



REVIEW : PERAN *SHORT CHAIN FATTY ACIDS* DAN *FREE FATTY ACID RECEPTOR 2* TERHADAP DIABETES MELITUS TIPE-2

REVIEW : *THE ROLE OF SHORT CHAIN FATTY ACIDS AND FREE FATTY ACID RECEPTOR 2 AGAINST TYPE-2 MELLITE DIABETES*

Sukma Aulia Zahrani¹, Marita Kaniawati², Ari Yuniarto³

^{1,2,3} Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung

ABSTRAK

Hiperglikemia merupakan kondisi di mana terjadi peningkatan kadar gula darah melebihi batas normal. Terjadinya peningkatan kadar gula darah ini merupakan tanda dari penyakit Diabetes Melitus (DM) yang dapat terjadi karena kelainan sekresi insulin kerja insulin ataupun keduanya. Disfungsi mikrobiota dapat menyebabkan penyakit salah satunya Diabetes Melitus tipe-2. Mikrobiota usus menggunakan polisakarida seperti serat dan pati resisten sebagai substrat untuk proses fermentasi. Polisakarida yang tidak tercerna sempurna di lambung dan usus halus dimanfaatkan mikrobiota untuk proses fermentasi pada usus besar. *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) merupakan senyawa asam lemak rantai pendek yang dihasilkan oleh mikrobiota usus di usus besar sebagai produk fermentasi dan komponen makanan yang tidak diserap/tidak tercerna di usus halus. Produk fermentasinya mayoritas terdapat di usus besar yaitu asam asetat, asam propionat dan asam butirat. Tujuan *review* jurnal ini untuk mengetahui peran SCFA dan *Free Fatty Acid Receptor 2* (FFAR2) yang dapat menstimulasi pengeluaran insulin dengan melakukan pencarian dari beberapa artikel secara elektronik. Metode yang digunakan adalah *Narrative Literatur Review*. Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, diketahui bahwa SCFA berupa asam asetat dan asam propionat dapat mengaktifkan reseptor FFAR2 sehingga dapat menstimulasi pengeluaran hormon *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *peptide YY* (PYY) sehingga sensitivitas terhadap insulin meningkat dan kadar glukosa menurun.

Kata Kunci : DM-2, FFAR2, GLP-1, PYY, SCFA

ABSTRACT

Hyperglycemia is a condition in which an increase in blood sugar levels exceeds normal limits, an increase in blood sugar levels is a sign of Diabetes Mellitus (DM) which can occur due to abnormalities in insulin secretion, insulin work or both. Microbiota dysfunction can cause diseases, one of which is Diabetes Mellitus type-2, the intestinal microbiota uses polysaccharides such as fiber and resistant starch as a substrate for the fermentation process. Polysaccharides that are not completely digested in the stomach and small intestine are used by microbiota for the fermentation process in the large intestine. SCFA is a short chain fatty acid compound produced by the intestinal microbiota in the large intestine as a fermentation product and food components that are not absorbed / undigested in the small intestine, the majority of fermentation products are found in the large intestine, namely acetic acid, propionic acid and butyric acid. The purpose of this journal review is to determine the role of SCFA and FFAR2 receptors in stimulating insulin release by searching for several articles electronically. The method used is Narrative Literature Review. Based on the results of literature search, it was found that SCFA in the form of acetic acid and propionic acid can activate the FFAR2 receptor so that it can stimulate the release of GLP-1 and PYY hormones so that insulin sensitivity increases and glucose levels decrease.

Keywords : DM-2, FFAR2, GLP-1, PYY, SCFA

Alamat Korespondensi:

Sukma Aulia Zahrani : Universitas Bhakti Kencana, Jl Soekarno Hatta no. 754, Bandung
No. HP : 085722147808 . Email : sukmaauliazahrani@gmail.com

PENDAHULUAN

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) terjadi peningkatan penderita Diabetes Melitus (DM) di Indonesia dari 8,4 juta yang terjadi pada tahun 2000 meningkat menjadi 21,3 juta kemungkinan yang dapat terjadi pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) juga memprediksi terjadinya kenaikan penderita DM di Indonesia yang terjadi 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta kemungkinan yang akan terjadi pada tahun 2035 “(1).” Laporan yang didapatkan dari hasil Riset Kesehatan Dasar (RisKesDas) pada tahun 2018 sebesar 8,5% sekitar 20,4 juta penderita DM di Indonesia “(2).”

Hiperglikemia ialah salah satu keadaan yang disebabkan oleh kenaikan glukosa didalam darah melebihi batasan normal. Terbentuknya kenaikan kandungan gula dalam darah ialah salah satu ciri dari penyakit DM, peningkatan kadar gula darah yang terus meningkat dapat menimbulkan kerusakan pada pembuluh darah secara merata sehingga dapat pengaruhi beberapa organ seperti jantung, mata, ginjal serta saraf “(2).”

DM merupakan penyakit metabolik dengan ciri hiperglikemia

yang dapat disebabkan kelainan pengeluaran insulin, kerja insulin ataupun kedua-duanya “(1).” Insulin adalah hormon polipeptida yang dihasilkan sel- β pankreas untuk mengendalikan kadar gula dalam darah dengan menghambat pemecahan glikogen “(3).”

Beberapa penelitian mengungkapkan faktor mikrobiota usus dapat berpengaruh pada DM. Mikrobiota adalah kumpulan mikroorganisme pada tubuh manusia terdiri dari bakteri, *archae*, *eukariotik*, virus dan organisme lainnya. Kolonisasi mikrobiota terdapat pada saluran urin, kulit, saluran pernafasan dan usus besar. Bakteri yang hidup pada tubuh manusia sebagian besar terdapat pada usus besar berperan dalam proses fermentasi dari makanan yang tinggi serat “(4).”

Mikrobiota usus berperan dalam mengatur metabolisme sehingga dapat mempengaruhi gangguan metabolisme. Hasil fermentasi serat makanan oleh mikrobiota usus yaitu *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) seperti asetat, butirat dan propionat menjadi sumber energi inang dan bertindak sebagai molekul transduksi sinyal melalui *G-Protein Coupled Reseptors*. SCFA adalah senyawa asam lemak rantai pendek baik

lurus maupun bercabang yang memiliki 1-6 gugus karbon. Salah satu peran terpenting mikrobiota usus adalah mengkatabolisme serat makanan yang tidak terhidrolisis sepenuhnya oleh enzim inang di pencernaan. Produk utama fermentasi bakteri didalam usus adalah SCFA “(5).”

Pengaruh SCFA terhadap penurunan kadar glukosa plasma terdapat pada berbagai organ tubuh seperti pankreas, sel adiposa, sel otot dan kolon. SCFA akan memproduksi hormon pencernaan *peptide YY* (PYY) dan *glukagon-like peptide-1* (GLP-1). Reseptor yang berperan menstimulasi pelepasan hormon GLP-1 dan PYY berperan pada sel adiposa untuk meningkatkan penggunaan glukosa yang tersimpan di otot dan sel adiposa, sedangkan hormon GLP-1 pada pankreas berperan dalam meningkatkan pengeluaran hormon insulin dan penurunan glukosa, penurunan kadar glukosa yang dipengaruhi SCFA dengan reseptor FFAR2 “(6).”

Insulin merupakan hormon peptida yang dihasilkan oleh sel- β pankreas yang berperan dalam mengatur kadar glukosa darah dan mendorong pengambilan glukosa secara seluler terutama pada sel otot rangka dan pada

sel adiposa, serta menghambat lisis glikogen dalam hati. GLP-1 merupakan hormon incretin yang berpartisipasi untuk homeostatis glukosa, terutama untuk menurunkan konsentrasi glukosa plasma meningkatkan sekresi, resistensi insulin dan mempertahankan fungsi sel- β pankreas. GLP-1 disekresikan oleh sel L di usus, sel endokrin epitel usus tipe terbuka sebagai respon terhadap berbagai nutrisi “(7)”

Free Fatty Acid Receptor 2 (FFAR2) merupakan reseptor SCFA yang diaktivasi oleh asam asetat dan asam propionat. FFAR2 terekspresi di sel adiposa, sistem endokrin pencernaan dan jaringan imunitas. Reseptor ini akan menstimulasi pelepasan hormon pencernaan GLP-1 dan PYY. Pelepasan GLP-1 pada sel adiposa akan menurunkan akumulasi lemak pada sel adiposa sehingga sensitivitas terhadap insulin meningkat “(8).”

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa reseptor FFAR2 akan menstimulasi pelepasan hormon pencernaan GLP-1 yang akan menstimulasi pengeluaran insulin. GLP-1 merupakan hormon inkretin yang berperan dalam homeostatis glukosa, terutama untuk menurunkan konsentrasi glukosa plasma, meningkatkan sekresi

insulin dan mempertahankan fungsi sel beta pancreas “(3).”

Tujuan penulisan *review* jurnal ini untuk mengetahui peran SCFA dan reseptor FFAR2 yang dapat menstimulasi pengeluaran insulin dengan melakukan pencarian beberapa artikel secara elektronik untuk mengklarifikasi kemungkinan hubungan antara SCFA dan FFAR2 terhadap DM.

METODE

Strategi pencarian *literatur review* pada penelitian ini menggunakan pendekatan *literatur review* yang berfokus pada peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan *free Fatty Acids Receptor 2* (FFAR2) terhadap DM tipe-2. Pengumpulan *literatur review* menggunakan beberapa tahapan diantaranya pencarian artikel berdasarkan topik secara garis besar, pengelompokkan artikel berdasarkan relevansi dengan topik penelitian dan pengurutan struktur penjelasan serta perbandingan data yang saling berhubungan.

Pencarian jurnal menggunakan pencarian literatur dengan menggunakan *elektronik based* yaitu PubMed, Elsevier, dan *Google Scholar* yang dilengkapi dengan DOI pada setiap artikel. Setelah artikel terkumpul

selanjutnya dilakukan pengelompokkan sejumlah artikel yang telah didapatkan berdasarkan relevansi topik peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan *free Fatty Acids Receptor 2* (FFAR2) terhadap DM tipe-2.

Proses pemilihan literatur yang diambil berdasarkan kriteria jurnal menggunakan kata kunci diantaranya “*Gut Microbiota*”, “*Short Chain Fatty Acids* (SCFA)”, “*free Fatty Acids Receptor 2* (FFAR2)”, dan “*Diabetes Melitus (DM)*” yang diidentifikasi berdasarkan relevansi isi jurnal dan keterkaitan topik penelitian. Pencarian artikel jurnal yang digunakan pada rentang tahun 2010 – 2020. Artikel dikelompokkan berdasarkan tahun penelitian, artikel yang diutamakan berkisar penelitian 5 tahun terakhir, namun bila masih ada ilmu atau pembahasan yang belum berubah akan diperluas menjadi artikel dengan tahun penelitian 10 tahun terakhir. Selain berdasarkan tahun terbit kriteria jurnal atau artikel disaring berdasarkan judul literatur, abstrak dan kata kunci atau *keyword*.

PEMBAHASAN

Makanan tinggi serat berpengaruh terhadap SCFA di dalam tubuh dimana SCFA ini merupakan produk hasil

fermentasi dari makanan yang tidak dapat dicerna di usus halus dan masuk ke usus besar, pada usus besar terjadi proses fermentasi yang dihasilkan oleh mikrobiota, mikrobiota usus berkontribusi pada perolehan energi tubuh dan regulasi metabolisme sehingga dapat mempengaruhi perkembangan gangguan metabolisme seperti terjadinya penyakit DM “(9).” Pada penderita DM terjadi kekurangan keseragaman profil mikrobiota. Pada sebuah studi asosiasi metagenome pada manusia menunjukkan korelasi signifikan dengan mikrobiota usus tertentu “(10).” Pada pasien menunjukkan tingkat *Lactobacillus SPP* yang lebih tinggi dibandingkan dengan penderita non diabetes “(11).” *Lactobacillus SPP* berkorelasi positif dengan glukosa puasa dan kadar hemoglobin terglikosilasi (HbA1c), sedangkan pada *Clostridium spp* berkorelasi negatif dengan glukosa puasa “(12).” Bakteri yang hidup di dalam tubuh manusia merupakan bakteri yang bermanfaat, perannya membantu mencerna makanan, mengatur sistem imun dan perlindungan terhadap bakteri patogen. Bakteri mengubah makanan tinggi serat dengan cara berfermentasi menjadi asam lemak

rantai pendek (SCFA) atau yang disebut fermentasi sakarolitik. Produknya meliputi asam asetat, asam propionat dan asam butirat. Produksi ini dapat digunakan oleh sel inang dalam menyediakan sumber utama senergi dan nutrisi bagi manusia, serta membantu tubuh menyerap mineral penting seperti kalsium, magnesium dan zat besi “(13).”

Terdapat efek menguntungkan dari makanan tinggi serat dan SCFA pada diabetes. Prebiotik seperti serat makanan dan pati resisten difermentasi menjadi SCFA di usus besar oleh spesies bakteri komunal tertentu. SCFA di lumen usus diserap ke dalam enterosit dan akhirnya mencapai sirkulasi darah. SCFA dalam sirkulasi darah dapat mempengaruhi penyimpanan glukosa pada hati, otot dan lemak. Asetat mencapai otak dan dapat menurunkan nafsu makan sehingga konsumsi makanan dapat berkurang efek ini dapat berfungsi pada penderita DM tipe-2. Pada sel epitel usus SCFA dapat mengaktifkan GPR43/FFAR2 untuk meningkatkan fungsi penghalang usus dalam mencegah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh serangan bakteri. “(14).”

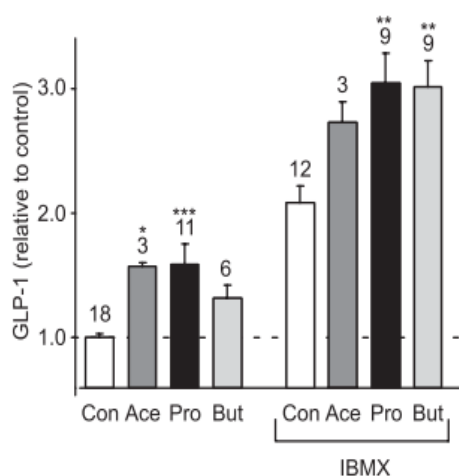
GRP43 yang dikenal juga sebagai FFAR2 diidentifikasi sebagai reseptor SCFA yang diaktivasi oleh asam asetat, asam propionat dan asam butirat. Aktivasi FFAR2 yang diinduksi SCFA terbukti dapat meningkatkan sekresi GLP-1 dalam kultur primer kolon tikus. GLP-1 adalah hormon incretin yang berperan dalam homeostatis glukosa terutama dengan menurunkan konsentrasi glukosa dalam darah dan meningkatkan sekresi insulin dan mempertahankan fungsi sel- β pankreas. Hormon GLP-1 juga dapat mempercepat pengosongan lambung dan berpengaruh terhadap penurunan berat badan “(15).” Sifat yang dimiliki SCFA ini memiliki sifat protektif terutama pada DM yang dapat teraktivasi oleh asam asetat dan asam propionat melalui reseptor FFAR2 “(16).” FFAR2 diekspresikan dalam sel-L endokrin usus, sehingga dapat merangsang pelepasan hormon PYY dan GLP-1, aktivasi FFAR2 yang diinduksi SCFA terbukti dapat meningkatkan sekresi GLP-1 dalam kultur primer kolon tikus “(9).” Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ørgaard *et al.*, 2019 menunjukkan SCFA dapat menghambat sekresi insulin yang distimulasi glukosa pada

hewan percobaan tikus berupa reseptor FFAR2. Reseptor FFAR2 ini tidak hanya terdapat pada sel enteroendokrin yang mengsekresi GLP-1 dan PYY tetapi juga pada pankreas di mana pengujian dilakukan dengan menggunakan pankreas tikus yang diisolasi yang merespon perubahan glukosa dan infus arginin “(17).”

Dalam merangsang sekresi hormon GLP-1, SCFA yang dominan terlibat adalah asam asetat dan asam propionat. Hasil pengujian yang dilakukan menunjukkan dalam kultur kolon murine primer asetat dan propionate (1 mmol/L) secara signifikan merangsang sekresi GLP-1 selama 2 jam periode inkubasi (Gambar.1) Sekresi ditingkatkan lebih lanjut pada penambahan 100 $\mu\text{mol/L}$ *Phosphodiesterase inhibitor isobutyl methyl xanthine* (IBMX) “(16).”

Propionat merupakan SCFA yang dapat mengaktifkan reseptor FFAR2, berdasarkan penelitian yang dilakukan Psichas *et al.*, 2015 bahwa reseptor SCFA berupa FFAR2 terdapat pada sel enteroendokrin kolon L. Pengujian dilakukan dengan menggunakan hewan percobaan tikus wistar secara *in vitro* dengan menilai efek propionat pada pelepasan hormon usus, kemudian

dilakukan pengembangan teknik *in vivo* untuk menilai pelepasan hormon usus kedalam vena portal setelah pemberian infus kolon propionat. Berdasarkan hasil yang diperoleh propionat merangsang pelepasan PYY dan GLP 1 dari sel L murin primer dalam kultur kolon murine primer, konsentrasi fisiologis propionat sebesar 1-50 mmol secara signifikan merangsang sekresi GLP-1 dan PYY setelah 2 jam inkubasi konsentrasi propionat yang lebih tinggi menyebabkan peningkatan pada pelepasan PYY dan GLP-1 di mana pada pemberian 50 mmol propionat pada pelepasan hormon usus tetap sangat signifikan bila dibandingkan dengan kontrol iso-osmotik NaCl (Gambar.2) “(17).”



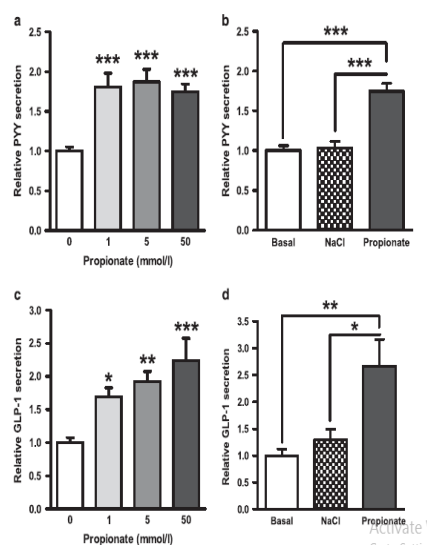
Gambar 1. Pengaruh SCFA pada sekresi GLP-1 “(16).”

Selain propionat yang berperan dalam menstimulasi hormon GLP-1 dan

PYY, asetat memiliki peran dalam peningkatan hormon GLP-1 dan PYY sekresi insulin. Hasil penelitiannya menunjukkan penambahan asetat berperan dalam *glucose stimulates insulin secretion* (GSIS) melalui reseptor FFAR2 “(19).” Hormon PYY dan GLP-1 memainkan peran penting dalam regulasi asupan makanan dan sekresi insulin, produksi tertinggi dalam sel enteroendokrin yang terletak di usus bagian distal mencerminkan tempat di mana konsentrasi SCFA yang diproduksi oleh mikrobiota usus “(20).” Bagian kolon tikus yang digunakan untuk mempelajari efek dari SCFA di mana dominan terbentuk asetat, propionat dan butirir, menunjukkan bahwa infus luminal terutama vaskular asetat secara signifikan meningkatkan sekresi GLP-1 pada kolon dan sedikit sekresi PYY setelah peningkatan CAMP intraseluler. SCFA dapat meningkatkan sekresi GLP-1 dan PYY pada kolon tikus di mana SCFA dimetabolisme dan dapat berfungsi sebagai sumber energi kolonosit “(21).”

GLP-1 adalah hormon multifungsional dalam metabolisme glukosa dan fungsi usus yang dilepaskan oleh sel enteroendokrin, konsentrasi plasma GLP-1 ditingkatkan

oleh serat makanan yang tidak dapat dicerna menjadi SCFA “(22).”



Gambar 2. Pengaruh Propionat terhadap Peningkatan Hormon GLP-1 dan PYY “(18).”

SCFA dapat dihasilkan oleh fermentasi bakteri yang terlibat dalam proliferasi sel enteroendokrin dan pelepasan hormon melalui reseptor asam lemak bebas 2 (FFAR2) pada usus besar. Fructo- oligosaccharide (Fructo-OS) karbohidrat yang tidak dapat dicerna dapat difermentasi digunakan sebagai sumber SCFA. Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus yang diberikan Fructo-OS 5% dan 5-hydroxytryptamine (5-HT) selama 28 hari, analisis dilakukan pada hewan percobaan tikus di mana suplementasi Fructo-OS pada tikus meningkatkan kepadatan sel enteroendokrin positif FFA2 di usus besar proksimal tikus

lebih dari dua kali lipat. Karbohidrat tidak dapat dicerna sehingga dapat difermentasi untuk meningkatkan jumlah sel-L positif FFA2 di kolon proksimal tikus, aktivasi FFA2 oleh SCFA dapat menjadi pemicu untuk produksi dan pelepasan GLP-1 oleh sel-L enteroendokrin “(22).”

KESIMPULAN

FFAR2 sebagai reseptor SCFA yang diaktivasi oleh asam asetat dan asam propionat dapat menstimulasi pelepasan hormon pencernaan GLP-1 dan PYY. Pelepasan GLP-1 pada sel adiposa akan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin sehingga kadar glukosa menurun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rudianto AD. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2011. 2015. 1–58 p.
2. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, Kusnadi Y, et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. Perkumpulan Endokrinol Indones [Internet]. 2019;1–117. Available from: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2020/07/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF-1.pdf>
3. Puddu A, Sanguinetti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the Gut Microbiota Short-Chain Fatty Acids as Key

- Pathophysiological Molecules Improving Diabetes. 2014;2014.
4. Sudarmono PP. Mikrobioma: Pemahaman Baru tentang Peran Mikroorganisme dalam Kehidupan Manusia. *eJournal Kedokt Indones*. 2016;4(2).
 5. Ichimura A, Hasegawa S, Kasubuchi M, Kimura I. Free fatty acid receptors as therapeutic targets for the treatment of diabetes. *Front Pharmacol*. 2014;5(NOV):1–6.
 6. Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–40.
 7. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the Gut Microbiota Short-Chain Fatty Acids as Key Pathophysiological Molecules Improving Diabetes Evidence for the Gut Microbiota Short-Chain Fatty Acids as Key Pathophysiological Molecules Improving Diabetes. 2014;(August).
 8. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 121, *Advances in Immunology*. Elsevier Inc.; 2014. 91–119 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>
 9. Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A, Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2839–49.
 10. Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5(2).
 11. Lê KA, Li Y, Xu X, Yang W, Liu T, Zhao X, et al. Alterations in fecal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in type 2 diabetic patients in Southern China population. *Front Physiol*. 2013;3 JAN(January):1–6.
 12. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Rosa M Di, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab [Internet]*. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004>
 13. Hasibuan FEB, Kolondam BJ. Interaksi Antara Mikrobiota Usus Dan Sistem Kekebalan Tubuh Manusia. *J Ilm Sains*. 2017;17(1):35.
 14. Kim CH. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes? *Nat Publ Gr [Internet]*. 2017;15(2):88–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2017.57>
 15. Prentice KJ, Wheeler MB. FFAR out new targets for diabetes. *Cell Metab [Internet]*. 2015;21(3):353–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.015>
 16. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled

- receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364–71.
17. Ørgaard A, Jepsen SL, Holst JJ. Short-chain fatty acids and regulation of pancreatic endocrine secretion in mice. *Islets* [Internet]. 2019;11(5):103–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/19382014.2019.1587976>
 18. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, Hanyaloglu AC, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes*. 2015;39(3):424–9.
 19. Priyadarshini M, Villa SR, Fuller M, Wicksteed B, Mackay CR, Alquier T, et al. An acetate-specific GPCR, FFAR2, regulates insulin secretion. *Mol Endocrinol*. 2015;29(7):1055–66.
 20. Larraufie P, Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, Dore J, Gribble FM, Reimann F, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-18259-0>
 21. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, Holst JJ. The impact of short-chain fatty acids on glp-1 and pyy secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(1):G53–65.
 22. Kaji I, Karaki SI, Tanaka R, Kuwahara A. Density distribution of free fatty acid receptor 2 (FFA2)-expressing and GLP-1-producing enteroendocrine L cells in human and rat lower intestine, and increased cell numbers after ingestion of fructo-oligosaccharide. *J Mol Histol*. 2011;42(1):27–38.