantes para um bom controle metabólico, e a intervenção dietética assume um papel crucial, tanto na prevenção, quanto no tratamento da doença (BANTLE et al., 2008).

Diante disso, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) parecem promissores na terapia adjuvante para redução de riscos de comorbidades associados ao diabetes. Os AGCC são um grupo de ácidos graxos saturados, geralmente constituídos por uma cadeia de um a seis átomos de carbono. Os mais comuns são o acetato, o propionato e o butirato. Esses compostos são produzidos principalmente pela fermentação bacteriana no intestino grosso a partir da fermentação de carboidratos não digeríveis, incluindo fibra alimentar (DEN BESTEN et al., 2013). São absorvidos pelo epitélio intestinal desempenhando importante papel como substrato energético para os colonócitos. Aqueles não utilizados para esse fim, são distribuídos para diferentes tecidos onde desempenham funções reguladoras a partir de sua interação com receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Há evidência de sua participação na regulação do pH sanguíneo, regulação do apetite, melhora da resistência à insulina, produção de mediadores anti-inflamatórios, saúde intestinal, entre outras (BEHRENS, 2021).

Dieta pobre em fibras pode levar à produção inadequada de AGCC no intestino, o que, por sua vez, propicia a formação de metabólitos potencialmente prejudiciais. Esse cenário contribui para o desequilíbrio da microbiota intestinal, podendo desencadear um quadro de endotoxemia metabólica (OJO et al., 2021)

A endotoxemia metabólica é caracterizada pela presença elevada de endotoxinas, como o lipopolissacarídeo (LPS) derivado de bactérias Gram-negativas. Quando presente em níveis elevados, a endotoxemia metabólica pode produzir resposta inflamatória sistêmica inadequada, estando esta fortemente correlacionada com o aparecimento de resistência à insulina e o desenvolvimento do DM2 (PUSSINEN et al., 2011).

Desse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar o impacto dos AGCC no controle do diabetes, analisando os efeitos dos AGCC nos níveis de glicose e sensibilidade à insulina. Adicionalmente, busca-se investigar os mecanismos que sustentam tais efeitos, visando contribuir para uma compreensão mais profunda da interação entre AGCC e diabetes e, conseqüentemente, para o aperfeiçoamento das estratégias de tratamento desta condição metabólica.

2. JUSTIFICATIVA

A prevalência crescente da diabetes, juntamente com suas complicações associadas, destaca a necessidade premente de estratégias inovadoras para o seu controle. Os AGCC, provenientes da fermentação de fibras alimentares no intestino, têm emergido como potenciais moduladores da homeostase glicêmica e da resposta inflamatória sistêmica. A compreensão mais aprofundada desta relação é essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas inovadoras, especialmente considerando a crescente incidência do diabetes e a importância da dieta na modulação dos fatores de risco. Desse modo, este trabalho visa explorar essas interconexões fundamentais, destacando o potencial terapêutico dos AGCC na gestão da diabetes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar, com base em trabalhos já publicados, o efeito dos AGCC no controle do diabetes.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever os mecanismos pelos quais os AGCC exercem suas funções fisiológicas;
- Explorar os efeitos dos AGCC em outras doenças.

4. MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura. A busca de dados foi realizada na base de dados PubMed, Scielo e também Google Acadêmico. As pesquisas foram conduzidas sem limite de tempo de publicação, utilizando os seguintes descritores e suas combinações: “ácidos graxos de cadeia curta”; “diabetes”; “controle glicêmico”; “resistência à insulina”; “butirato”; “acetato”; “propionato”; “fibras alimentares”; “recomendações nutricionais”. A partir dos estudos encontrados, foi realizada uma busca inicial pela leitura dos títulos, seguida pela avaliação dos resumos, focalizando na identificação da população-alvo, que incluiu indivíduos e animais com diabetes ou outras síndromes metabólicas correlacionadas. Em seguida, os estudos que foram considerados elegíveis, houve a leitura dos artigos na íntegra. As informações foram organizadas em tabelas, incluindo dados como os nomes dos autores, ano de publicação, identificação da população estudada, tipo e tempo de intervenção, e resultados obtidos após a intervenção.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Diabetes Mellitus

Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2019-2020, o diabetes mellitus é um distúrbio metabólico causado por altos níveis de glicose no sangue, resultantes do defeito da secreção ou ação da insulina, ou em ambos os mecanismos (SBD, 2019).

De acordo com dados disponíveis no Atlas da Federação Internacional de Diabetes (IDF), calcula-se que aproximadamente 537 milhões de pessoas sejam portadoras de diabetes no mundo, correspondendo a 9,8% da população adulta global. Além disso, projeções indicam um aumento para até 643 milhões até 2030 e um cenário de 783 milhões até 2045. No Brasil, a prevalência do Diabetes Mellitus (DM) entre os indivíduos com idades entre 20 e 79 anos é estimada em 8,7%, abrangendo uma parcela considerável da população, equivalente a aproximadamente 11,6 milhões de casos (IDF, 2021).

O Diabetes Mellitus (DM) é classificado em quatro diferentes classes clínicas, cada uma delas determinada pela sua etiologia: Diabetes Mellitus tipo 1, Diabetes Mellitus tipo 2, outras variantes específicas de Diabetes Mellitus e o Diabetes Mellitus gestacional (ADA, 2023). As duas formas predominantes em termos de frequência, prevalência e relevância médica são o DM tipo 1 e tipo 2. O DM 1 é uma doença autoimune que representa aproximadamente 10% do total de casos de diabetes, no qual ocorre devido a destruição das células beta do pâncreas por resposta autoimune, ocasionando deficiência completa na produção de insulina (BRASIL, 2006). O diabetes do tipo 2 representa mais de 90% dos diabetes diagnosticados mundialmente, fazendo com que ele seja o mais comum dos tipos de diabetes (SBD, 2019). Geralmente diagnosticado em idades mais avançadas, associado a fatores genéticos ou ambientais. Entre os fatores ambientais destaca-se a falta de atividade física, hábitos alimentares não saudáveis, sobrepeso e obesidade (DEFRONZO, 2009).

O diabetes tipo 2 evolui de forma assintomática e, geralmente, o diagnóstico só é realizado pela presença de complicações mais avançadas da doença ou em avaliações clínicas de rotina. No entanto, podem-se observar sintomas como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso involuntária, muitas vezes não percebidos como associados à doença (BRASIL, 2006).

O não tratamento da doença pode desencadear complicações microvasculares como a retinopatia e nefropatia e, complicações macrovasculares como infarto agudo do miocárdio,

acidente vascular encefálico e doença arterial periférica. Dentre essas complicações, as doenças cardiovasculares se destacam como a principal causa de morte em indivíduos com diabetes, sendo responsáveis por mais de 70% dos óbitos em portadores dessa condição (AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019).

O diagnóstico do DM2 é confirmado pela medição da hemoglobina glicada (HbA1c), após identificação de hiperglicemia por exames laboratoriais de glicemia de jejum. Em caso de dúvidas, estes exames deverão ser repetidos para confirmação. Para estabelecer o diagnóstico de diabetes, são considerados parâmetros como a glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL, ou nível de HbA1c igual ou superior a 6,5% (SBD, 2019).

Modificações no estilo de vida, em especial o manejo da dieta, são a primeira escolha para um adequado controle glicêmico, visto que práticas alimentares apropriadas diminuem os riscos e complicações associadas à doença (HOU et al., 2015)

5.2 Ácidos Graxos de Cadeia Curta: aspectos gerais

Os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) representam uma classe de moléculas fundamentais na bioquímica e fisiologia humana, desempenhando um papel essencial no funcionamento do organismo e na manutenção da saúde. Esses compostos orgânicos são produzidos através de um processo de fermentação microbiana da fibra alimentar que ocorre no trato gastrointestinal e se distinguem por sua estrutura molecular relativamente curta, caracterizadas por conter de um a seis átomos de carbono em suas cadeias (ZHANG et al., 2023).

Os AGCC predominantemente encontrados são o acetato, propionato e butirato, representando concentrações intraluminais de aproximadamente 60%, 20% e 20%, respectivamente (DEN BESTEN et al., 2013).

Os AGCC são absorvidos pelos colonócitos através de vários mecanismos, como difusão e transporte por transportadores específicos. Uma vez na corrente sanguínea, são transportados para diferentes órgãos e tecidos, onde desempenham papéis multifacetados por ação sobre receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e à modulação epigenética de histonas desacetilases (HDACs). O butirato é a principal fonte de energia para os colonócitos, e o propionato participa ativamente no processo de gliconeogênese, enquanto o acetato é absorvido em maior quantidade no fígado em comparação com o propionato e butirato, levando a diferentes concentrações sistêmicas desses AGCC (PUDDU et al., 2014).

Através da circulação, os AGCC alcançam o coração e são transportados para os tecidos periféricos, chegando finalmente ao cérebro, onde o acetato tem a capacidade de atravessar a complexa barreira hematoencefálica (BHE) e também ser metabolizado no cérebro. Em cada um desses órgãos, os AGCC têm o potencial de desencadear uma série de efeitos que podem moldar significativamente a fisiologia do hospedeiro, podendo estar associados a uma variedade de condições fisiológicas relacionadas a esses órgãos (TANG; LI, 2021).

Esses ácidos graxos, de forma geral, podem contribuir para a modulação de respostas inflamatórias associadas ao desenvolvimento do diabetes (RATAJCZAK et al., 2019). Esta resposta inflamatória pode estar relacionada à regulação da função imune por meio dos receptores acoplados às proteínas G, indicando também uma possível relação com os efeitos metabólicos benéficos dos AGCC. A ativação de receptores específicos (GPR41 e GPR43) acoplados à proteína G é responsável pelos efeitos anti-inflamatórios dos AGCC (VINOLO et al., 2011). Ao se ligarem a esses receptores no intestino, os AGCC induzem a secreção do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e peptídeo YY (PYY). Tais compostos contribuem para a melhora do metabolismo da glicose e secreção de insulina, além de reduzirem a ingestão alimentar devido ao aumento da sensação de saciedade (Figura 1) (CANFORA; JOCKEN; BLAAK, 2015).

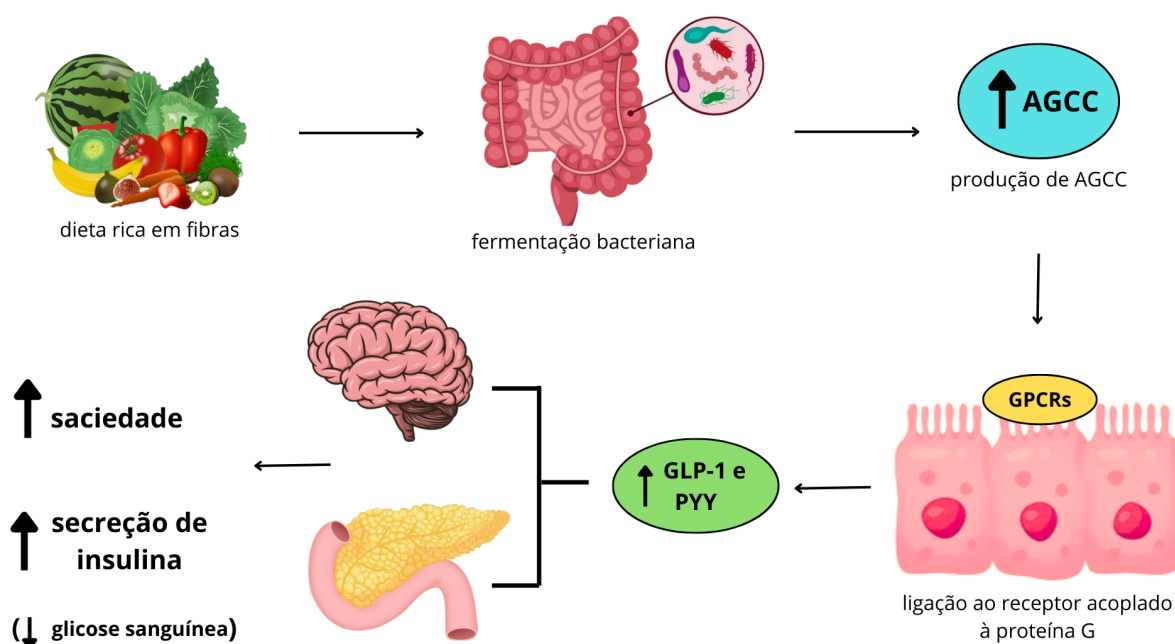


Figura 1 - Mecanismos dos AGCC: A fermentação da fibra alimentar por bactérias intestinais leva à produção de AGCC. Os AGCC ligam-se ao receptor acoplado à proteína G (GPCR-41 e GPCR-43) e induzem a secreção de GLP-1 e PYY que contribuem para a melhora do metabolismo da glicose, secreção de insulina e aumento da saciedade.

Nesse contexto, uma ingestão adequada de fibras alimentares é frequentemente associada a um perfil de AGCC que pode aumentar a resposta anti-inflamatória no corpo. Por outro lado, uma dieta rica em gordura está associada à redução de AGCC e ao aumento dos níveis de lipopolissacarídeos (LPS), uma endotoxina encontrada na parede celular de bactérias Gram-negativas (AMAR et al., 2008).

O LPS, por sua vez, induz a liberação de moléculas pró-inflamatórias, contribuindo para o aumento da permeabilidade e inflamação no epitélio intestinal (MANCO; PUTIGNANI; BOTTAZZO, 2010). O aumento da permeabilidade intestinal, e consequentemente, da translocação de LPS resulta na ativação de receptores Toll Like 4 (TLR4) que estimulam a síntese de citocinas inflamatórias, fator que resulta na fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) em resíduos de serina, causando resistência à insulina (GOMES et al., 2014).

Notavelmente, estudos mostram que indivíduos diabéticos tipo 1 e tipo 2 apresentaram níveis circulantes mais elevados de LPS em comparação com não diabéticos (CREELY et al., 2007). Desse modo, uma dieta rica em fibras pode diminuir a exposição ao LPS ao gerar AGCC. Esses subprodutos da fermentação microbiana podem ser capazes de diminuir a permeabilidade intestinal, visto que a preservação da integridade do epitélio intestinal desempenha papéis cruciais na regulação do metabolismo da glicose (ALOHA et al., 2017).

5.3 Fontes de AGCC na dieta

A quantidade e o tipo de AGCC produzidos pelo organismo humano são diretamente influenciados pelo consumo de fibras e composição específica da microbiota intestinal. A natureza da fibra alimentar também desempenha um papel fundamental, determinando a taxa e o grau de fermentação bacteriana, podendo influenciar a diversidade de espécies presentes (DEN BESTEN et al., 2013). Por exemplo, bactérias dos gêneros *Bacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Dalister*, *Beilonella*, *Megasphaera*, *Coprococcus*, *Salmonella*, *Roseburia* e *Ruminococcus* estão associadas à maior produção de acetato, enquanto os gêneros *Canaerostipes*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia* estão associadas à maior produção de butirato (DUNCAN et al., 2002).

Com relação às fibras, de acordo com a sua solubilidade em água, elas são classificadas em solúveis e insolúveis, as quais apresentam funções e características distintas, o que leva à produção de efeitos fisiológicos diferentes (PAPATHANASOPOULOS; CAMILLERI, 2010).

As fibras solúveis não são digeridas no intestino delgado e são facilmente fermentadas pela microflora do intestino grosso, promovendo a produção de AGCC. Entretanto, as fibras insolúveis não são solúveis em água, portanto não formam géis, e sua fermentação é limitada (WONG; JENKINS, 2007).

Encontradas principalmente em leguminosas, aveia, psyllium e diversas frutas, as fibras solúveis englobam pectinas, gomas, inulina, mucilagens e algumas hemiceluloses. Ao entrar em contato com a água, as fibras solúveis têm a capacidade de formar géis no trato gastrointestinal, levando a uma redução na velocidade do esvaziamento gástrico e na absorção de macronutrientes do intestino delgado. Já as fibras insolúveis, como a celulose, as hemiceluloses e a lignina, têm como fontes principais os grãos integrais, vegetais e centeio (MELLO; LAAKSONEN, 2009). Estas fibras desempenham funções essenciais na promoção da saúde intestinal, contribuindo para o aumento de volume do bolo fecal e promovendo a regularidade do trânsito intestinal. (BERNAUD; RODRIGUES, 2013).

As recomendações específicas para a ingestão diária de fibras em indivíduos com diabetes variam dependendo dos fatores individuais como idade, sexo, nível de atividade física e necessidades calóricas. No entanto, algumas orientações gerais sugerem que as pessoas com diabetes devem seguir as recomendações gerais de fibras para a população em geral. A American Diabetes Association (ADA) sugere uma ingestão diária de fibras de 14 gramas por 1.000 calorias consumidas, o que normalmente se traduz em cerca de 25 gramas para mulheres e 38 gramas para homens em uma dieta de 2.000 calorias (ADA, 2009).

A investigação da quantidade média de fibras ingeridas diariamente é essencial para compreender o cenário nutricional e seus potenciais impactos na saúde. Estudos indicam que a população adulta muitas vezes não atinge as recomendações diárias de ingestão de fibras. Observou-se que adultos apresentam uma média de ingestão de fibras de 9,88 gramas por cada 1000 kcal, com 77% da população demonstrando uma ingestão abaixo do recomendado, o que destaca um desafio relevante em termos de saúde pública (CRUZ et al., 2021).

Para atender às recomendações de fibras, é necessário incluir regularmente à dieta uma variedade de alimentos, como frutas, vegetais, legumes e cereais integrais (SLAVIN, 2013). A ingestão de 14 gramas de fibras diariamente pode ser alcançada de maneira simples, incluindo na alimentação cotidiana itens como: 50 g de brócolis, 80 g de abacate, 70 g de feijão e 20 g de aveia em flocos (TACO, 2011).

Essa interação entre a ingestão de fibras, a composição da microbiota e a produção de AGCC destaca a importância de uma dieta rica e diversificada em fibras na promoção da saúde metabólica e na prevenção de distúrbios associados ao diabetes. Dietas ricas em fibras

têm inúmeros benefícios à saúde humana como redução do risco de DM2, câncer de cólon, obesidade, acidente vascular encefálico e doenças cardiovasculares, tornando-as uma dieta saudável e amplamente recomendada (BOURASSA et al., 2016).

5.4 Efeitos dos AGCC no controle do diabetes

Nossa busca na literatura levou à exploração de 5 artigos com resultados obtidos em humanos (Quadro 1) e 9 artigos em animais (Quadro 2).

Como mencionado anteriormente, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os AGCC são potentes secretores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e do peptídeo YY (PYY), conhecidos por aumentar a saciedade e regular os níveis de glicose, e, consequentemente, a ingestão alimentar. Esse efeito pode prevenir o ganho de peso, um importante fator de risco para o desenvolvimento do DM2. Além disso, os AGCC mostraram capacidade de regular os níveis de glicose no sangue ao aumentar a produção de insulina, mediada pelo GLP-1 (CANFORA; JOCKEN; BLAAK, 2015).

Foi demonstrado que a administração de um determinado probiótico em diversos modelos de camundongos resultou no aumento da produção de butirato, reduzindo o ganho de peso corporal e a resistência à insulina. Esse efeito foi acompanhado pela estimulação da liberação do hormônio GLP-1, resultando na redução da ingestão alimentar e na melhoria da tolerância à glicose (YADAV et al., 2013).

Resultados semelhantes foram observados em seres humanos, onde a administração de fibra alimentar aumentou os produtores de AGCC em indivíduos com DM2, contribuindo para a redução dos níveis de hemoglobina glicada, em parte devido ao aumento na produção de GLP-1, resultando no menor risco de eventos macro e microvasculares em indivíduos com DM2 (ZHAO et al., 2018).

Adicionalmente, indivíduos com DM2 e hiperinsulinêmicos foram divididos em dois grupos: uma dieta rica em cereais de trigo e uma dieta pobre em cereais. Aos 9 meses, os participantes da dieta rica em fibras mostraram maiores concentrações plasmáticas de acetato e butirato, com aumento subsequente na secreção de GLP-1 aos 12 meses. Isso sugere que, embora não houvesse efeito imediato, a fibra mostrou potencial para reduzir o risco de DM2 (FREELAND; WILSON; WOLEVER, 2010).

Evidências de um ensaio clínico randomizado de 8 semanas envolvendo 29 indivíduos com sobrepeso/obesidade indicaram que a implementação da dieta mediterrânea

aumentou bactérias benéficas no intestino e níveis mais altos de butirato no sangue após as refeições. A dieta também melhorou a sensibilidade à insulina em indivíduos com alto risco cardiometabólico em comparação à dieta controle, e os níveis de butirato estavam diretamente ligados à sensibilidade à insulina após as refeições (VITALE et al., 2021).

Outro estudo realizou uma análise do impacto da administração de vinagre de maçã, uma importante fonte de ácido acético, também um AGCC. Os resultados mostraram que o consumo diário de 20 mL desse vinagre reduziu os índices glicêmicos, notadamente a glicemia em jejum, após 8 semanas de consumo em indivíduos com DM2 e dislipidemia (GHEFLATI et al., 2019).

Estudo semelhante avaliou o consumo diário de ácido acético, seja na forma de vinagre, picles de endro ou comprimidos de vinagre, se teve algum impacto na HbA1c de indivíduos com DM2. Observou-se uma redução de 0,16% nos níveis de HbA1c com o uso de vinagre, contudo houve aumentos de 0,06% e 0,22% nos casos de ingestão de comprimidos e picles, respectivamente. Como resultado, o consumo regular de vinagre demonstrou uma melhoria modesta no controle glicêmico (JOHNSTON; WHITE; KENT, 2009).

Estudos com camundongos mostram que a suplementação de butirato apresenta benefícios na melhoria da sensibilidade à insulina em modelos animais de DM2 (HU et al., 2018; PEDERSEN et al., 2023) e pré-diabetes (MATHEUS et al., 2017). A administração de butirato demonstrou impactos positivos, não apenas em camundongos diabéticos, mas também em pré-diabéticos, indicando seu potencial terapêutico para prevenir a progressão da resistência à insulina em estágios iniciais. Além disso, os estudos destacam a eficácia do butirato na reversão da resistência à insulina associada à obesidade (GAO et al., 2009), apontando para sua utilidade na melhoria da regulação glicêmica em diversas condições metabólicas.

Outros estudos com camundongos demonstram que além da administração de butirato produzir melhora significativa na sensibilidade à insulina, também reduz de modo notável os níveis de glicose e HbA1c. Esses efeitos benéficos foram observados tanto em modelos com DM2 (KHAN; JENA, 2016) quanto em DM1 (HUANG et al., 2023), indicando o potencial terapêutico do butirato no controle glicêmico.

Além disso, pesquisas adicionais destacam o impacto positivo de outros AGCC em modelos animais. Em um estudo com camundongos diabéticos, a alimentação com 0,3% de acetato por 8 semanas resultou em níveis mais baixos de glicose plasmática em jejum e HbA1c em comparação com os camundongos do grupo controle (SAKAKIBARA et al., 2006).

Resultados semelhantes, com administração de propionato foram observados em ratos obesos hiperinsulinêmicos. No final do período de teste, as concentrações de glicose plasmática em jejum foram significativamente inferiores em camundongos que receberam dieta suplementada com propionato em comparação com o grupo controle (BERGGREN et al., 1996).

Essas evidências consolidam a variedade de benefícios proporcionados pelos AGCC, sugerindo que o butirato, acetato e o propionato apresentam potencial terapêutico na gestão abrangente da glicemia em diferentes contextos diabéticos.

Quadro 1 - Características dos estudos avaliando o efeito de AGCC em indivíduos com DM2 ou obesidade

Autores	Tempo de tratamento (semanas)	Intervenção	Doença	Resultados
GHEFLATI et al., 2019	8	acetato	DM2	reduz glicemia de jejum
JOHNSTON; WHITE; KENT, 2009	12	acetato	DM2	reduz HbA1c
VITALE et al., 2021	8	dieta mediterrânea = aumento butirato	sobrepeso/ obesidade	melhora sensibilidade à insulina
FREELAND; WILSON; WOLEVER, 2010	54	fibra de trigo = aumento acetato e butirato	hiperinsulinêmicos	aumento de GLP-1 = melhora sensibilidade à insulina
ZHAO et al., 2018	21	fibras = aumento AGCC	DM2	reduz HbA1c

Quadro 2 - Características de estudos avaliando o efeito de AGCC em camundongos diabéticos ou obesos

Autores	Tempo de tratamento (semanas)	Intervenção	Doença	Resultados
YADAV et al., 2013	8	probiótico = aumento butirato	Obesidade/ DM2	reduz peso reduz HOMA
MATHEUS et al., 2017	8	butirato	pré-DM	melhora sensibilidade à insulina
HU et al., 2018	6	butirato	DM2	melhora sensibilidade à insulina

PEDERSEN et al., 2023	5	butirato	DM2	melhora sensibilidade à insulina
GAO et al., 2009	16	butirato	obesidade	melhora sensibilidade à insulina
KHAN; JENA, 2016	10	butirato	DM2	reduz glicemia, HbA1c e resistência à insulina
HUANG et al., 2023	12	butirato	DM1	reduz glicemia
SAKAKIBAR A et al., 2006	8	acetato	DM2	reduz glicemia de jejum e HbA1c
BERGGREN et al., 1996	3	propionato	obesos hiperinsulinêmicos	reduz glicemia de jejum

5.5 Outros efeitos dos AGCC na saúde humana

Os AGCC, inicialmente associados ao controle glicêmico no diabetes, revelam-se como agentes com benefícios que transcendem o âmbito da glicose sanguínea. Em meio a esses benefícios está o efeito anti-inflamatório observado pela ação do butirato, um AGCC que atua como substrato energético para os colonócitos, fortalecendo a integridade do revestimento intestinal e promovendo a saúde do cólon (CANANI et al., 2011).

Além de seu papel na saúde intestinal, os AGCC destacam-se por sua capacidade de modular o sistema imunológico. Notavelmente, o ácido butírico demonstra propriedades anti-inflamatórias, contribuindo para a homeostase imunológica e potencialmente atenuando reações inflamatórias prejudiciais (VINOLO et al., 2011).

No cenário do controle do peso e metabolismo lipídico, os AGCC se revelam como aliados. O propionato, por exemplo, influencia a liberação de hormônios relacionados ao apetite, contribuindo para a regulação do peso corporal (CHAMBERS et al., 2014). Além disso, o propionato demonstrou efeitos benéficos na redução dos níveis de colesterol, sinalizando benefícios para a saúde cardiovascular (HAGHIKIA et al., 2022).

A contribuição dos AGCC à saúde cardiovascular estende-se ainda mais, destacando seu papel na modulação da pressão arterial e na melhoria da função endotelial, contribuindo para a regulação do tônus vascular e da circulação sanguínea (PLUZNICK, 2017).

Além de todos esses benefícios, os AGCC apresentam efeitos neuroprotetores, especialmente o butirato, sugerindo implicações positivas para a saúde cerebral (BOURASSA et al., 2016).

Em síntese, os ácidos graxos de cadeia curta não apenas desempenham um papel vital no controle do diabetes, mas também se revelam como agentes multifacetados, promovendo uma gama abrangente de benefícios para a saúde humana, desde a modulação do sistema imunológico até a contribuição para a saúde cardiovascular, destacando assim a importância como agentes promotores do bem-estar integral.

6. CONCLUSÃO

Diante dos estudos avaliados, conclui-se que as evidências disponíveis sobre os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e seu impacto no controle glicêmico revela uma tendência positiva, especialmente em relação ao butirato. Diversos estudos se concentraram nesse ácido graxo em particular, evidenciando sua influência significativa na glicemia. No entanto, é relevante destacar que, embora acetato e propionato também tenham demonstrado melhorar os níveis glicêmicos, a quantidade de pesquisas nesses dois compostos é comparativamente limitada.

Um aspecto importante a ser considerado é a escolha do parâmetro de avaliação do diabetes. A maioria dos estudos revisados não incluiu a hemoglobina glicada (HbA1c) como parte de suas análises. Assim, embora existam indicativos de melhoria no controle glicêmico com o consumo de AGCC, é prudente evitar afirmações sobre a eficácia desses ácidos graxos na gestão do diabetes, dada a ausência de dados específicos sobre a HbA1c.

Outro ponto a ser ressaltado é a duração limitada das intervenções nos estudos analisados. A maioria apresenta um período relativamente curto de acompanhamento, o que implica a necessidade de investigações mais extensas para compreender totalmente os efeitos a longo prazo dos AGCC no controle glicêmico.

Além disso, a complexidade do papel dos AGCC na regulação glicêmica ainda não foi totalmente elucidada. A questão de se esses efeitos benéficos são induzidos individualmente por cada ácido graxo ou se dependem de uma interação complexa entre eles permanece em aberto. As concentrações ideais para promover tais efeitos também carecem de clareza, indicando a necessidade de pesquisas mais aprofundadas para determinar as condições específicas que resultam nos benefícios desejados.

Embora as evidências sugiram um impacto positivo dos AGCC no controle glicêmico, a complexidade do cenário atual requer uma abordagem cautelosa ao interpretar os resultados. Novas pesquisas, com maior duração e foco na hemoglobina glicada, são essenciais para proporcionar uma compreensão mais completa do potencial terapêutico dos AGCC no contexto do diabetes.

No entanto, é importante ressaltar que, independentemente das incertezas em torno dos AGCC, a inclusão de fontes de fibras na alimentação diária não deve ser menosprezada, uma vez que pode ser uma estratégia complementar importante para melhorar o manejo da glicemia e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Carlos; DUARTE, Rui; CARVALHO, Davide. Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 38, n. 1, p. 53-63, 2019.
- AHOLA, Aila J. et al. Dietary patterns reflecting healthy food choices are associated with lower serum LPS activity. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 6511, 2017.
- AMAR, Jacques et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. **The American journal of clinical nutrition**, v. 87, n. 5, p. 1219-1223, 2008.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 33, n. Supplement_1, p. S62-S69, 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 46, n. 1, 2023.
- ARAÚJO, Leila Maria Batista; BRITTO, Maria M.; PORTO DA CRUZ, Thomaz R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**, v. 44, p. 509-518, 2000.
- BANTLE, John P. et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 31, p. S61-S78, 2008.
- BERGGREN, Anna M. et al. Influence of orally and rectally administered propionate on cholesterol and glucose metabolism in obese rats. **British Journal of Nutrition**, v. 76, n. 2, p. 287-294, 1996.
- BERNAUD, Fernanda Sarmiento Rolla; RODRIGUES, Ticiania C. Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 397-405, 2013.
- BOURASSA, Megan W. et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health?. **Neuroscience letters**, v. 625, p. 56-63, 2016.
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Brasília, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes mellitus. Caderno de Atenção Básica nº 16. Brasília, 2006.

CANANI, Roberto Berni et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*, v. 17, n. 12, p. 1519, 2011.

CANFORA, Emanuel E.; JOCKEN, Johan W.; BLAAK, Ellen E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 11, n. 10, p. 577-591, 2015.

CHAMBERS, Edward S. et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, p. gutjnl-2014-307913, 2014.

CREELY, Steven James et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 292, n. 3, p. E740-E747, 2007.

CRUZ, Gabriela Lopes da et al. Alimentos ultraprocessados e o consumo de fibras alimentares no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, p. 4153-4161, 2021.

DEFRONZO, Ralph A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, v. 58, n. 4, p. 773-795, 2009.

DEN BESTEN, Gijs et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, v. 54, n. 9, p. 2325-2340, 2013.

Diabetes Facets and Figures | International Diabetes Federation. Disponível em: <<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>>. Acesso em: 25 out. 2023.

DUNCAN, Sylvia H. et al. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA): acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Applied and environmental microbiology*, v. 68, n. 10, p. 5186-5190, 2002.

FREELAND, Kristin R.; WILSON, Charlotte; WOLEVER, Thomas MS. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *British Journal of Nutrition*, v. 103, n. 1, p. 82-90, 2010.

GAO, Zhanguo et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, v. 58, n. 7, p. 1509-1517, 2009.

GHEFLATI, Alireza et al. The effect of apple vinegar consumption on glycemic indices, blood pressure, oxidative stress, and homocysteine in patients with type 2 diabetes and

dyslipidemia: A randomized controlled clinical trial. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 33, p. 132-138, 2019.

GOMES, Aline Corado et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. **Nutrition journal**, v. 13, n. 1, p. 1-13, 2014.

HAGHIKIA, Arash et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. **European Heart Journal**, v. 43, n. 6, p. 518-533, 2022.

HOU, Qingtao et al. The metabolic effects of oats intake in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 7, n. 12, p. 10369-10387, 2015.

HU, Yimeng et al. Sodium butyrate mitigates type 2 diabetes by inhibiting PERK-CHOP pathway of endoplasmic reticulum stress. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 64, p. 112-121, 2018.

HUANG, Yinhua et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, n. 1, p. 451, 2023.

JOHNSTON, Carol S.; WHITE, Andrea M.; KENT, Shannon M. Preliminary evidence that regular vinegar ingestion favorably influences hemoglobin A1c values in individuals with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical practice**, v. 84, n. 2, p. e15-e17, 2009.

KHAN, Sabbir; JENA, Gopabandhu. Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: A comparative study with metformin. **Chemico-biological interactions**, v. 254, p. 124-134, 2016.

MANCO, Melania; PUTIGNANI, Lorenza; BOTTAZZO, Gian Franco. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. **Endocrine reviews**, v. 31, n. 6, p. 817-844, 2010.

MATHEUS, V. A. et al. Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice. **Experimental Biology and Medicine**, v. 242, n. 12, p. 1214-1226, 2017.

MELLO, Vanessa D. de; LAAKSONEN, David E. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 509-518, 2009.

OJO, Omorogieva et al. 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**, v. 13, n. 6, p. 1805, 2021.

PAPATHANASOPOULOS, Athanasios; CAMILLERI, Michael. Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. **Gastroenterology**, v. 138, n. 1, p. 65-72. e2, 2010.

PEDERSEN, Signe Schultz et al. Targeted Delivery of Butyrate Improves Glucose Homeostasis, Reduces Hepatic Lipid Accumulation and Inflammation in db/db Mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4533, 2023.

PLUZNICK, Jennifer L. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation. **Current hypertension reports**, v. 19, p. 1-5, 2017.

PUDDU, Alessandra et al. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. **Mediators of inflammation**, v. 2014, 2014.

PUSSINEN, Pirkko J. et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. **Diabetes care**, v. 34, n. 2, p. 392-397, 2011.

RATAJCZAK, Weronika et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). **Acta Biochimica Polonica**, v. 66, n. 1, p. 1-12, 2019.

SAKAKIBARA, Shoji et al. Acetic acid activates hepatic AMPK and reduces hyperglycemia in diabetic KK-A (y) mice. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 344, n. 2, p. 597-604, 2006.

SLAVIN, Joanne. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1417-1435, 2013.

TACO. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO. 4ª Edição. Campinas – SP, 2011

TANG, Ruiqi et al. Modulation of short-chain fatty acids as potential therapy method for type 2 diabetes mellitus. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 2021, 2021.

VINOLO, Marco AR et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. **Nutrients**, v. 3, n. 10, p. 858-876, 2011.

VITALE, Marilena 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**, v. 40, n. 2, p. 428-437, 2021.

WONG, Julia MW; JENKINS, David JA. Carbohydrate digestibility and metabolic effects. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 11, p. 2539S-2546S, 2007.

YADAV, Hariom et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. **Journal of biological chemistry**, v. 288, n. 35, p. 25088-25097, 2013.

ZHANG, Dan et al. Short-chain fatty acids in diseases. **Cell Communication and Signaling**, v. 21, n. 1, p. 212, 2023.

ZHAO, Liping et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. **Science**, v. 359, n. 6380, p. 1151-1156, 2018.