

PERAN SENYAWA BIOAKTIF RUMPUT LAUT TERHADAP RESPON GLUKOSA DARAH PADA INDIVIDU OBESITAS: LITERATUR REVIEW

Nissa Anggriany¹, Etika Ratna Noer^{1*}, Ani Margawati¹, Adriyan Pramono¹, dan Gemala Anjani¹

¹Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Jawa Tengah, Indonesia

*Korespondensi : etikaratna@fk.undip.ac.id

ABSTRACT

Obesity is considered as a risk factor for insulin resistance and hyperglycemia. Strategies for glycemic control are necessary in order to prevent obese individuals from developing diabetes mellitus. Over the last few years, research regarding natural products obtained from seaweed has increased since it contains various bioactive compounds; such as, polysaccharides, polyphenols, carotenoids, fucoxanthin and others. These compounds appear to have various biological effects which are beneficial to health; such as, antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and anti-diabetic activities. In addition, the low energy content of seaweed and various bioactive compounds can prevent diabetes through various mechanisms. This narrative review provides summary of the various bioactive compounds contained in seaweed and provides a summary regarding the mechanisms of seaweed bioactive compounds on blood glucose responses in obese individuals.

Keywords: Seaweed; bioactive compounds; blood glucose; obesity

ABSTRAK

Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya resistensi insulin dan hiperglikemia. Kontrol glikemik sangat penting untuk menjaga individu obesitas agar tidak sampai pada kondisi diabetes mellitus, sehingga diperlukan strategi untuk mengontrol glikemik. Selama beberapa tahun terakhir, penelitian terkait produk alami yang diperoleh dari rumput laut semakin meningkat karena mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti polisakarida, polifenol, karotenoid, fukosantin dan lainnya. Senyawa tersebut tampaknya memiliki berbagai efek biologis yang bermanfaat bagi kesehatan seperti aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan antidiabetes. Selain itu, kandungan energi yang rendah pada rumput laut dan berbagai senyawa bioaktif dapat mencegah diabetes melalui berbagai mekanisme. Tinjauan naratif ini merangkum berbagai kandungan senyawa bioaktif rumput laut dan memberikan ringkasan terkait mekanisme senyawa bioaktif rumput laut terhadap respon glukosa darah pada individu obesitas.

Kata Kunci: Rumput laut; senyawa bioaktif; glukosa darah; obesitas

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya resistensi insulin dan hiperglikemia. Obesitas dapat disebabkan oleh gangguan homeostasis energi yang dipengaruhi oleh gaya hidup, genetik dan lingkungan.¹ Pada kondisi obesitas terjadi terjadi penumpukan sel adiposit yang dapat meningkatkan jaringan adiposa tubuh, sehingga kondisi ini dapat menurunkan pengambilan glukosa di jaringan perifer dengan melepaskan *free fatty acid* (FFA). Dimana peningkatan FFA plasma dapat mendorong terjadinya *insulin resistant* (IR) yang menghambat penyerapan glukosa.^{2,3} Kelainan glukosa pertama yang terdeteksi adalah peningkatan kadar glukosa darah postprandial karena berkurangnya sekresi insulin fase pertama. Seiring waktu, penurunan lebih lanjut pada fungsi sel β pankreas dapat menyebabkan

peningkatan kadar glukosa darah puasa.⁴ Kontrol glikemik sangat penting untuk menjaga individu obesitas agar tidak sampai pada kondisi diabetes mellitus, sehingga diperlukan strategi untuk mengontrol glikemik pada penderita obesitas.⁵

Strategi gizi dalam mempertahankan kontrol glikemik dapat dilakukan dengan mengurangi asupan karbohidrat, mengonsumsi karbohidrat dengan *glykemic index* (GI) dan *glycemic load* (GL) rendah, serta meningkatkan asupan serat.⁶ Pangan dengan GI rendah dan tinggi serat dapat menurunkan laju penyerapan glukosa dengan menekan enzim pencernaan seperti α -amylase dan α -glucosidase sehingga tidak terjadi lonjakan kadar glukosa darah postprandial.^{7,8} Selain itu, Serat pangan dapat mereduksi difusi glukosa darah, mengurangi pemecahan glukosa yang dilakukan oleh enzim α -

amylase, memperpanjang waktu absorpsi karbohidrat sehingga dapat menurunkan peningkatan kadar glukosa postprandial dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan ekspresi *glucose transporter type 4* (GLUT-4) yang terutama dilakukan oleh jenis serat pangan yang tidak larut air.^{9, 10}

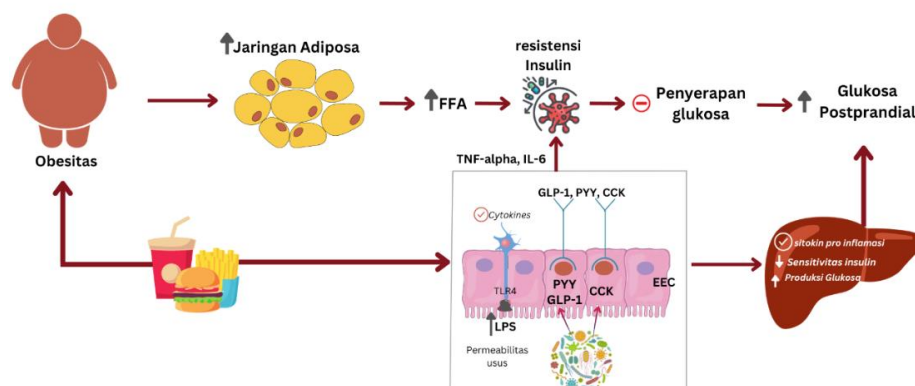
Saat ini, banyak senyawa bioaktif dari tumbuhan yang telah diteliti manfaatnya terhadap respon glukosa darah. Beberapa contoh sumber tanaman yang memiliki efek pada glukosa darah yaitu kacang hitam, buncis, gandum, pisang, apel, *blackcurrant* dan rumput laut.^{11, 12, 13, 14} Rumput laut dapat mengontrol kadar glukosa darah karena memiliki banyak kandungan senyawa bioaktif.^{15, 16} Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak polifenol dari rumput laut coklat *Ascophyllum nodosum* dan *Fucus vesiculosus* dapat meningkatkan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) dan menurunkan C-peptide plasma, yang signifikan.¹⁷ Polifenol dari rumput laut coklat (*Lessonia trabeculate*) memiliki aktivitas antioksidan yang baik, dan mampu menghambat α -glucosidase dan lipase dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa, insulin, perbaikan serum profil lipid, dan parameter stress antioksidan.¹⁸ Rumput laut memiliki total energi yang rendah namun memiliki sumber serat yang tinggi, hal ini menjadikan rumput laut sebagai salah satu alternatif dalam mengurangi kadar glikemia dan insulin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsumsi rumput laut coklat jenis *Laminaria digitata* atau *Undaria pinnatifida* dapat menurunkan respon glukosa darah postprandial pada menit ke-40 dan menit ke-90.¹⁹ Selain itu, rumput laut coklat (*Ecklonia cava*) yang mengandung 13% polifenol juga dapat menurunkan glukosa darah postprandial pada interval ke-30 dan ke-60.²⁰

Sebuah tinjauan baru-baru ini menunjukkan bahwa rumput laut memiliki beberapa aktivitas biologis, diantaranya sifat antioksidan, anti-inflamasi, antitumor, dan antimikroba.²¹ Selain itu, rumput laut (*U.lactuca*) juga memiliki efek

imunomodulator karena kandungan polisakaridanya.²² Tinjauan sebelumnya telah menggambarkan kandungan bioaktif rumput laut dengan berbagai penerapannya baik untuk dikonsumsi, obat-obatan, pupuk serta biosintesis agar-agar industri dan alginat.²³ Namun, tinjauan terkait pemberian rumput laut terhadap respon glukosa pada individu obesitas masih sangat terbatas. Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan literatur ini adalah untuk mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif rumput laut terhadap mekanisme respon glukosa pada individu obesitas.

Respon Glukosa Pada Darah Pada Kondisi Obesitas

Obesitas dapat menyebabkan peradangan kronis sistemik dan lokal tingkat rendah yang berujung pada munculnya resistensi insulin.¹ Pada kondisi obesitas terjadi penumpukan sel adiposit yang dapat meningkatkan jaringan adiposa tubuh, sehingga kondisi ini dapat menurunkan pengambilan glukosa di jaringan perifer dengan melepaskan *free fatty acid* (FFA). Dimana peningkatan FFA plasma dapat mendorong terjadinya *insulin resistant* (IR) yang menghambat penyerapan glukosa. Kelainan glukosa pertama yang terdeteksi adalah peningkatan kadar glukosa darah postprandial karena berkurangnya sekresi insulin fase pertama. Seiring waktu, penurunan lebih lanjut pada fungsi sel β pankreas dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa puasa. Beberapa studi menunjukkan bahwa subjek dengan kelebihan berat badan ditemukan telah mengalami penurunan sensitivitas insulin. Pada kondisi kelebihan berat badan juga memiliki faktor yang membuat mereka rentan mengalami hiperglikemia seperti peningkatan jaringan adiposa dan peningkatan sitokin proinflamasi. Selain itu, penurunan sekresi insulin postprandial menyebabkan peningkatan sekresi glukagon yang menghasilkan peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan pengambilan glukosa oleh sel sehingga terjadi hiperglikemia yang dapat berakibat pada munculnya DMT2.^{2, 3, 4}



Gambar 1. Respon Glukosa darah Pada Kondisi Obesitas^{2-4,24,25}

Selain itu diet tinggi lemak dan tinggi gula menginduksi perubahan komposisi mikrobiota saluran cerna termasuk pengurangan *Bacteroidetes* yang menyebabkan terjadinya endotoksemia metabolik melalui peningkatan *lipopolysaccharides* (LPS) yang diproduksi oleh bakteri saluran cerna, kemudian diangkut ke kapiler usus melalui ikatan dengan *toll-like receptor-4* (TLR4) pada mukosa usus. Aktivasi TLR4 di epitel usus menyebabkan perubahan permeabilitas usus dan peningkatan LPS yang merangsang sekresi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IL-1 β dan IL-6 yang menimbulkan *low grade inflammation*. Selain itu, kaskade reaksi intraseluler akibat aktivasi TLR-4 oleh LPS juga memicu produksi molekul-molekul intraseluler yang menghambat aktivasi jalur signal insulin sehingga menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin dapat menghambat lipogenesis dengan cara menurunkan uptake glukosa di jaringan adiposa. Selain itu resistensi insulin juga mengaktifkan *hormone sensitive lipase* yang akan meningkatkan lipolisis trigliserida di jaringan adiposa, sehingga akan menghasilkan FFA dan trigliserida yang tinggi dalam darah.^{24, 25}

Peranan senyawa bioaktif yang berasal dari tumbuhan telah menjadi salah satu strategi gizi dalam kontrol glikemik secara alami. Pangan nabati yang mengandung komponen biaktif seperti fenolik memiliki fungsi perlindungan terhadap kesehatan yang dipengaruhi pola makan dan gaya hidup termasuk diabetes tipe 2. Senyawa ini memiliki struktur molekuler dengan sifat antioksidan yang dapat melawan kerusakan akibat stress oksidatif. Selain sifat antioksidan, senyawa bioaktif fenolik memiliki aktivitas fungsional terapeutik seperti meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi keluaran glukosa hati, menghambat aktivitas enzim pencernaan karbohidrat utama, dan memodulasi penyerapan glukosa dalam aliran darah.²⁶ Senyawa bioaktif alami dari tumbuhan seperti fenolik telah menunjukkan aktivitasnya dalam kontrol glikemik. Salah satu tumbuhan dengan berbagai kandungan senyawa bioaktif di alam adalah rumput laut yang memiliki efek pada kesehatan khususnya respon glukosa darah.²⁷

Nutrisi dan Kandungan Bioaktif Rumput Laut

Rumput laut atau ganggang laut (makroalga) sebagai bahan makanan dan obat telah lama populer terutama di negara-negara Asia. Berdasarkan klasifikasi taksonomi dan pigmen warnanya rumput laut dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok yaitu rumput laut merah (*Rhodophyta*), rumput laut coklat (*Phaeophyta*), dan rumput laut hijau (*Chlorophyta*).^{28, 29} Pigmen dasar pada rumput laut meliputi klorofil, karotenoid, fikobiliprotein. warna

hijau disebabkan oleh adanya klorofil a dan b, warna coklat kehijauan disebabkan oleh *fukosantin*, klorofil a dan c, dan warna merah disebabkan oleh *phycobilins*, seperti *phycoerythrin* dan *phycocyanin*.³⁰ Rumput laut mengandung beberapa senyawa bioaktif yang dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dan energi masyarakat serta meningkatkan kesehatan hingga mencegah penyakit.³¹ Komponen bioaktif rumput laut bervariasi tergantung pada spesies, kondisi budidaya (pH, suhu, intensitas cahaya), dan periode panen.²³ Rumput laut memiliki kandungan kalori yang rendah tetapi tinggi vitamin dan mineral, asam lemak tak jenuh ganda, serta senyawa polifenol, karotenoid, karbohidrat (polisakarida) dan protein (Gambar 2).

Polisakarida

Polisakarida merupakan makromolekul utama dalam rumput laut yang menyumbang lebih dari 80% beratnya, tetapi sebagian besar tidak dapat dicerna oleh manusia karena tidak adanya enzim yang dibutuhkan dalam saluran pencernaan, sehingga rumput laut diklasifikasikan memiliki serat makanan yang tinggi sekitar 33-75%.³² Polisakarida alga berbeda dengan polisakarida yang ditemukan pada tumbuhan darat karena mengandung poliuronida unik beberapa di antaranya bersifat piruvilasi, termetilasi, tersulfasi, atau asetat. Polisakarida ini bersifat spesifik pada setiap jenis alga seperti misalnya, rumput laut hijau (*Chlorophyta*) kaya akan ulvan, rumput laut coklat (*Phaeophyta*) mengandung alginat, fukoidan dan laminaran sedangkan, rumput merah (*Rhodophyta*) dicirikan oleh kandungan karagenan, agar, xilan dan galaktan yang memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antidiabetes dan antikoagulan.^{28, 33}

Karagenan adalah polisakarida yang terdapat pada dinding sel rumput laut merah dikenal sebagai sumber industri galaktan tersulfasi yang larut dalam air dan memiliki sifat pembentukan gel dan tekstur seperti karagenan dan agarkoloid. Sumber utama karagenan adalah rumput laut merah seperti *Sarcothalia crispate*, *Gigartina skottsbergii*, *Euclidean cottonii*, dan *Chondrus crispus*.³⁴ Polisakarida fukoidan, biasanya di produksi oleh alga coklat seperti *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria japonica*, *Fucus vesiculosus* dapat mengurangi kadar kolesterol darah dan mencegah sindrom metabolik.³⁵ Selain karagenan alginat (asam β -*d*-mannuronik, asam α -*l*-guluronik, *d*-guluronik, atau *d*-mannuronik) adalah polisakarida non-sulfat yang diisolasi dari rumput laut coklat tua *Laminaria digitata*. Alginat yang diisolasi dari alga coklat memiliki fungsi nutrisi atau manfaat bagi kesehatan usus, berperan dalam pengikatan air. Selain itu, karena sifatnya yang dapat mengikat, alginat dapat

mengubah bioabsorpsi mineral, membantu menjaga berat badan, mencegah kelebihan berat badan dan obesitas dan menurunkan hipertensi.³⁶

Tabel 1. Senyawa Bioaktif Rumput Laut

Kelas Rumput laut	Spesies Rumput Laut	Jenis Senyawa Bioaktif	Senyawa Bioaktif	Referensi
Rumput Laut Coklat (<i>Phaeophyceae</i>)	<i>Laminaria hyperborea</i>	Polisakarida	Alginat, Laminaran	37, 38
	<i>Laminaria digitata</i>	Polisakarida	Alginat, Laminaran	37, 38
	<i>Laminaria japonica</i>	Pigmen	Fukosantin, laminaran	38
	<i>Sargassum horneri</i>	Pigmen	Fukosantin	38
	<i>Sargassum polycystum</i>	Polisakarida	Fukoidan	39
	<i>Sargassum angustifolium</i>	Pigmen	Fukosantin	40
	<i>Undaria pinnatifida</i>	Pigmen	Fukosantin	38
	<i>Fucus vesiculosus</i>	Polisakarida	Fukoidan, Phlorotannin	41, 42, 43
	<i>Ascophyllum nodosum</i>	Polifenol	Phlorotannin, Flavonoid	43
	<i>Ecklonia cava</i>	Polifenol	Phlorothannin (8,8'-bieckol)	44
	<i>Turbinaria ornate</i>	Polisakarida	Laminaran	38
Rumput Laut Merah (<i>Rhodophyceae</i>)	<i>Grateloupia truturu</i>	Lipid polar	Fosfolipid, glikolipid, lipid betaine, fosfolipid	45
	<i>Kappaphycus alvarezii</i>	Polisakarida	Karagenan, poligalaktan sulfat	21, 46
	<i>Gracilaria opuntia</i>	Polisakarida, Protein	Poligalaktan sulfat, AAE	46, 47
	<i>Chondorus crispus</i>	Polisakarida, Pigmen, Polifenol	Karagenan, Karotenoid (β -karoten, zeaxanthin, lutein) Flavonoid	48, 49
	<i>Palmaria sp.</i>	Polisakarida, Protein	Xilan, AAE	47, 49
	<i>Porphyra sp.</i>	Polisakarida, Protein	Porpiran, AAE	47, 49
	<i>Gelidium elegans</i>	Polisakarida, Protein	Agar, karagenan, AAE	47, 49
	<i>Gigartina</i>	Polisakarida	Karagenan	48
<i>Hypnea</i>	Polisakarida	Karagenan	48	
Rumput Laut Hijau (<i>Chryophyceae</i>)	<i>Ulva sp.</i>	Polisakarida, Protein, Pigmen	Ulvan "xylorhamnoglukuronan", AAE, Fukosantin	50, 47
	<i>Pterosperma cristatum</i>	Pigmen	Karotenoid	51
	<i>Cladophora socialis</i>	Polifenol	Cladophorol	51
	<i>Avrainvillea longicaulis</i>	Polifenol	Bromofenol	51
	<i>Caulerpa cupressoides</i>	Protein	Lektin	47
	<i>Chaetomorpha</i>	Sterol, Trepren	Kolesterol, ergosterol, 28-isofucosterol	52
	<i>Cladophora prolifera</i>	Protein	AAE	47
	<i>Enteromorpha prolifera</i>	Polisakarida	asam glukuronat, rhamnosa, dan xilosa	53
	<i>Codium fragile</i>	Pigmen	Fukosantin	54

Keterangan: AAE: Asam amino esensial, *sp.*: spesies

Senyawa Fenolik

Rumput laut merupakan sumber pangan penting di beberapa negara Asia yang memiliki berbagai macam senyawa bioaktif. Selain polisakarida rumput laut juga memiliki kandungan senyawa fenolik seperti flavonoid, phlorotannin, bromofenol dan polifenol. Dibandingkan rumput laut merah dan hijau, rumput laut coklat memiliki kandungan polifenol yang lebih tinggi. Polifenol merupakan kelompok senyawa heterogen yang selanjutnya dikategorikan menjadi asam fenolik, flavonoid, stiblen, lignan, dan senyawa fenolik

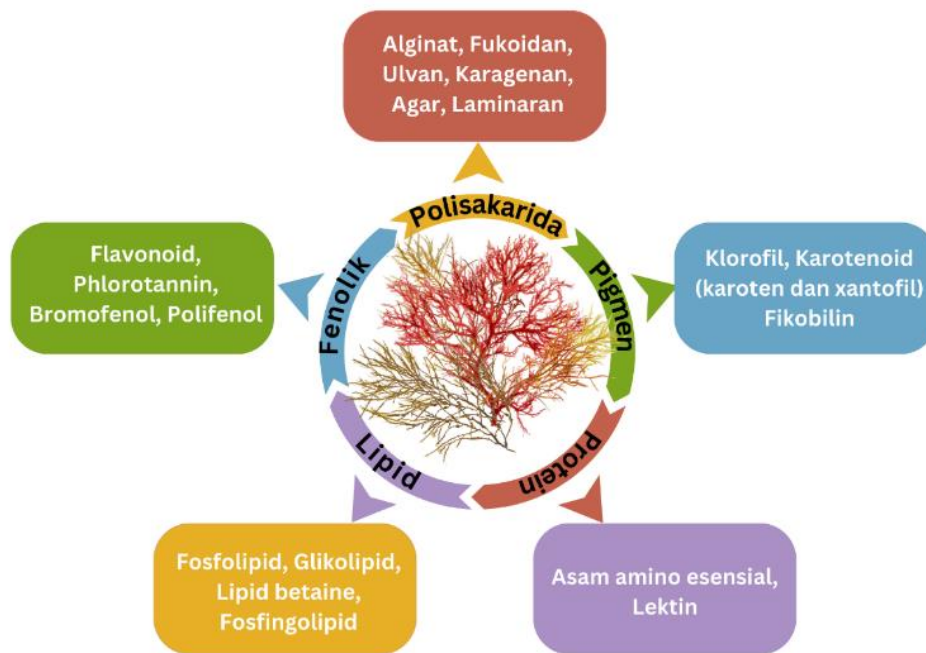
lainnya berdasarkan struktur kimianya. Proporsi senyawa fenolik terbesar yang terdapat pada rumput laut hijau adalah bromofenol, asam fenolik, dan flavonoid, serta memiliki kandungan flavon glikosida hesperidin.⁵¹ Rumput laut coklat dikenal karena kandungan phlorotanninnya yang tinggi, polimer rumit yang terdiri dari *oligomer phloroglucinol* (*1,3,5-trihydroxybenzene*), sedangkan rumput laut merah atau hijau dikenal karena asam fenoliknya, flavonoid atau bromofenol. Polifenol yang diekstraksi dari rumput laut dikaitkan dengan berbagai fungsi biologis, mengandung efek

antimikroba, antikanker, antivirus, antiobesitas, antitumor, antiproliferatif, antidiabetik, antiinflamasi, atau antioksidan. Bahan aktif fenolik dalam rumput laut juga berbeda-beda tergantung warnanya merah, hijau, atau coklat.⁵⁵ Flavonoid yang banyak ditemukan pada rumput laut dapat berupa rutin, quersitin, dan hesperidin. Sedangkan, pada rumput laut merah jenis *Chondrus crispus* dan *Porphyra sp.* serta rumput laut coklat jenis *Sargassum muticum* mengandung isoflavon, seperti genistein dan dadzein. Selain itu, beberapa phlorotannin yang diperoleh dari *Eclonia cava* yaitu *fucodiphloroethol*, *dieckol*, *eckol*, dan *phlorofucofuroeckol* juga memiliki efek pada sitotoksik pada sel kanker manusia.⁵⁶

Pigmen

Pigmen alami pada rumput laut dapat berupa klorofil, karotenoid dan fikobilin. Dimana pigmen alami ini dapat mempengaruhi warna dari setiap

rumpaut laut. Karotenoid merupakan zat fitokimia yang bertanggungjawab atas warna dari tumbuhan dan memiliki peran penting dalam pencegahan penyakit dan menjaga kesehatan. Karotenoid dibagi menjadi karoten dan xantofil, dimana karoten tidak mengandung oksigen sedangkan xantofil mengandung oksigen. Kelompok xantofil meliputi *fucoxanthin*, *lutein*, *zeaxanthin*, *neoxanthin*, *canthaxanthin*, *violaxanthin*, *capsorubin*, *astaxanthin* dan α - *cryptoxanthin* dan β - *cryptoxanthin*.⁵⁷ Fukosantin merupakan karotenoid xantofil yang menyumbang lebih dari 10% dari total produksi karotenoid di alam. Fukosantin biasanya terkandung dalam *Fucus vesiculosus* dan *Ascophyllum nodosum*.³⁰ Fukosantin mengandung ikatan allen yang tidak biasa, fungsi epoksida dan gugus karbonil terkonjugasi dalam rantai poliena, yang membuatnya memiliki aktivitas biologis termasuk antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antiobesitas.⁵⁷



Gambar 2. Senyawa Bioaktif pada Rumpaut laut ^{51, 57-59}

Lipid

Meskipun rumput laut memiliki kandungan lipid yang rendah, namun senyawa ini dapat dikatakan sebagai sumber asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) termasuk omega-3 rantai panjang. Asam lemak seperti α -linolenat, asam *eicosapentaenoic* dan asam *docosahexaenoic* telah dianggap sebagai modulator penting dalam mengurangi risiko kanker dan penyakit kardiovaskular. PUFA Omega-3 sebagian besar terdapat dalam bentuk teresterifikasi dalam lipid polar, terutama sebagai glikolipid dan fosfolipid, yang baru-baru ini diidentifikasi pada spesies makroalga hijau, merah dan coklat yang dapat

dimakan *Ulva rigida*, *Codium tomentosum*, *Gracilaria sp.*, *Palmaria palmata*, *Porphyra dioica* dan *Fucus vesiculosus*.⁵⁸

Protein

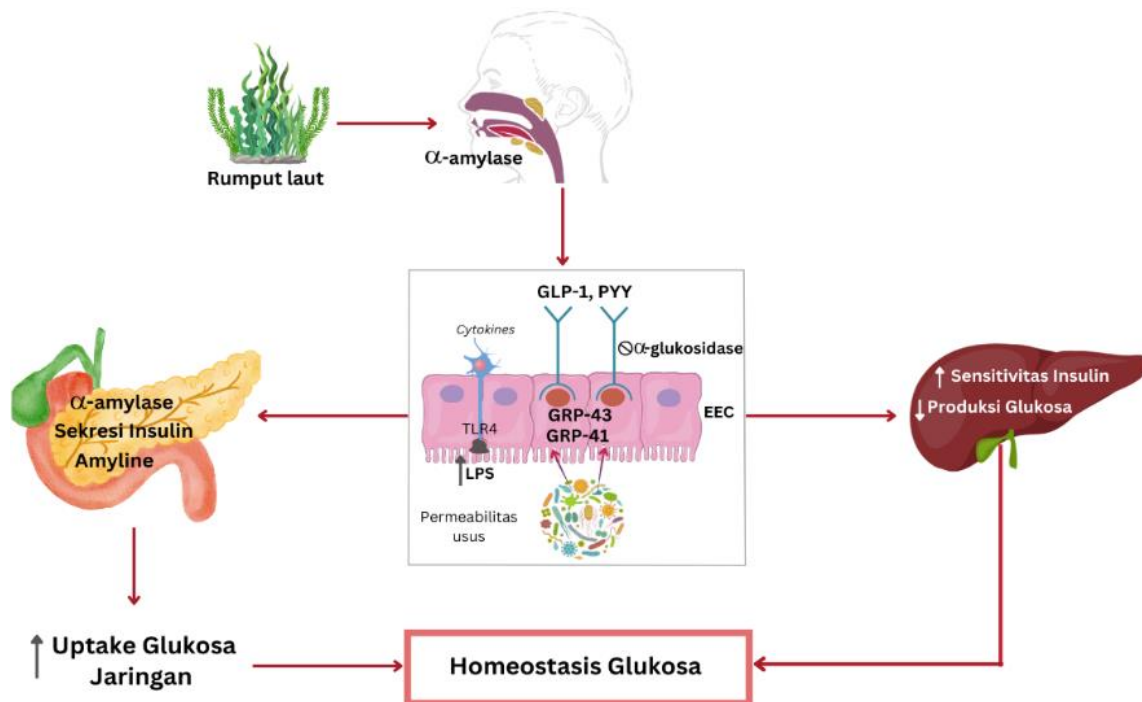
Rumput laut diketahui dapat digunakan sebagai sumber alternatif nutrisi di beberapa nerara berkembang karena memiliki kandungan protein dan asam aminonya bernilai tinggi. Kandungan protein rumput laut berbeda-beda menurut spesiesnya. Pada tepung rumput laut *Enteromorpha intestinalis*, *Palmaria palmata*, dan *Vertebrata lanosa* mengandung semua asam amino esensial seperti histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin,

fenilalanin, treonin, triptofan, dan valin.⁵⁹ Lektin merupakan salah satu jenis protein non imun atau glikoprotein yang dapat berikatan dengan komponen karbohidrat atau glikol pada permukaan sel. Lektin dapat ditemukan pada rumput laut merah *Griffithsia* dan *Kappaphycus alvarezii* telah ditemukan menghambat masuknya virus influenza ke dalam sel mamalia, selain itu lektin juga memiliki sifat antivirus, antikanker dan antiinflamasi.⁶⁰

Peran Senyawa Bioaktif Rumput Laut pada Respon Glukosa Darah

Rumput laut dianggap sebagai makanan sehat berkualitas tinggi karena mengandung senyawa bioaktif yang beragam dengan menunjukkan berbagai efek biologis yang bermanfaat. Rumput laut coklat mengandung ekstrak polifenol seperti katekin, florotanin dan flavonoid yang dikenal sebagai komponen makanan

fungsional dan secara efektif dapat menghambat α -amilase dan α -glukosidase.^{61,16} Penghambatan kerja enzim α -glukosidase dapat mengendalikan kadar glukosa darah dalam batas yang normal. Selain itu fukoidan yang juga dapat menghambat *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV) oleh adanya sekresi *glucagon like peptide 1* (GLP-1) sehingga dapat menurunkan produksi glukosa dan meningkatkan sekresi insulin, yang bertujuan untuk mencegah hiperglikemia postprandial. Enzim α -glukosidase merupakan glukosidase yang terletak di dalam membrane permukaan batas sel usus. Demikian juga dengan enzim α -amilase mengkatalisis hidrolisis ikatan α -1,4-glukosidik pati, glikogen dan berbagai oligosakarida dan α -glukosidase selanjutnya mendegradasi disakarida menjadi gula yang lebih sederhana, pada penyerapan usus.⁶²



Gambar 3. Peran Rumput laut Dalam Pengendalian Glukosa Darah⁶²⁻⁶⁴

Rumput laut juga mengandung serat makanan termasuk polisakarida, oligosakarida, lignin, dan senyawa lain yang resisten terhadap pencernaan dan penyerapan di usus kecil manusia sehingga, menghasilkan fermentasi lengkap atau sebagian di usus besar.^{15,63} Serat pangan ini akan digunakan oleh mikrobiota usus untuk proses fermentasi, sehingga menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA) seperti asetat, propionat dan butirat. SCFA berinteraksi dengan reseptornya yaitu *G-protein-coupled receptors 41* (GPR41) dan *G-*

protein-coupled receptors 43 (GPR43) yang diekspresikan pada sel epitel usus, sehingga dapat menginduksi produksi hormon GLP-1. GLP-1 disekresikan secara cepat oleh sel L *enteroendocrine* dalam hitungan menit ketika mengonsumsi makanan. GLP-1 kemudian merangsang sel β pankreas untuk memodulasi sekresi insulin dan amylin, sehingga dapat mengontrol kadar glukosa darah puasa maupun kadar glukosa darah postprandial.⁶⁴

Tabel 2. Peran Senyawa Bioaktif Rumput Laut pada Respon Glukosa Darah Individu Obesitas

Jenis Rumput laut	Senyawa Bioaktif	Dosis	Durasi	Responden (orang)	IMT (kg/m ²)	Desain RCT	Modulasi	Parameter Terkena Dampak	Referensi
Rumput Laut Coklat (<i>Phaeophyta</i>)									
<i>Laminaria hyperborea</i> dan <i>Laminaria digitata</i>	Alginat	15 g	12 minggu	80 orang	30-45	Paralel	Penurunan	HbA1C	³⁷
Rumput laut coklat	Fukoidan	500 mg	3 bulan	25 orang	25-34,9	Paralel	Peningkatan	Insulin, HOMA- β cell dan HOMA-IR, resistensi insulin	⁶⁵
<i>Undaria pinnatifida</i> , <i>Laminaria japonica</i> , <i>Sargassum horneri</i>	Fukosantin	2 mg	8 minggu	60 orang	>22	Paralel	Penurunan	HbA1C	⁶⁶
<i>Fucus vesiculosus</i>	Fukoidan/ Polifenol	500 mg	90 hari	72 orang	≥ 30	Single site	-	Tidak ada perbedaan kadar glukosa darah	⁴¹
<i>Fucus vesiculosus</i>	Polifenol	2000 mg	12 minggu	34 orang	27-35	Paralel	-	Tidak ada perubahan pada glukosa darah dan insulin	⁴²
<i>Fucus vesiculosus</i>	Polifenol	1200 mg	10 minggu	76 orang	≥ 25	Paralel	Peningkatan	Glukosa darah puasa dan Insulin	⁶⁷
<i>Ascophyllum nodosum</i> dan <i>Fucus vesiculosus</i>	Polifenol	500 mg	12 minggu	56 orang	28-37	Paralel	Penurunan	C-peptide pada menit ke 120 OGTT	¹⁷
<i>Ecklonia cava</i>	Polifenol	600 mg	12 minggu	20 orang	21,5-38,4	Paralel	Penurunan	Glukosa darah post-prandial	²⁰
Rumput Merah (<i>Rhodophyta</i>)									
<i>Gelidium elegans</i>	Ekstrak GEE	1000 mg	12 minggu	78 orang	23 dan 30	Paralel	Penurunan	Glukosa darah puasa dan insulin	⁶⁸
Rumput Laut Hijau (<i>Chlorophyta</i>)									
<i>Ulva sp.</i>	Polisakarida sulfat	4 g	6 minggu	64 orang	24-40	Cross-over	Penurunan	Insulin 2 jam OGTT	⁵⁰

Keterangan: RCT: randomized control trial, IMT: indeks massa tubuh, HbA1C: *glycated hemoglobin*, HOMA-IR: *homeostasis assessment insulin resistance*, OGTT: *Oral glucose tolerance test*, GEE: *Gelidium elegans*

Rumput laut merupakan sumber senyawa bioaktif dengan beragam aktivitas biologis. Diantara molekul bioaktif yang dapat mempengaruhi respon glukosa darah dan dapat digunakan dalam mencegah diabetes melitus tipe 2 pada individu obesitas, diantaranya polisakarida (fukoidan, alginat, ulvan), senyawa polifenol (phlorotannin, asam fenolik, flavonoid, terpenoid, bromofenol), dan pigmen alami rumput laut (karotenoid dan fikobilin).^{28, 33, 51}

Efek Polisakarida pada Respon Glukosa Darah

Efek Alginat pada Respon Glukosa Darah

Alginat merupakan polisakarida non-sulfat yang termasuk serat utama pada rumput laut coklat seperti *Laminaria*, *Undaria* dan *Hizika*. Alginat memiliki kemampuan pembentukan gel dan viskositas yang berperan dalam mengurangi penyerapan zat gizi pasca pencernaan, dapat mengontrol rasa kenyang, bermanfaat bagi kesehatan usus serta pengurangan waktu transit usus besar. Selain itu, alginat juga dapat mencegah peningkatan glukosa darah dan insulin postprandial.⁶⁹ Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Jensen *et al.* (2012) menunjukkan bahwa suplementasi alginat sebanyak 15 g serat dari rumput laut coklat jenis *Laminaria hyperborea* dan *Laminaria digitata* yang diberikan 3 kali sehari dapat menurunkan kadar HbA1C secara signifikan lebih besar pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan HbA1C dapat disebabkan karena konsumsi alginat yang merupakan polisakarida yang terkandung dalam rumput laut.³⁷ Sebagai polisakarida yang tidak dapat dicerna, alginat dapat digolongkan sebagai sumber serat makanan yang memiliki efek dalam menekan indeks glikemik makanan dan mengurangi penyerapan usus dan berpotensi menurunkan respon glikemik, yang pada akhirnya diduga dapat mempengaruhi berat badan dan kondisi terkait obesitas termasuk homeostasis glukosa.⁷⁰ Selain itu, karena alginat memiliki sifat pembentuk gel dan viskositas yang baik karena adanya kandungan asam guluronat terbukti dapat memodulasi sensasi nafsu makan dalam keadaan akut.⁷¹ Hal ini dapat dijelaskan melalui mekanisme pencernaan pati yang diuraikan terutama menjadi maltosa oleh α -amilase dan kemudian didegradasi menjadi glukosa oleh α -glukosidase. Alginat dapat mempengaruhi perubahan kadar glukosa darah postprandial dengan menghambat α -glukosidase.⁶⁹ Sehingga, menunjukkan bahwa rumput laut mengandung inhibitor amilase spesifik yang dapat meningkatkan penurunan respon glikemik.⁷²

Efek Fukoidan pada Respon Glukosa Darah

Fukoidan merupakan fukosa tersulfasi yang mengandung polisakarida dari ekstrak rumput laut

coklat dan memiliki sifat biologis termasuk dalam meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan glukosa dan insulin. Kondisi ini dapat disebabkan oleh adanya efek stimulasi lipolisis yang sangat bergantung pada *hormone-sensitive lipase* sehingga dapat mengurangi akumulasi lipid.⁷³ Penelitian sebelumnya, menunjukkan adanya peningkatan kadar insulin, HOMA- β cell dan HOMA IR yang dapat meningkatkan resistensi insulin setelah intervensi dengan ekstrak fukoidan dari rumput laut coklat sebanyak 500 mg dan diberikan 1 kali sehari.⁶⁵ Selain itu, suplementasi ekstrak rumput laut coklat jenis *F. vesiculosus* sebanyak 1200 mg perhari juga dapat meningkatkan glukosa darah puasa dan insulin pada kelompok intervensi.⁶⁷ Hal ini disebabkan oleh ekstrak fukoidan dari *F. vesiculosus* memiliki kemampuan dalam menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase, sehingga dapat mengurangi penyerapan di usus.²⁹ Penghambatan kerja enzim α -glukosidase dapat mengendalikan kadar glukosa darah dalam batas yang normal. Selain itu fukoidan yang terkandung dalam ekstrak *F. vesiculosus* juga dapat menghambat *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV) oleh adanya sekresi GLP-1 oleh sel L *enteroendocrine*. Enzim DPP-IV terlibat dalam pemecahan hormon incretin, sehingga dapat menurunkan produksi glukosa dan meningkatkan sekresi insulin, yang bertujuan untuk mencegah hiperglikemia postprandial.⁷³

Efek Ulvan pada Respon Glukosa Darah

Ulvan merupakan polisakarida sulfat (SPs) larut air yang diekstraksi dari rumput laut hijau terutama *Ulva sp.* menyumbang 18%-29% dari berat kering alga. Polisakarida ini terutama terdiri dari unit asam glukuronat dan asam iduronat bersama dengan rhamnosa dan xilosa sulfat. Rumput laut hijau jenis *Ulva sp.* memiliki kandungan polisakarida sulfat turunan 84 “*xylorhamnoglukuronan*” (SXRG84) yang diamati oleh Roach *et al.*, (2022), diberikan pada responden kelebihan berat badan dan obesitas. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada perubahan pada glukosa puasa, insulin puasa, C-peptida, HOMA, atau respons glukosa 2 jam terhadap OGTT pada ketiga kelompok perlakuan. Namun, terdapat penurunan respon insulin 2 jam terhadap OGTT pada dosis 4 g. Hal ini terjadi karena perubahan komposisi spesies mikrobioma selama pemberian SXRG84 selama 6 minggu yang berpotensi sebagai prebiotik.⁵⁰ Hal ini berhubungan dengan *endocannabinoid* yang memodulasi metabolisme glukosa dan melindungi terhadap bakteri patogen.⁷⁴

Efek Polifenol pada Respon Glukosa Darah

Salah satu polifenol utama dalam rumput laut coklat yaitu phlorotannin, yang berasal dari

polimerisasi beberapa unit *phloroglucinol* (1,3,5-trihydroxybenzene), dapat menghambat aktivitas α -glukosidase dan α -amilase yang terlibat dalam pencernaan karbohidrat. *Phlorotannin* mampu meningkatkan pengambilan glukosa yang dimediasi insulin oleh otot rangka dengan menghambat aktivitas atau menekan ekspresi *protein-tyrosine phosphatase 1B* (PTP1B), yang mengatur jalur pensinyalan leptin dan insulin.⁶² Beberapa penelitian menunjukkan adanya penurunan C-peptida dan penurunan respon insulin difase akhir *oral glucose tolerance test* (OGTT) dari subjek yang mengkonsumsi ekstrak rumput laut coklat, menunjukkan potensi penurunan sekresi insulin dalam jangka Panjang, sehingga menurunkan risiko terjadinya intoleransi glukosa dan diabetes tipe 2.^{17, 50, 75} Efek ini terkait dengan *phlorotannin* yang merupakan senyawa polifenol yang hanya ditemukan pada rumput laut coklat dan fukoidan sebagai polisakarida tersulfasi pada ganggang laut coklat, yang dimana diketahui dapat menurunkan aktivitas α -amilase dan α -glukosidase.²⁹

Pemberian ekstrak polifenol dari rumput laut coklat (*E. cava*) juga dapat menurunkan glukosa darah post-prandial (PPBG) dan kadar insulin. Hasil penelitian dari Almutairi *et al.* (2022), menunjukkan penurunan kadar PPBG pada kelompok yang diberi suplemen rumput laut pada interval 90 dan 120 menit, hal ini karena kandungan polifenol yang digunakan sebesar 13% dari dosis tunggal 600 mg ekstrak polifenol dari *E. cava* dan mekanisme utamanya yaitu polifenol yang berasal dari rumput laut coklat memiliki efek antidiabetik pada respon glikemik postprandial dengan menghambat enzim karbohidrat, yaitu enzim α -amilase dan α -glukosidase.²⁰ Selain itu, kandungan *phlorotannin* yang diekstraksi dari *E. cava* menunjukkan potensi antioksidan kuat yang membantu mengurangi komplikasi diabetes akibat stres oksidatif.⁷⁵

Efek Flavonoid pada Respon Glukosa Darah

Penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2019), menunjukkan efek pemberian ekstrak *Gelidium elegans* (GEE) sebanyak 1000 mg/hari selama 12 minggu dapat menurunkan glukosa darah puasa dan insulin. Meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok yang diberikan placebo. Hasil ini konsisten dengan adanya penurunan berat badan pada kedua kelompok. Hal ini dapat disebabkan oleh kandungan flavonoid yang terkandung dalam GEE, seperti quersetin, rutin, dan hesperidin, yang dapat menekan adipogenesis melalui penghambatan proses diferensiasi adiposit dan akumulasi lipid.⁷⁶ Quersetin berperan sebagai dasar pembentukan kerangka flavonoid lainnya seperti rutin dan hesperidin. Quersetin terlibat dalam tindakan

biologis seperti homeostasis glukosa, sensitisasi dan sekresi insulin, pemanfaatan glukosa di jaringan perifer dan penghambatan penyerapan glukosa usus. Quersetin dapat menginduksi jalur 5 *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) independent insulin yang memperlambat konsumsi oksigen adenosin difosfat dengan menstimulasi translokasi dan ekspresi GLUT4 dalam mitokondria. Tindakan antidiabetik quersetin melibatkan pengurangan peroksidasi lipid, penyerapan glukosa oleh GLUT2, dan penghambatan aktivasi *phosphoinositide 3-kinases* (PI3K) yang bergantung pada insulin. Selain itu, quersetin dapat merangsang uptake glukosa sel otot, dan mengaktifkan AMPK.⁷⁷ Hal yang sama juga terjadi pada aktifitas rutin yang dapat mengurangi penyerapan karbohidrat di usus kecil, peningkatan pengambilan glukosa oleh jaringan, penekanan gluconeogenesis jaringan, aktivasi sekresi insulin dari sel β dan perlindungan pulau Langerhans di pankreas.⁷⁸ Hesperidin juga secara efektif dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan regulasi translokasi GLUT4 dan PPAR γ .⁷⁹ Dibandingkan dengan flavonoid lain seperti quersetin, asam *ellagic*, dan *boswelllic*, rutin merupakan flavonoid yang paling efektif dalam mengurangi glukosa darah puasa, serum lipid, dan meningkatkan toleransi glukosa.⁸⁰

Efek Fukosantin pada Respon Glukosa Darah

Fukosantin dianggap sebagai suplemen makanan dan penurunan berat badan menjanjikan dalam penanganan obesitas. Fucoxantin merupakan salah satu karotenoid yang paling melimpah pada alga dan menyumbang sekitar 10% dari perkiraan total produksi karotenoid. Fukosantin dari makanan diketahui dapat menekan kadar insulin dan hiperglikemia pada kondisi obesitas. Selain itu, sekresi dan ekspresi adipositokin pro-inflamasi juga dapat dilemahkan oleh fukosantin.⁸¹ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mikami *et al.* (2017), yang menunjukkan adanya penurunan HbA1C setelah pemberian *Akamoku oil* yang diperkaya *Fukosantin* (Fx) dengan dosis 2 mg/ hari. Mekanisme penurunan HbA1C ini dapat disebabkan karena kandungan *fukosantin* yang merupakan karotenoid yang ditemukan pada rumput laut coklat seperti *Undaria pinnatifida*. Dimana, *Fucoxantin* ini dapat meningkatkan uptake glukosa melalui translokasi *glucose transporter type 4* (GLUT4) ke membran plasma. Penyerapan glukosa yang dimediasi oleh GLUT4 adalah langkah pembatasan laju metabolisme karbohidrat.³⁵ Insulin merangsang translokasi GLUT4 ke membran plasma dari sitosol dan meningkatkan penyerapan glukosa. GLUT4, yang banyak diekspresikan di otot rangka dan jaringan adiposa, memainkan peran penting dalam homeostasis glukosa seluruh tubuh. Melalui insulin

dan rangsangan lainnya, GLUT4 didistribusikan secara akut ke membran plasma dari disposisi intraseluler dan meningkatkan penyerapan glukosa.⁸²

Namun beberapa penelitian justru tidak menemukan perubahan atau pengaruh dari pemberian ekstrak rumput laut terhadap respon glukosa darah. Seperti halnya pada penelitian yang dilakukan oleh Wright *et al.* (2019), menemukan bahwa suplementasi ekstrak fukoidan/ polifenol dari rumput laut coklat jenis *F. vesiculosus* dalam bentuk kapsul sebanyak 500 mg dan diberikan 2 kali sehari tidak mempengaruhi glukosa darah dan insulin. Hal ini dapat terjadi karena, kurangnya kepatuhan partisipan dalam mengonsumsi suplemen yang diberikan, atau karena terapi yang lebih lama dan/atau resistensi insulin awal yang lebih tinggi pada individu yang mengikuti penelitian.⁴¹ Hal yang sama juga digambarkan oleh Vodouhe *et al.* (2022), yang juga melihat efek pemberian ekstrak polifenol dari *Ascophyllum nodosum* dan *F. vesiculosus* sebanyak 500 mg perhari menunjukkan kurangnya efek pada glukosa darah yang disebabkan karena kurangnya efek pada penurunan berat badan dan dosis yang diberikan yaitu hanya satu kali sehari. Sehingga, ada kemungkinan bahwa pemberian suplemen tunggal pada siang hari mungkin menghasilkan efek yang kurang nyata pada aktivitas α -amilase dan α -glukosidase usus yang berakibat pada penyerapan glukosa.¹⁷

Dari tinjauan literatur ini dapat diketahui bagaimana peran dan jumlah komponen bioaktif yang terkandung dalam berbagai jenis rumput laut terhadap respon glukosa individu obesitas. Namun, sifat fungsional rumput laut hijau masih belum banyak dieksplorasi, dan senyawa bioaktifnya perlu perlu dikarakterisasi lebih lanjut agar pemanfaatannya efisien. Secara khusus, mekanisme spesifik yang mendasari aktivitas biologis dan hubungan struktur-aktivitas polisakarida perlu diselidiki lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut harus dilakukan mengenai mekanisme yang mendalam dari senyawa bioaktif tertentu dari rumput laut terhadap kesehatan.

SIMPULAN

Senyawa bioaktif pada rumput laut yang dapat mempengaruhi respon glukosa darah meliputi polisakarida (karagenan, alginat, fukoidan, ulvan), fukosantin atau karotenoid, dan senyawa polifenol. Pemberian ekstrak rumput laut yang mengandung berbagai jenis komponen bioaktif dengan dosis dan durasi yang berbeda berpotensi dalam meningkatkan maupun menurunkan glukosa darah puasa, insulin, C-peptida, maupun glukosa darah postprandial melalui penghambatan enzim α -amilase dan α -

glukosidase, enzim *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV), mengurangi penyerapan karbohidrat di usus halus, meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan, penekanan *gluconeogenesis* jaringan dan aktivasi sekresi insulin dari sel β yang pada akhirnya dapat menyeimbangkan glukosa dalam darah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes.* 2020;13:3611–6. doi: 10.2147/DMSO.S275898
2. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *Int J Endocrinol.* 2016;(1216783):1–15. doi: 10.1155/2016/1216783
3. Jiao P, Jie M, Bin F, J. Alan D, Y. Eugene C, Weiqun Y, et al. FFA-Induced Adipocyte Inflammation and Insulin Resistance: Involvement of ER Stress and IKK. *Obesity;* 2011. p. 483–91. doi:10.1038/oby.2010.200
4. Kim Y bum, Ribeiro RT. Risk of postprandial insulin resistance: The liver/ vagus rapport. 2015;15(1):67–77. doi:10.1007/s11154-013-9281-5
5. Alodhayani A, Almutairi KM, Vinluan JM, Almigbal TH, Alonazi WB, Ali Batais M, et al. Association between self-care management practices and glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus in Saud Arabia: A cross-sectional study. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(4):2460–5. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.01.047
6. Pasmans K, Meex RCR, van Loon LJC, Blaak EE. Nutritional strategies to attenuate postprandial glycemic response. *Obes Rev.* 2022;23(9):1–11. doi: 10.1111/obr.13486
7. Mishra A, Jha S. In vitro postprandial glucose lowering effects of dietary fibers isolated from tamarindus indica and cassia fistula seeds. Vol. 6, *American Journal of Food Technology.* 2011. p. 435–40. doi: 10.3923/ajft.2011.435.440
8. Yalcin T, Al A, Rakicioğlu N. The effects of meal glycemic load on blood glucose levels of adults with different body mass indexes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):71–5. doi: 10.4103/2230-8210.195995
9. Wang K, Li M, Qianyun H, Rao F, Yuanying N. Inhibition of α -amylase activity by insoluble and soluble fiber from kiwifruit (*Actinidia deliciosa*). *Food Bioscience;* 2021; (42) 1–8. doi: 10.1016/j.fbio.2021.101057
10. Goff HD, Repin N, Fabek H, El Houry D,

- Gidley MJ. Dietary fibre for glycaemia control: Towards a mechanistic understanding. *Bioact Carbohydrates Diet Fibre*. 2018;14:39–53. doi: 10.1016/j.bcdf.2017.07.005
11. Winham DM, Hutchins AM, Thompson S V. Glycemic response to black beans and chickpeas as part of a rice meal: A randomized cross-over trial. *Nutrients*. 2017;9(10). doi: 10.3390/nu9101095
 12. Pletsch EA, Hayes AMR, Chegeni M, Hamaker BR. Matched whole grain wheat and refined wheat milled products do not differ in glycemic response or gastric emptying in a randomized, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(4):1013–26. doi: 10.1093/ajcn/nqab434
 13. Jiménez-Domínguez G, Ble-Castillo JL, Aparicio-Trápala MA, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, Ble-Castillo DJ, et al. Effects of acute ingestion of native banana starch on glycemic response evaluated by continuous glucose monitoring in obese and lean subjects. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):7491–505. doi: 10.3390/ijerph120707491
 14. Castro-Acosta ML, Stone SG, Mok JE, Mhajan RK, Fu CI, Lenihan-Geels GN, et al. Apple and blackcurrant polyphenol-rich drinks decrease postprandial glucose, insulin and incretin response to a high-carbohydrate meal in healthy men and women. *J Nutrient Biochemical*. 2017;49:53–62. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.07.013
 15. Olsson J, Toth GB, Albers E. Biochemical composition of red, green and brown seaweeds on the Swedish west coast. *J Appl Phycol*. 2020;32(5):3305–17. doi: 10.1007/s10811-020-02145-w
 16. Shannon E, Conlon M, Hayes M. The Prebiotic Effect of Australian Seaweeds on Commensal Bacteria and Short Chain Fatty Acid Production in a Simulated Gut Model. *Nutrients*. 2022;14(10):1–30. doi: 10.3390/nu14102163
 17. Vodouhè M, Marois J, Guay V, Leblanc N, Weisnagel SJ, Bilodeau JF, et al. Marginal Impact of Brown Seaweed *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* Extract on Metabolic and Inflammatory Response in Overweight and Obese Prediabetic Subjects. *Mar Drugs*. 2022;20(3). doi: 10.3390/md20030174
 18. Yuan Y, Zheng Y, Zhou J, Geng Y, Zou P, Li Y, et al. Polyphenol-Rich Extracts from Brown Macroalgae *Lessonia trabeculate* Attenuate Hyperglycemia and Modulate Gut Microbiota in High-Fat Diet and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Agric Food Chem*. 2019;67(45):12472–80. doi: 10.1021/acs.jafc.9b05118
 19. Zaharudin N, Tullin M, Pekmez CT, Sloth JJ, Rasmussen RR, Dragsted LO. Effects of brown seaweeds on postprandial glucose, insulin and appetite in humans – A randomized, 3-way, blinded, cross-over meal study. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):830–8. doi: 10.1016/j.clnu.2020.08.027
 20. Almutairi MG, Aldubayan K, Molla H. Effect of seaweed (*Ecklonia cava* extract) on blood glucose and insulin level on prediabetic patients: A double-blind randomized controlled trial. *Food Sci Nutr*. 2022;11(2):983–90. doi: 10.1002/fsn3.3133
 21. Carpena M, Garcia-Perez P, Garcia-Oliveira P, Chamorro F, Otero P, Lourenço-Lopes C, et al. Biological properties and potential of compounds extracted from red seaweeds. Vol. 22, *Phytochemistry Reviews*. 2022. 1509–1540 p. doi: 10.1007/s11101-022-09826-z
 22. Zhao C, Yang C, Liu B, Lin L, Sarker SD, Nahar L, et al. Bioactive compounds from marine macroalgae and their hypoglycemic benefits. *Trends Food Sci Technol*. 2018;72:1–36. doi: 10.1016/j.tifs.2017.12.001
 23. El-Beltagi HS, Mohamed AA, Mohamed HI, Ramadan KMA, Barqawi AA, Mansour AT. Phytochemical and Potential Properties of Seaweeds and Their Recent Applications: A Review. *Mar Drugs*. 2022;20(6). doi: 10.3390/md20060342
 24. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, Do Carmo Gouveia Peluzio M, De Cássia Gonçalves Alfenas R. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr*. 2012;108(5):801–9. doi: 10.1017/S0007114512001213
 25. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, et al. Obesity and gut–microbiota–brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):1–11. doi: 10.1002/jcla.24420
 26. Sarkar D, Christopher A, Shetty K. Phenolic Bioactives From Plant-Based Foods for Glycemic Control. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;12(January):1–24. doi: 10.3389/fendo.2021.727503
 27. Hentati F, Tounsi L, Djomdi D, Pierre G, Delattre C, Ursu AV, et al. Bioactive polysaccharides from seaweeds. *Molecules*. 2020;25(14):1–29. doi: 10.3390/molecules25143152
 28. Holdt SL, Kraan S. Bioactive compounds in

- seaweed: Functional food applications and legislation. *J Appl Phycol*. 2011;23(3):543–97. doi: 10.1007/s10811-010-9632-5
29. Gabbia D, Dall'Acqua S, Di Gangi IM, Bogialli S, Caputi V, Albertoni L, et al. The Phytocomplex from *Fucus vesiculosus* and *ascophyllum nodosum* controls postprandial plasma glucose levels: An in vitro and in Vivo study in a mouse model of NASH. *Mar Drugs*. 2017;15(2):1–12. doi: 10.3390/md15020041
 30. Peng Y, Hu J, Yang B, Lin X ping, Zhou XF, Yang XW, et al. Chemical composition of Seaweed [Internet]. *Handbook of Food Science, Technology, and Engineering - 4 Volume Set*. Elsevier Inc.; 2015. 525–531 p. doi: 10.1016/B978-0-12-418697-2/00005-2
 31. Vaz S, Moreira JB, Morais MG De, Alberto J, Costa V. Microalgae as a new source of bioactive compounds in food supplements. *Curr Opin Food Science*. 2016;7:73–7. doi: 10.1016/j.cofs.2015.12.006
 32. Sudirman S, Hsu YH, He JL, Kong ZL. Dietary polysaccharide-rich extract from *Eucheuma cottonii* modulates the inflammatory response and suppresses colonic injury on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *PLoS One*. 2018;13(10):1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0205252
 33. Hamed I, Özogul F, Özogul Y, Regenstein JM. Marine Bioactive Compounds and Their Health Benefits: A Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2015;14(4):446–65. doi: 10.1111/1541-4337.12136
 34. Siew Ling H, Lim JY, Ong WT, Wong CL. Agar from Malaysian Red Seaweed as Potential Material for Synthesis of Bioplastic Film. *J Eng Sci Technol*. 2016;(December):1–15.
 35. Cherry P, O'hara C, Magee PJ, Mensorley EM, Allsopp PJ. Risks and benefits of consuming edible seaweeds. *Nutr Rev*. 2019;77(5):307–29. doi: 10.1093/nutrit/nuy066
 36. Pérez MJ, Falqué E, Domínguez H. Antimicrobial action of compounds from marine seaweed. *Mar Drugs*. 2016;14(3):1–38. doi: 10.3390/md14030052
 37. Jensen MG, Kristensen M, Astrup A. Effect of alginate supplementation on weight loss in obese subjects completing a 12-wk energy-restricted diet: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(1):5–13. doi: 10.3945/ajcn.111.025312
 38. Remya RR, Samrot A V, Kumar SS, Mohanavel V, Karthick A, Chinnaiyan VK, et al. Bioactive Potential of Brown Algae. *Adsorpt Sci Technol*. 2022;2022:1–13. doi: 10.1155/2022/9104835
 39. Palanisamy S, Vinosha M, Marudhupandi T, Rajasekar P, Prabhu NM. Isolation of fucoidan from *Sargassum polycystum* brown algae: Structural characterization, in vitro antioxidant and anticancer activity. *Int J Biol Macromolecular*. 2017;102:405–12. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.182
 40. Oliyaei N, Moosavi- M, Tamaddon AM. Antidiabetic effect of fucoxanthin extracted from *Sargassum angustifolium* on streptozotocin- induced type 2 diabetic mice. 2021;(November 2020):3521–9. doi: 10.1002/fsn3.2301
 41. Wright CM, Bezabhe W, Fitton JH, Stringer DN, Bereznicki LRE, Peterson GM. Effect of a Fucoidan Extract on Insulin Resistance and Cardiometabolic Markers in Obese, Nondiabetic Subjects: A Randomized, Controlled Trial. *J Altern Complement Med*. 2019;25(3):346–52. doi: 10.1089/acm.2018.0189
 42. Murray M, Dordevic AL, Cox K, Scholey A, Ryan L, Bonham MP. Twelve weeks' treatment with a polyphenol-rich seaweed extract increased HDL cholesterol with no change in other biomarkers of chronic disease risk in overweight adults: A placebo-controlled randomized trial. *J Nutr Biochem*. 2021;96:108777. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108777
 43. Agregán R, Munekata PES, Franco D, Carballo J, Lorenzo JM. Phenolic compounds from three brown seaweed species using LC-DAD–ESI-MS/MS. *Food Res Int*. 2017;99(3):979–85. doi: 10.1016/j.foodres.2017.03.043
 44. Yang Y in, Jung S hyun, Lee K tae, Choi J hye. 8 , 8 ' -Bieckol , isolated from edible brown algae , exerts its anti-in fl ammatory effects through inhibition of NF- κ B signaling and ROS production in LPS-stimulated macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(2):460–8. doi: 10.1016/j.intimp.2014.09.019
 45. Almeida J, Ferreira T, Santos S, Pires MJ, Gil RM, Medeiros R, et al. The Red Seaweed *Grateloupia turuturu* Prevents Epidermal Dysplasia in HPV16-Transgenic Mice. 2021;1–11. doi: 10.3390/nu13124529
 46. Makkar F, Chakraborty K. Antidiabetic and anti-inflammatory potential of sulphated polygalactans from red seaweeds *Kappaphycus alvarezii* and *Gracilaria opuntia*. *Int J Food Prop [Internet]*. 2017;20(6):1326–37. doi: 10.1080/10942912.2016.1209216
 47. Echave J, Otero P, Garcia-oliveira P, Munekata PES, Pateiro M, Lorenzo JM, et al. Seaweed-

- Derived Proteins and Peptides: Promising Marine Bioactives. *antioxidants*. 2022;11(1):1–26. doi: 10.3390/antiox11010176
48. Corino C, Giancamillo A Di, Modina SC. Prebiotic Effects of Seaweed Polysaccharides in Pigs. *Animals*. 2021;11(6):1–15. doi: /10.3390/ani11061573
 49. Usov AI. Polysaccharides of the red algae. 1st ed. Vol. 65, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Elsevier Inc.; 2011. 115–217 p. doi: 10.1016/B978-0-12-385520-6.00004-2
 50. Roach LA, Meyer BJ, Fitton JH, Winberg P. Improved Plasma Lipids, Anti-Inflammatory Activity, and Microbiome Shifts in Overweight Participants: Two Clinical Studies on Oral Supplementation with Algal Sulfated Polysaccharide. *Mar Drugs*. 2022;20(8). doi: 10.3390/md20080500
 51. Xu J, Liao W, Liu Y, Guo Y, Jiang S, Zhao C. An overview on the nutritional and bioactive components of green seaweeds. *Food Prod Process Nutr*. 2023;5(1). doi: 10.1186/s43014-023-00132-5
 52. Kendel M, Wielgosz-collin G, Bertrand S, Roussakis C, Bourgougnon N, Bedoux G. Lipid Composition, Fatty Acids and Sterols in the Seaweeds *Ulva armoricana*, and *Solieria chordalis* from Brittany (France): An Analysis from Nutritional, Chemotaxonomic, and Antiproliferative Activity Perspectives. *Mar Drugs*. 2015;13(9):5606–28. doi: 10.3390/md13095606
 53. Yu AY, Li Y, Du C, Mou H, Wang P. Compositional and structural characteristics of sulfated polysaccharide from *Enteromorpha prolifera*. *Carbohydr Polym*. 2017;165:221–8. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.02.011
 54. Li M, Feng H, Ouyang X, Ling J. Determination of Fucoxanthin in Bloom-Forming Macroalgae by HPLC – UV. *J of Chromatographic Sci*. 2021;59(10):978–82. doi: 10.1093/chromsci/bmab043
 55. Gómez-Guzmán M, Rodríguez-Nogales A, Algieri F, Gálvez J. Potential role of seaweed polyphenols in cardiovascular-associated disorders. *Mar Drugs*. 2018;16(8):1–21. doi: 10.3390/md16080250
 56. Santos SAO, Félix R, Pais ACS, Rocha SM, Silvestre AJD. The quest for phenolic compounds from macroalgae: A review of extraction and identification methodologies. *Biomolecules*. 2019;9(12):1–56. doi: 10.3390/biom9120847
 57. Gammone MA, Orazio ND. Anti-Obesity Activity of the Marine Carotenoid Fucoxanthin. 2015;2196–214. doi: 10.3390/md13042196
 58. Lopes D, Melo T, Rey F, Meneses J, Monteiro FL, Helguero LA, et al. Valuing Bioactive Lipids from Green, Red and Brown Macroalgae from Aquaculture, to Foster Functionality and Biotechnological Applications. *Molecules*. 2020;25(17):1–18. doi: 10.3390/molecules25173883
 59. Biris-Dorhoi ES, Michiu D, Pop CR, Rotar AM, Tofana M, Pop OL, et al. Macroalgae—A sustainable source of chemical compounds with biological activities. *Nutrients*. 2020;12(10):1–23. doi: 10.3390/nu12103085
 60. Maliki IM, Misson M, Teoh PL, Rodrigues KF, Yong WTL. Production of Lectins from Marine Algae: Current Status, Challenges, and Opportunities for Non-Destructive Extraction. *Mar Drugs*. 2022;20(2). doi: 10.3390/md20020102
 61. Dawood Shah M, Seelan Sathiya Seelan J, Iqbal M. Phytochemical investigation and antioxidant activities of methanol extract, methanol fractions and essential oil of *Dillenia suffruticosa* leaves. *Arab J Chem*. 2020;13(9):7170–82. doi: 10.1016/j.arabjc.2020.07.022
 62. Lee SH, Jeon YJ. Anti-diabetic effects of brown algae derived phlorotannins, marine polyphenols through diverse mechanisms. *Fitoterapia*. 2013;86(1):129–36. doi: 10.1016/j.fitote.2013.02.013
 63. Shannon E, Conlon M, Hayes M. Seaweed components as potential modulators of the gut microbiota. *Mar Drugs*. 2021;19(7):1–50. doi: 10.3390/md19070358
 64. Jorsal T, Rungby J, Knop FK, Vilsbøll T. GLP-1 and Amylin in the Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):1–7. doi: 10.1007/s11892-015-0693-3
 65. Hernández-Corona DM, Martínez-Abundis E, González-Ortiz M. Effect of Fucoxanthin administration on insulin secretion and insulin resistance in overweight or obese adults. *J Med Food*. 2014;17(7):830–2. doi: 10.1089/jmf.2013.0053
 66. Mikami N, Hosokawa M, Miyashita K, Sohma H, Ito YM, Kokai Y. Reduction of HbA1c levels by fucoxanthin-enriched akamoku oil possibly involves the thrifty allele of uncoupling protein 1 (UCP1): A randomised controlled trial in normal-weight and obese Japanese adults. *Sapporo Med J*. 2017;86(1–6):108–9. doi: 10.1017/jns.2017.1
 67. Elidottir A, Sveinsdottir K, Ingadottir B, Geirsdottir O, Jonsson P, Rothenberg E, et al. Seaweed extract improves carbohydrate

- metabolism in overweight and obese adults. *Curr Nutr Food Sci.* 2021;17(2):216–24.
68. Kim CO, Kim YN, Lee DC. Effects of *Gelidium elegans* on weight and fat mass reduction and obesity biomarkers in overweight or obese adults: A randomized double-blinded study. *Nutrients.* 2019;11(7). doi: 10.3390/nu11071513
69. Idota Y, Kato T, Shiragami K, Koike M, Yokoyama A, Takahashi H, et al. Mechanism of suppression of blood glucose level by calcium alginate in rats. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(9):1362–6. doi: 10.1248/bpb.b18-00155
70. Ford H, Frost G. Session 3 (Joint with the British Dietetic Association): Management of obesity: Glycaemic index, appetite and body weight. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(2):199–203. doi: 10.1017/S0029665110000091
71. Peters HPF, Koppert RJ, Boers HM, Strom A, Melnikov SM, Haddeman E, et al. Dose-Dependent Suppression of Hunger by a Specific Alginate in a Low-Viscosity Drink Formulation. *Obesity.* 2011;19:1171–6. doi: 10.1038/oby.2011.63
72. Brownlee IA, Allen A, Pearson JP, Dettmar PW, Havler ME, Atherton MR, et al. Alginate as a source of dietary fiber. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005;45(6):497–510. doi: 10.1080/10408390500285673
73. Pozharitskaya ON, Obluchinskaya ED, Shikov AN. Mechanisms of bioactivities of fucoidan from the brown seaweed *fucus vesiculosus* L. Of the barents sea. *Mar Drugs.* 2020;18(5):1–17. doi: 10.3390/md18050275
74. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, Geurts L, Delzenne NM, Druart C, et al. Endocannabinoids-at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):133–43. doi: 10.1038/nrendo.2015.211
75. Shin HC, Kim SH, Park Y, Lee BH, Hwang HJ. Effects of 12-week oral supplementation of *Ecklonia cava* polyphenols on anthropometric and blood lipid parameters in overweight Korean individuals: A double-blind randomized clinical trial. *Phyther Res.* 2012;26(3):363–8. doi: 10.1002/ptr.3559
76. Khalilpourfarshbafi M, Gholami K, Murugan DD, Abdul Sattar MZ, Abdullah NA. Differential effects of dietary flavonoids on adipogenesis. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):5–25. doi: 10.1007/s00394-018-1663-8
77. Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules.* 2019;9(9). doi: 10.3390/biom9090430
78. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomed Pharmacother.* 2017;96(September):305–12. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.001
79. Agrawal YO, Sharma PK, Shrivastava B, Ojha S, Upadhya HM, Arya DS, et al. Hesperidin produces cardioprotective activity via PPAR- γ pathway in ischemic heart disease model in diabetic rats. *PLoS One.* 2014;9(11):1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0111212
80. Jadhav R, Puchchakayala G. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: Boswellic acid, Ellagic acid, Quercetin, Rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2012;4(2):251–6.
81. Pangestuti R, Kim SK. Biological activitieshealth benefit effects of natural pigments derived from marine algae. *J Funct Foods.* 2011;3(4):255–66. doi: 10.1016/j.jff.2011.07.001
82. Maeda H. Nutraceutical cts of Fucoxanthin for Obesity and Diabetes Therapy: A Review. *J Oleo Sci.* 2015;132(2):1al Effe25–32. doi: 10.5650/jos.ess14226