

POTENSI HIDROLISAT PROTEIN IKAN DALAM KONTROL GLUKOSA DARAH DAN NAFSU MAKAN PADA OBESITAS UNTUK MENCEGAH DIABETES MELITUS TIPE 2: LITERATURE REVIEW

Herlina Hapsari, Etika Ratna Noer*, Fitriyono Ayustaningwarno



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

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

ABSTRACT

Background: Obesity is a metabolic disorder and one of the most critical human health issues worldwide. It can lead to an increased risk of metabolic diseases, such as diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Fish protein hydrolysate (FPH) has been recognized as a potential source of bioactive peptides that may aid in regulating blood glucose homeostasis and appetite management in obese individuals, hence potentially decreasing the risk of developing type 2 diabetes mellitus.

Objective: To explore the effects of fish protein hydrolysate (FPH) on blood glucose control and appetite regulation, and to analyze its impact on weight loss in obese individuals to prevent type 2 diabetes mellitus.

Methods: A literature review of five databases: PubMed, Science Direct, Scopus, Cochrane Library, and Google Scholar. The keywords related to type 2 diabetes mellitus, blood glucose, fish protein hydrolysate, obesity, bioactive peptides and satiety with inclusion criteria of articles in English published in the last decade (2015–2025).

Results: Through disruptions in insulin sensitivity and satiety signals, glucose dysfunction and appetite dysregulation in obese individuals significantly contribute to an increased risk of type 2 diabetes mellitus. The mechanism of action of fish protein hydrolysate (HPI) has been shown to help regulate appetite and glucose homeostasis by stimulating satiety hormones such as GLP-1 and increasing the availability of certain amino acids responsible for energy metabolism.

Conclusion: HPI may influence reductions in weight loss and the regulation of certain metabolic biomarkers, particularly in individuals with overweight or metabolic syndrome. However, the reported information on how HPI affects appetite regulation, digestive hormone secretion, and blood glucose control remains varied and not fully consistent.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; blood glucose; fish protein hydrolysate; obesity; satiety

ABSTRAK

Latar belakang : Obesitas adalah gangguan metabolisme dan salah satu masalah manusia yang paling kritis di seluruh dunia. Hal ini dapat menyebabkan risiko penyakit metabolik, seperti diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) dan penyakit kardiovaskular. Hidrolisat Protein Ikan (HPI) telah muncul sebagai komponen bioaktif peptida yang berpotensi dengan keuntungan potensial membantu kontrol glukosa darah dan nafsu makan pada obesitas dan mencegah terjadinya diabetes melitus tipe 2.

Tujuan: Mengeksplorasi efek hidrolisat protein ikan (HPI) pada kontrol gula darah dan regulasi nafsu makan serta menganalisis dampaknya dalam menurunkan berat badan pada penderita obesitas untuk mencegah diabetes melitus tipe 2.

Metode: Tinjauan pustaka terhadap lima database: PubMed, Science Direct, Scopus, Cochrane Library dan Google Scholar. Kata kunci yang terkait dengan diabetes mellitus tipe 2, glukosa darah, hidrolisat protein ikan, obesitas, peptida bioaktif dan rasa kenyang, dengan kriteria inklusi artikel dalam bahasa Inggris yang diterbitkan dalam satu dekade terakhir (2015–2025).

Hasil: Melalui gangguan pada sensitivitas insulin dan sinyal kenyang, disfungsi glukosa dan disregulasi nafsu makan pada orang obesitas berkontribusi secara signifikan terhadap peningkatan risiko DM tipe 2. Mekanisme kerja hidrolisat protein ikan (HPI) terbukti dapat membantu mengatur nafsu makan dan homeostasis glukosa dengan menstimulasi hormon kenyang seperti GLP-1 dan meningkatkan ketersediaan asam amino tertentu yang bertanggung jawab atas metabolisme energi.

Simpulan: HPI dapat mempengaruhi penurunan berat badan dan pengaturan biomarker metabolik tertentu, terutama pada orang dengan kelebihan berat badan atau sindrom metabolik. Namun, informasi yang dilaporkan tentang bagaimana HPI mempengaruhi regulasi nafsu makan, sekresi hormon pencernaan, dan kontrol glukosa darah masih beragam dan belum sepenuhnya konsisten.

Kata Kunci : Diabetes melitus tipe 2; glukosa darah; hidrolisat protein ikan; obesitas, rasa kenyang

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan masalah kesehatan masyarakat global, dengan kejadian yang terus meningkat dan memberikan kontribusi besar terhadap berbagai penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, dan gangguan metabolisme. Obesitas terjadi akibat akumulasi lemak tubuh yang tidak normal atau berlebihan, yang menyebabkan peningkatan risiko komplikasi dan dapat menyebabkan kematian dalam jangka panjang.¹ Penyebab utama yang kompleks termasuk disregulasi homeostasis energi serta kombinasi faktor genetik, metabolisme, gaya hidup, faktor lingkungan dan budaya juga berpotensi menyebabkan obesitas dan kelebihan berat badan.² Untuk mengidentifikasi individu dengan kelebihan berat badan atau obesitas, indeks massa tubuh (IMT) digunakan sebagai ukuran standar adipositas. Berdasarkan data WHO, individu dewasa dikategorikan obesitas jika memiliki IMT sebesar $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sedangkan untuk wilayah asia pasifik individu dewasa dikategorikan obesitas jika memiliki IMT $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.¹

Data dari sebuah penelitian menunjukkan bahwa prevalensi obesitas secara global terus meningkat, dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa satu dari lima orang dewasa di seluruh dunia akan menderita obesitas pada tahun 2025.³ Peningkatan prevalensi obesitas juga terjadi di Indonesia, berdasarkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) pada tahun 2018 dan 2023, prevalensi obesitas meningkat dari 21,8% menjadi 23,4%, dan individu perempuan memiliki persentase yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki dalam kejadian obesitas.⁴

Menurut prediksi *World Obesity Federation* (WOF) terbaru, pada tahun 2030, akan ada sekitar satu miliar orang di seluruh dunia yang hidup dengan obesitas, termasuk satu dari lima wanita dan satu dari tujuh pria. Di Asia Tenggara dan Asia Selatan, prevalensi obesitas diperkirakan akan meningkat dua kali lipat antara tahun 2010 dan 2030.¹ Penelitian telah menunjukkan bahwa obesitas sering dikaitkan dengan Diabetes Melitus tipe 2 (DM tipe 2) serta menunjukkan bahwa orang yang obesitas memiliki risiko 4 hingga 9 kali lebih besar dibandingkan dengan orang dengan berat badan normal pada penderita DM tipe 2 ini.^{5,6}

Individu penderita obesitas mengalami peningkatan jaringan adiposa. Jaringan adiposa adalah organ endokrin yang aktif dan dinamis yang bertanggung jawab untuk penyimpanan dan pelepasan asam lemak serta produksi adipokin, yang diketahui memainkan peran penting dalam mengatur keseimbangan energi dan metabolisme glukosa.⁷ Ketika tubuh kekurangan energi, jaringan adiposa berperan sebagai sumber utama cadangan energi

tubuh dan menyediakan energi yang dapat dibawa ke seluruh tubuh.⁸ Kelebihan jaringan adiposa dapat memicu peradangan kronis tingkat rendah, yang berperan dalam perkembangan menjadi penyakit kardiovaskular. Selain itu, peningkatan jaringan adiposa juga dapat mengganggu fungsi metabolik, seperti meningkatkan kadar lemak dalam darah dan tekanan darah, sehingga berkontribusi pada terjadinya sindrom metabolik.⁹ Seiring dengan meningkatnya pemahaman tentang dampak negatif kelebihan jaringan adiposa terhadap kesehatan metabolik, penelitian saat ini mulai mengarah pada upaya mencari solusi untuk mengatasi obesitas dan mencegah diabetes melitus, yang merupakan salah satu gangguan metabolik yang terkait. Salah satu terobosan terbaru dalam hal ini adalah penggunaan protein hidrolisat ikan sebagai intervensi diet yang potensial.^{10,11}

Beberapa tinjauan pustaka menunjukkan bahwa peptida bioaktif dari ikan, seperti yang ditemukan dalam hidrolisat protein ikan salmon dan ikan laut lainnya, dapat meningkatkan sekresi hormon anoreksigenik seperti GLP-1, yang bertanggung jawab atas pengaturan metabolisme glukosa dan penurunan nafsu makan. Hormon ini juga dapat memodulasi sekresi insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang merupakan komponen penting dalam pengendalian diabetes tipe 2.¹² Dengan menghambat akumulasi lemak dan meningkatkan lipolisis, hidrolisat protein ikan dapat membantu menurunkan berat badan. Hal ini dapat membantu mengurangi obesitas, yang merupakan faktor risiko utama untuk diabetes tipe 2. Di samping itu, dampaknya terhadap hormon pengatur rasa kenyang, seperti PYY dan GLP-1, mengindikasikan bahwa hidrolisat protein ikan berpotensi menimbulkan rasa kenyang dan membantu mengontrol nafsu makan.¹⁰

Hidrolisat protein ikan (HPI) dibentuk oleh pemecahan enzimatik protein ikan dan menghasilkan peptida yang lebih kecil yang dianggap memiliki kualitas bioaktif yang menguntungkan bagi kesehatan metabolisme. Hidrolisat protein ikan berasal dari tiga bagian utama: otot (daging), kulit, dan limbah. Limbah tersebut bagian dari ikan yang terdiri dari kepala, potongan sisa ikan, sirip, tulang, organ visceral dan telur.¹³ Hidrolisat protein ikan umumnya dianggap aman untuk dikonsumsi oleh individu yang memiliki alergi ikan. Proses hidrolisis yang digunakan dalam pembuatan HPI berpotensi menurunkan sifat alergen dari protein ikan.¹⁴ Karena sifat hidrolisat protein ikan (HPI) yang aman bagi individu dengan alergi ikan serta kemampuannya untuk mengurangi sifat alergen melalui proses hidrolisis,¹⁵ HPI dapat menjadi pilihan yang efektif dalam intervensi diet.

Hidrolisat protein ikan dengan cepat dikenal karena potensinya untuk mengatur nafsu makan dan metabolisme glukosa, yang keduanya sangat penting dalam penanganan obesitas.⁷ Selain itu, hidrolisat protein ikan mengandung peptida bioaktif, yang telah terbukti memiliki karakteristik antioksidan, lipid homeostasis, anti-inflamasi, antikanker, pelindung saraf, dan anti-hipertensi.¹⁶ Tinjauan pustaka tentang efek HPI terhadap rasa kenyang, kadar glukosa pada penderita obesitas dan hubungannya dengan diabetes melitus (DM) tipe 2 masih terbatas. Kajian lebih lanjut juga diperlukan untuk mekanisme biologis lain yang berhubungan dengan regulasi glukosa dan rasa kenyang, seperti peran hormon nafsu makan lainnya, seperti *Cholecystokinin* (CCK), ghrelin dan leptin, yang turut membantu mengatur metabolisme dan nafsu makan.

Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah mengeksplorasi efek hidrolisat protein ikan (HPI) pada regulasi nafsu makan dan kontrol gula darah serta menganalisis dampaknya dalam menurunkan berat badan pada penderita obesitas untuk mencegah diabetes melitus tipe 2.

METODE

Metode yang digunakan pada penulisan artikel ini adalah *literature review* terhadap lima basis data ilmiah seperti PubMed, *Science Direct*, *Scopus*, *Cochrane Library* dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan adalah diabetes melitus tipe 2, glukosa darah, hidrolisat protein ikan, obesitas, peptida bioaktif dan rasa kenyang. Pencarian artikel dibatasi pada publikasi berbahasa Inggris yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir (2015–2025). Setelah publikasi duplikat dari hasil pencarian dihapus, jumlah artikel yang ditemukan mencapai 121 artikel. Publikasi yang tidak menggunakan metode uji klinis, intervensi pada hewan dan naskah yang tidak relevan dikecualikan. Setelah proses penyaringan selesai, sembilan artikel ditemukan memiliki korelasi yang cukup kuat dengan topik yang dibahas dalam artikel ini.

PEMBAHASAN

Peptida Bioaktif Pada Hidrolisat Protein Ikan (HPI)

Hidrolisat protein ikan (HPI) dibuat dengan memecah protein menjadi peptida yang lebih pendek yang terdiri dari dua hingga dua puluh asam amino. Oleh karena itu, HPI berfungsi sebagai sumber asam amino, baik yang esensial maupun fungsional.¹⁷ Hidrolisat protein ikan memiliki komposisi asam amino yang berbeda, terdiri dari 2-20 asam amino dan dapat diproduksi dengan menggunakan limbah ikan (otot, kulit dan produk samping lainnya)

melalui metode fermentasi mikroba, sintesis kimia atau hidrolisis enzimatis.^{18, 19} Komposisi asam amino hidrolisat protein ikan ini dapat berbeda terutama dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti bahan baku, sumber enzim, dan kondisi hidrolisis.¹⁸ Beberapa asam amino yang terdapat pada hidrolisat protein ikan terdiri atas asam amino esensial, yaitu: histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan, dan valin, serta asam amino non-esensial, antara lain: alanin, asam aspartat, asam glutamat, glisin, prolin, serin, arginina, asparagin, glutamin, sistein, tirosin, sistin, hidroksilisin, dan hidroksiprolin.^{18, 19}

Hidrolisat protein ikan mengandung banyak asam amino esensial yang diperlukan untuk menjaga kesehatan. Sebagian besar, hidrolisat protein ikan yang telah diteliti mengandung asam amino aspartat dan glutamat.²⁰⁻²³ Fungsi glutamat dalam obesitas masih diperdebatkan. Pemberian garam natrium dari asam glutamat, suatu aditif makanan, dengan dosis 2 mg/kg berat badan pada tikus mengakibatkan obesitas sentral, intoleransi glukosa, penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD), stres oksidatif, dan peradangan.²⁴ Namun hasil ini jarang terjadi pada manusia, mungkin karena jumlahnya tidak fisiologis.²⁵ Pada tikus transgenik yang dimodifikasi untuk mengekspresikan reseptor glutamatergik di dalam neuron melalui penanda fluoresen, menunjukkan bahwa pemberian leptin setelah defisit makanan mengaktifkan subpopulasi neuron glutamatergik di hipotalamus yang peka terhadap leptin.²⁶ Hal ini menunjukkan bahwa sinyal glutamatergik berperan dalam pengaturan nafsu makan. Selain fungsinya sebagai neurotransmitter, glutamat bertanggung jawab atas berat badan dan adipositas manusia dan mamalia.²⁵ Glutamat telah diidentifikasi sebagai biomarker jaringan adiposa visceral pada wanita sehat dengan IMT antara 20 - 41,1 kg/m².²⁷ Menariknya, hidrolisat protein ikan yang telah diteliti mengandung glutamat, sehingga dapat memiliki dampak yang serupa pada pengaturan rasa lapar, pengendalian berat badan dan sebagai penanda biologis untuk adipositas visceral.

Secara *in vivo*, hidrolisat protein ikan meningkatkan penyerapan glukosa dan menunjukkan bahwa hidrolisat protein ikan dapat digunakan untuk mengontrol hiperglikemia bersamaan dengan terapi obat konvensional.²⁸ Hidrolisat ini memiliki kemampuan untuk meningkatkan toleransi glukosa dengan meningkatkan penyerapan glukosa melalui berbagai mekanisme yang berbeda dari insulin atau dengan meningkatkan respons insulin pada sel target.¹⁹ Peningkatan penyerapan glukosa melalui mekanisme non-insulin, mekanisme ini terutama berlangsung melalui aktivasi sinyal AMP-activated protein kinase (AMPK). Aktivasi ini meningkatkan

penyerapan dan pemanfaatan glukosa dalam sel tanpa bergantung pada insulin. Peptida bioaktif HPI menghambat enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat, termasuk dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan α -glukosidase, sehingga memperpanjang aktivitas incretin dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang membantu dalam regulasi kadar glukosa darah. Selain itu, peptida HPI meningkatkan penyerapan glukosa dengan mengatur jalur sinyal insulin dan melindungi sel β pankreas dari kerusakan oksidatif.^{19, 29}

Penelitian yang dilakukan oleh Wan *et al.*, mengungkapkan bahwa peptida kecil dari hidrolisat protein ikan *Trachinotus ovatus* terdiri dari 2-6 asam amino dan kaya akan asam amino umum seperti prolin, arginin, fenilalanin, dan asparagin.³⁰ Peptida ini memiliki proporsi peptida yang berpotensi sebagai anti-diabetes yang kuat dan berpotensi berikatan dengan sisi aktif yang terdapat pada rongga internal enzim target *pancreatic α -amylase* (AAM) dan DPP-IV. Pada penelitian uji klinis yang dilakukan oleh Vikøren *et al.*, mengungkapkan bahwa asam amino berantai cabang sedang seperti leusin, isoleusin, dan valin ditemukan dalam protein ikan kod terbukti memengaruhi sekresi insulin.³¹ Salah satu asam amino yang paling kuat dalam merangsang sekresi insulin adalah leusin, yang mampu merangsang sekresi insulin oleh pankreas secara *in vitro*.³² Leusin, asam amino bercabang, secara langsung merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas melalui aktivasi jalur mTOR. Selain itu, leusin meningkatkan metabolisme mitokondria dan sintesis ATP dengan dikonversi menjadi *α -ketoisocaproate*, yang selanjutnya menyebabkan depolarisasi membran, peningkatan aliran ion kalsium, dan eksositosis insulin. Hal ini secara tidak langsung, leusin berperan dalam penyerapan glukosa di jaringan melalui peningkatan sekresi insulin. Insulin memfasilitasi penyerapan glukosa, terutama pada jaringan otot dan adiposa, dengan meningkatkan translokasi transporter GLUT4 ke membran sel. Proses ini mempercepat perpindahan glukosa dari sirkulasi ke dalam sel, sehingga menurunkan kadar glukosa darah.³²

Regulasi glukosa oleh insulin menegaskan peran sentral mekanisme biologis dalam mempertahankan keseimbangan metabolik. Walaupun peptida bioaktif umumnya dipandang kurang efektif dibandingkan obat dalam pencegahan dan pengobatan penyakit, senyawa ini tetap memiliki berbagai manfaat fisiologis yang penting. Penggunaan bahan alami yang terbuat dari sumber makanan dapat mengurangi atau menghilangkan kemungkinan efek samping yang sering dikaitkan dengan obat-obatan konvensional. Selain itu,

peptida bioaktif memiliki kandungan asam amino dan zat gizi penting.¹⁷

Aktivitas Antidiabetik Hidrolisat Protein Ikan Membantu Kontrol Glukosa Darah

Protein makanan, protein hidrolisat, peptida, dan asam amino telah terbukti efektif dalam meningkatkan kontrol glikemik, dengan pengaruh yang bergantung pada urutan spesifik peptida dan asam amino yang terbentuk selama proses pencernaan.³³ Efektivitas senyawa tersebut dalam mengatur homeostasis glukosa diduga berkaitan dengan kemampuannya memodulasi jalur molekuler tertentu yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Efek antidiabetik peptida dan asam amino pada hidrolisat protein ikan dapat dikaitkan dengan pengaturan kadar glukosa darah melalui penghambatan enzim seperti α -amilase, α -glukosidase, dan dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), peningkatan sinyal insulin, dan aktivasi jalur pensinyalan AMP-activated protein kinase (AMPK).¹² Jalur pensinyalan AMPK berperan kompleks dalam diabetes, dengan memfasilitasi pengaturan glukosa melalui peningkatan penyerapan dan penggunaan glukosa, peningkatan sensitivitas insulin, serta melindungi sel β dari stres dan apoptosis.³⁴ Efek-efek ini dapat terjadi di berbagai jaringan, seperti otot, jaringan adiposa, dan hati, yang masing-masing memiliki kontribusi unik terhadap metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin.¹⁹

Dalam uji klinis yang dilakukan oleh Jensen *et al.*, partisipan yang diberikan dosis harian hidrolisat protein ikan kod (CPH) sebesar 10, 20, 30, atau 40 mg / kg berat badan selama satu minggu tidak menemukan adanya perbedaan kadar glukosa, insulin, atau GLP-1 saat diberikan dosis CPH yang berbeda. Namun, kadar glukosa dan insulin menurun dengan meningkatnya dosis CPH, yang menunjukkan penurunan kadar glukosa dan insulin serum. Suplementasi hidrolisat protein dari *Blue Whiting Muscle Hydrolysate* (BWMH) sebanyak 1 g menemukan bahwa BWMH menurunkan keinginan makan manis dan kadar glukosa 90 menit setelah asupan, yang mungkin disebabkan oleh penurunan produksi insulin.³⁵ Hal ini penting karena Otoritas Keamanan Pangan Eropa (EFSA) menginformasikan bahwa menurunkan respons glukosa postprandial mungkin menguntungkan jika respons insulin tidak terlalu tinggi. Selain itu, tidak ada gejala hipoglikemik yang tercatat selama penelitian, yang sangat penting untuk masalah keamanan tentang keefektifan produk.³⁶ Penelitian lain terkait manfaat hidrolisat protein ikan dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Penelitian yang Melibatkan Subjek Manusia Mengenai Manfaat dari HPI

Desain Penelitian	Subjek	Dosis	Hasil	Referensi
<i>A randomised, participant blind, crossover design with counterbalancing.</i>	11 subjek (5 laki-laki dan 6 perempuan) sehat, berusia 18-40 tahun, dengan IMT 24 ± 3 kg/m ²	Konsumsi 0,3 g/kg BB peptida protein turunan salmon (Salmon PP) atau isolat protein susu (Milk PI) selama 240 menit periode postprandial.	Konsumsi Salmon PP dan Milk PI menghasilkan peningkatan insulin plasma sedangkan glukosa plasma tidak berubah. Indeks nafsu makan juga mengalami perubahan sedangkan total energi serta asupan makronutrien tidak menunjukkan perbedaan. setelah mengonsumsi Salmon PP menunjukkan bahwa protein ini bisa membantu perubahan pada otot dan kemungkinan pada jaringan ikat. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan, terutama karena respons leusin plasma terhadap Salmon PP lebih rendah dibandingkan dengan Milk PI.	Prosser <i>et al.</i> , 2024 ⁴²
<i>A crossover, double-blind, randomized design.</i>	9 subjek (6 laki-laki, 3 perempuan) yang aktif secara fisik berusia 27 ± 2 tahun, dengan setidaknya tiga tahun <i>resistance exercise</i> (RE).	Peserta menerima dosis oral 0,25 g/kg hidrolisat protein ikan (HPI), 0,25 g/kg whey protein hidrolisat (WPH), dan Placebo (PLA) selama 0, 30, 60, 90, 120, serta 180 menit.	Suplementasi HPI maupun WPH menunjukkan peningkatan asam amino dalam darah yang cepat dan signifikan setelah latihan. HPI bisa menjadi sumber makanan alternatif protein yang cepat dicerna untuk dikonsumsi setelah latihan beban.	Cordeiro <i>et al.</i> , 2020 ⁴³
<i>A randomised parallel placebo-controlled</i>	40 subjek, berusia 18–65 tahun, IMT > 25 kg/m ² , sehat tanpa penyakit.	Konsumsi <i>Boarfish Derived Protein Hydrolysate</i> (BFH) dan kapsul selulosa kelompok kontrol masing-masing 3,5 g/hari selama 12 minggu. Untuk mengetahui pengaruh kadar glukosa darah puasa, HbA1c, insulin, leptin, GLP-1, adiponektin, profil lipid (HDL, LDL, kolesterol total, trigliserida), tinggi badan, berat badan.	Konsumsi 3,5 g BFH/hari selama 12 minggu tidak memberikan efek bermakna pada penanda kesehatan metabolik. Tidak ada perbedaan signifikan pada kadar glukosa, insulin, leptin, GLP-1, adiponektin, HDL, LDL, kolesterol total, dan trigliserida antara kelompok BFH dan kontrol. Kadar HbA1c tidak berbeda signifikan; placebo menunjukkan kenaikan 2,5%, sedangkan kelompok BFH mengalami penurunan 1,5% ($p = 0,123$).	Crowe <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁴
<i>A double-blind, randomized intervention study with a parallel - group design.</i>	30 subjek (15 laki-laki dan 15 perempuan) berusia 40 - 70 tahun dengan IMT antara 27-35 kg/m ² dengan sindrom metabolik.	Suplementasi 4 g <i>Cod Protein Hydrolysate</i> (CPH) dan placebo (kontrol) setiap hari selama 8 minggu untuk mengetahui pengaruh kadar insulin, glukosa, GLP-1, konsentrasi lipida dan komposisi tubuh.	Suplementasi CPH dalam dosis rendah pada individu dengan sindrom metabolik selama 8 minggu tidak menunjukkan pengaruh terhadap kadar insulin, glukosa, GLP-1, profil lipid, atau komposisi tubuh.	Jensen <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁵

Tabel 1. Penelitian yang Melibatkan Subjek Manusia Mengenai Manfaat dari HPI (Lanjutan...)

Desain Penelitian	Subjek	Dosis	Hasil	Referensi
<i>A double-blind, cross-over trial.</i>	31 subjek (13 laki-laki dan 18 perempuan), berusia 60-80 tahun, dengan IMT antara 20-30 kg/m ² .	Dosis <i>Cod Protein Hydrolysate</i> (CPH) sebesar 10, 20, 30, atau 40 mg/kg berat badan, lalu dilanjutkan dengan masa jeda selama 1 minggu diantara setiap periode dosis. Lama penelitian 7 minggu.	Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada nilai maksimum glukosa, insulin, atau GLP-1 ketika membandingkan dosis CPH yang lebih rendah (10 mg/kg BB) dengan dosis yang lebih tinggi (20, 30, atau 40 mg/kg BB). Namun demikian, nilai maksimum glukosa diperkirakan 0,28 mmol/l lebih rendah pada dosis 40 mg/kg BB CPH dibandingkan dengan dosis 10 mg/kg BB, sedangkan nilai maksimum insulin diperkirakan 5,14 mIU/l lebih rendah pada dosis 40 mg/kg BB dibandingkan dengan dosis 10 mg/kg BB, meskipun perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik ($P=0,13$ dan $P=0,20$). Secara keseluruhan, hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa kadar glukosa dan insulin cenderung berkurang seiring dengan peningkatan dosis CPH.	Jensen <i>et al.</i> , 2019 ³⁵
<i>A double-blind crossover trial.</i>	41 subjek (15 laki-laki dan 26 perempuan), berusia 51 ± 6 tahun dengan IMT 20-30 kg/m ² .	Dosis minuman uji yang mengandung 20 mg <i>Cod Protein Hydrolysate</i> (CPH) atau kasein (sebagai kontrol) per kg BB yang dikonsumsi sebelum sarapan. Pengambilan sampel darah dan evaluasi nafsu makan dilakukan pada waktu 0, 20, 40, 80, dan 180 menit setelahnya. Lama penelitian 2 hari dengan jeda <i>wash out</i> 4-7 hari.	Penelitian ini tidak menemukan perbedaan yang signifikan antara dosis CPH dan kontrol untuk konsentrasi <i>acylated ghrelin postprandial</i> atau sensasi nafsu makan. Tidak ada perbedaan yang ditemukan antara rasa kenyang dan perasaan kenyang. Temuan ini menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut sebaiknya dilakukan untuk mengevaluasi efek suplementasi CPH harian dalam jangka waktu tertentu.	Dale <i>et al.</i> , 2019 ⁴⁶
<i>A double-blind cross-over trial.</i>	41 subjek (15 laki-laki dan 26 perempuan) berusia 51 ± 6 tahun dengan IMT 20-30 kg/m ² .	Dosis minuman uji yang mengandung 20 mg <i>Cod Protein Hydrolysate</i> (CPH) atau kasein (sebagai kontrol) per kg BB yang dikonsumsi sebelum sarapan. Pengambilan sampel serum darah untuk glukosa, insulin dan GLP-1 dengan interval 20 – 80 menit. Lama penelitian 2 hari dengan jeda <i>wash out</i> 4-7 hari.	Hasil penelitian tidak ada perbedaan antara CPH dan kontrol pada glukosa <i>postprandial</i> dan konsentrasil GLP-1. Insulin <i>postprandial</i> secara signifikan mengalami penurunan setelah pemberian CPH dibandingkan dengan kontrol. Temuan ini menunjukkan dosis CPH sebelum makan dapat mengurangi sekresi insulin pasca makan tanpa mempengaruhi respons glukosa darah atau GLP-1. Penelitian lanjutan yang melibatkan pemberian dosis berulang serta penerapan pada kelompok sasaran dengan gangguan pengendalian glukos diperlukan untuk memperoleh pemahaman yang lebih mendalam.	Dale <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁷

Tabel 1. Penelitian yang Melibatkan Subjek Manusia Mengenai Manfaat dari HPI (Lanjutan...)

Desain Penelitian	Subjek	Dosis	Hasil	Referensi
<i>A randomized clinical study.</i>	120 subjek (25% laki-laki, dan 75% perempuan) berusia 18-55 tahun dengan IMT (25 kg/m ² - 30 kg/m ²).	Hidrolisat Protein Ikan (HPI) diuji dalam suplemen makanan dengan dua dosis (1,4 dan 2,8 g) dan plasebo, yang dikaitkan dengan diet hipokalorik ringan (300 kkal per hari) selama 45 dan 90 hari	Dosis 1,4 g dan 2,8 g HPI dari otot ikan <i>Blue Whiting</i> (<i>Micromesistius poutassou</i>) efektif dalam meningkatkan komposisi tubuh dan meningkatkan kadar CCK serta GLP-1 dalam darah.	Nobile <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁸
<i>A randomized study trial.</i>	48 subjek (11 laki-laki, 37 perempuan) berusia 18-65 tahun dengan IMT lebih dari 25-30 kg/m ² .	Kelompok 1 (24 subjek) menerima 16 g tablet Salmon Protein Hydrolyasate (SPH) setiap hari saat sarapan, dan Kelompok 2 (24 subjek) menerima 18 g bubuk sachet <i>Whey Protein Isolate</i> (WPI) setiap hari saat sarapan selama 42 hari dengan memperhatikan pola makan rutin.	Asupan harian 16 g bubuk hidrolisat protein salmon mengurangi IMT sebesar 5,6% pada subjek yang kelebihan berat badan dan memengaruhi empat biomarker serum yang relevan dengan metabolisme (asam empedu, kadar il-6, massa PR-LPL dalam serum dan kadar adiponektin dalam plasma. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi komponen peptida aktif dengan aktivitas biologis spesifik untuk pengendalian obesitas, yang menunjukkan bubuk hidrolisat protein salmon sebagai alat yang berguna untuk manajemen obesitas jangka panjang.	Framroze, 2016 ⁴⁹

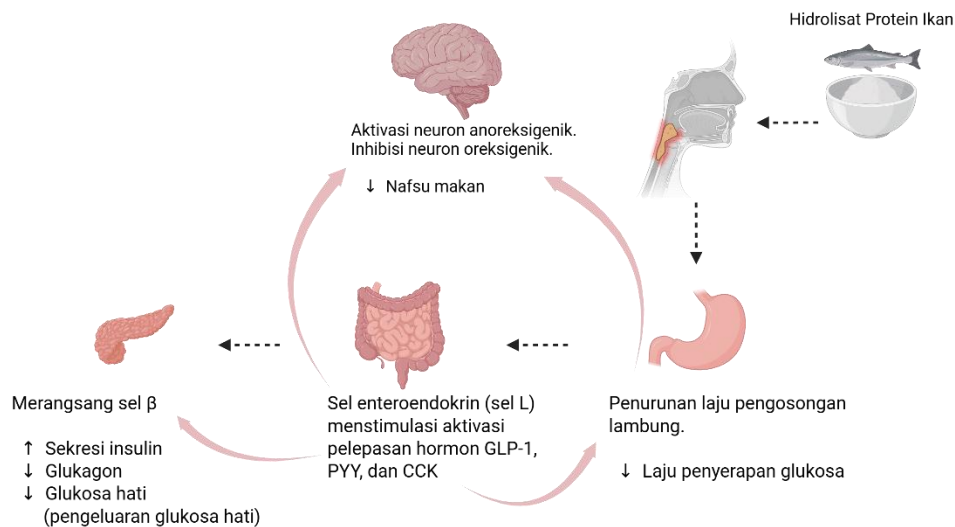
Mekanisme Hidrolisat Protein Ikan (HPI) Terhadap Kontrol Glukosa Darah

Di dalam tubuh, glukosa darah merupakan sumber energi utama bagi otak dan digunakan untuk bahan bakar proses metabolisme. Glukosa darah berasal dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen dalam hati dan otot rangka. Makanan yang kaya karbohidrat dapat menyediakan glukosa.³⁷ Tubuh menggunakan berbagai mekanisme regulasi untuk menjaga kadar glukosa darah stabil, yang merupakan sumber energi utama, dan hipotalamus memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis glukosa.

Dalam mekanisme homeostasis glukosa, hipotalamus berperan penting melalui neuron pengindra glukosa dan sel non-neuron. Kondisi homeostasis ini dapat dicapai dengan cara merasakan, mengintegrasikan, dan merespons perubahan gejala sirkulasi melalui kontrol hipotalamus terhadap sistem saraf otonom

(*autonomic nervous system*) dan sistem endokrin. Jika terjadi gangguan pada mekanisme penginderaan glukosa ini, maka dapat menyebabkan gangguan metabolisme seperti diabetes dan obesitas.³⁸

Hidrolisat protein ikan bekerja melalui beberapa mekanisme, diantaranya kandungan peptida bioaktifnya mampu menghambat aktivitas enzim α -glukosidase, yang berperan dalam memecah karbohidrat menjadi glukosa.¹² Enzim α -amilase yang berfungsi memecah karbohidrat rantai panjang, serta enzim α -glukosidase yang terdapat pada permukaan *brush border* usus, disekresikan selama proses pencernaan karbohidrat.³⁹ Kedua enzim ini berperan dalam tahap akhir pelepasan monosakarida yang dapat diserap oleh tubuh. Oleh karena itu, enzim-enzim ini dapat menjadi target potensial dalam kontrol glukosa darah. Mekanisme HPI dalam mengatur kontrol glukosa darah dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Mekanisme HPI dalam Kontrol Glukosa Darah dan Pengaturan Nafsu Makan pada Individu Obesitas.⁵¹⁻⁵⁶

Hidrolisat protein ikan gabus hasil hidrolisis dengan enzim bromelin mengandung protein dan asam amino tinggi serta fraksi peptida berukuran <10 kDa. Hidrolisat ini menunjukkan aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase sebesar 74% pada konsentrasi 10.000 ppm, lebih tinggi dibandingkan isolat fermentasi maupun non-fermentasi. Penghambatan ini terjadi melalui interaksi peptida dan asam amino dengan sisi aktif enzim, yang memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa dan berpotensi menurunkan kadar glukosa darah.⁴⁰ Hidrolisat protein dari kepala salmon dan produk sampingan ikan *Cape hake* mampu menghambat aktivitas enzim α -amilase dan α -glukosidase, sehingga berpotensi mengendalikan

kadar glukosa darah melalui perlambatan metabolisme karbohidrat. Temuan ini mendukung pemanfaatannya sebagai bahan pangan fungsional untuk pengelolaan glikemia.⁴¹

Mekanisme HPI Terhadap Rasa Kenyang (*Satiety*)

Hidrolisat protein ikan meningkatkan rasa kenyang dengan meningkatkan pelepasan hormon, seperti peptida YY (PYY) dan *Glucagon-Like Peptida-1* (GLP-1). Protein, setelah dipecah menjadi peptida kecil akan lebih mudah dicerna dan diserap, sehingga memberikan sinyal yang lebih cepat ke otak bahwa tubuh telah mendapatkan zat gizi yang cukup. Selain itu, protein ikan mengandung asam

amino penting yang dapat mengurangi pengosongan lambung, memperpanjang rasa kenyang, sehingga membantu mengurangi nafsu makan dan asupan kalori secara keseluruhan.⁵⁰

GLP-1 memainkan peran sentral dalam mengontrol nafsu makan, rasa kenyang, dan homeostasis glukosa. Untuk memperlambat pengosongan lambung, hormon Cholecystokinin (CCK) dilepaskan dari saluran pencernaan ke neurotransmitter dengan sistem saraf di otak dan bekerja sama dengan GLP-1 dalam meningkatkan rasa kenyang.⁵¹ GLP-1 meningkatkan rasa kenyang dan mengurangi asupan makanan berikutnya. CCK dilepaskan dari sel L usus kecil sebagai respons terhadap keberadaan lemak dan protein dalam usus.

Sel L di usus kecil menghasilkan *Cholecystokinin* (CCK) sebagai respons terhadap keberadaan lipid dan protein selama pencernaan. Fungsi utama CCK adalah untuk mengontrol pencernaan dengan meningkatkan produksi enzim pencernaan pankreas dan empedu kandung empedu, yang keduanya diperlukan untuk pemecahan lemak dan protein. Selain itu, CCK meningkatkan rasa kenyang dengan memberitahu otak untuk menurunkan asupan makanan, yang membantu manajemen nafsu makan.⁵²

CCK memiliki manfaat kesehatan yang signifikan bagi orang yang obesitas. CCK membantu mengurangi asupan kalori secara keseluruhan dengan meningkatkan rasa kenyang dan memperlambat pengosongan lambung. Ini dapat berperan dalam pengaturan berat badan. Selain itu, kemampuannya untuk meningkatkan pencernaan lemak menjamin penyerapan zat gizi yang lebih baik, yang juga dapat meningkatkan fungsi metabolisme yang lebih sehat dan mencegah makan berlebihan.⁵³

Penelitian yang dilakukan oleh Framroze dan Nobile *et al.*, menginformasikan bahwa suplementasi hidrolisat protein yang bersumber dari ikan salmon sebanyak 16 g dapat menurunkan indeks massa tubuh sebesar 5,6% dan ikan *Micromesistius poutassou* sebanyak 1,4 g dan 1,6 g dapat memperbaiki komposisi tubuh serta meningkatkan kadar CCK dan GLP-1 dalam darah.^{48, 49} Sedangkan menurut Cordeiro *et al.*, suplementasi hidrolisat protein dari hidrolisat *Blue whiting muscle* sebanyak 1 g dapat mempengaruhi nafsu makan, terutama makanan manis.⁴³ Penelitian lain oleh Crowe *et al.*, menginformasikan bahwa konsumsi *Boarfish Derived Protein Hydrolysate* (BFH) sebanyak 3,5 g/hari selama 12 hari belum memberikan pengaruh signifikan terhadap kadar glukosa darah puasa, HbA1c, insulin, leptin, GLP-1, adiponektin, profil lipid (HDL, LDL, kolesterol total, trigliserida), tinggi badan, berat badan.⁴⁴

Sistem saraf pusat berperan dalam mengatur berat badan dan keseimbangan energi. Sistem saraf pusat menerima sinyal dari organ perifer, seperti usus, pankreas, dan jaringan adiposa, dalam mengatur konsumsi makanan, pencernaan, penyerapan, dan penyimpanan energi. *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) adalah peptida yang diproduksi dan disekresikan di sel L usus kecil sebagai respons terhadap asupan makanan tentang rasa lapar dan/atau kenyang di otak.⁵⁴ Selain itu, mekanisme yang dilakukan GLP-1 dengan hormon-hormon lain yang berkontribusi pada rasa kenyang dan pengurangan asupan energi menunjukkan peran pentingnya dalam sistem pengaturan nafsu makan.

Dalam pengaturan nafsu makan, GLP-1 dapat menekan sekresi ghrelin atau hormon lapar sehingga keberadaan GLP-1 dapat mengurangi rasa lapar. Interaksi ini sangat penting dalam pengaturan asupan makanan untuk waktu yang singkat setelah makan. Selain itu, GLP-1 juga berinteraksi dengan leptin dalam meningkatkan reseptor leptin sehingga berpotensi memperkuat efek leptin dalam memberikan rasa kenyang dan keseimbangan energi.⁵⁵ Leptin diproduksi oleh jaringan adiposa dan memberi sinyal ke otak tentang jumlah energi yang tersimpan dalam sel lemak. Dalam mengurangi nafsu makan, GLP-1 bekerja sama dengan peptida YY (PYY). Proses ini dapat meningkatkan efek hormon secara keseluruhan, meningkatkan rasa kenyang dan mengurangi asupan energi. Hal ini menunjukkan, tidak hanya GLP-1 yang ada dan bekerja dalam sistem saraf pusat, tetapi juga hubungannya dengan hormon lain seperti ghrelin, leptin, dan PYY, memainkan peran penting dalam mengatur nafsu makan dan keseimbangan energi.⁵⁶ Melalui pengaturan rasa kenyang dan pengurangan asupan energi, mekanisme ini mendukung potensi GLP-1 sebagai target terapeutik dalam mengelola gangguan metabolik seperti obesitas dan diabetes melitus tipe 2.

Pengaruh Disfungsi Glukosa Darah terhadap Diabetes Melitus Tipe 2

Obesitas tidak dapat dijelaskan hanya melalui ketidakseimbangan antara asupan kalori dan pengeluaran energi, karena mekanisme yang mendasari peningkatan asupan kalori itu sendiri lebih kompleks.⁵⁷ Hipotesis alternatif yang menarik menyatakan bahwa hiperinsulinemia adalah faktor utama yang mendorong penyimpanan energi dan kenaikan berat badan, di mana peningkatan deposisi lemak akibat respons insulin yang berlebihan terhadap makanan tertentu (misalnya, karbohidrat dan gula) menyebabkan ketidakseimbangan energi positif dan berkontribusi pada obesitas.⁵⁸ Faktor lingkungan juga berperan dalam obesitas, termasuk pola makan, gangguan makan, kebiasaan makan

berlebihan, inaktivitas fisik, serta mikrobioma usus, yang semuanya dapat berkontribusi pada perkembangan obesitas. Penurunan penyerapan kalori dari makanan yang kaya serat, serta perbedaan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, menunjukkan bahwa kualitas kalori yang dikonsumsi lebih penting daripada jumlah kalori itu sendiri dalam menentukan risiko obesitas dan gangguan metabolik.⁵⁹

Asupan zat gizi yang berlebihan, seperti lipid, glukosa, dan asam amino, berkontribusi pada obesitas dengan meningkatkan penumpukan lemak dan protein, serta memperburuk peradangan sistemik dan gangguan jalur pensinyalan insulin. Perubahan dalam proses metabolisme dapat berbeda di berbagai bagian tubuh, seperti pada jaringan adiposa dan hati, di mana peningkatan atau penurunan proses tersebut memengaruhi mekanisme metabolisme seperti lipogenesis dan glukogenesis. Di pankreas, gangguan pada proses metabolik ini dapat menyebabkan hiperinsulinemia awal sebagai respons terhadap hiperglikemia, namun pada akhirnya mengarah pada resistensi insulin dan perkembangan diabetes melitus.⁶⁰ Gangguan yang terjadi pada berbagai sistem tubuh meningkatkan akumulasi komponen berbahaya yang memicu stres seluler, yang pada gilirannya memperburuk obesitas dan mendorong transisi menuju diabetes.⁶¹

Obesitas sering kali hanya dipandang sebagai penambahan berat badan yang berlebihan, sebenarnya peningkatan berat badan yang bertahap dapat memicu gangguan metabolik, di mana diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan salah satu kondisi yang sangat terkait dengan obesitas. Diabetes melitus tipe 2 memiliki keterkaitan dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan sensitivitas insulin akibat berkurangnya massa sel β fungsional, dengan obesitas sebagai faktor pendorong utama dalam perkembangan dan progresi penyakit ini. Hal ini mencakup peningkatan kerentanannya secara genetik dan epigenetik, perubahan lingkungan sekitar yang merusak jalur pensinyalan insulin, menurunnya fungsi sel β , serta ketidakseimbangan pada sumbu mikrobioma-usus-otak. Meskipun demikian, pada beberapa individu dengan resistensi insulin bawaan, diabetes melitus tipe 2 dapat terjadi lebih awal sebelum obesitas, yang menyebabkan peningkatan produksi glukosa di hati dan peningkatan kadar insulin, yang pada akhirnya menjadi penyebab utama obesitas. Sebagai konsekuensi dari peningkatan berat badan yang bertahap pada obesitas, gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) berkembang sebagai akibat dari penurunan sensitivitas insulin. Hal ini menunjukkan bahwa obesitas berperan

penting dalam merusak fungsi tubuh secara keseluruhan.^{61, 62}

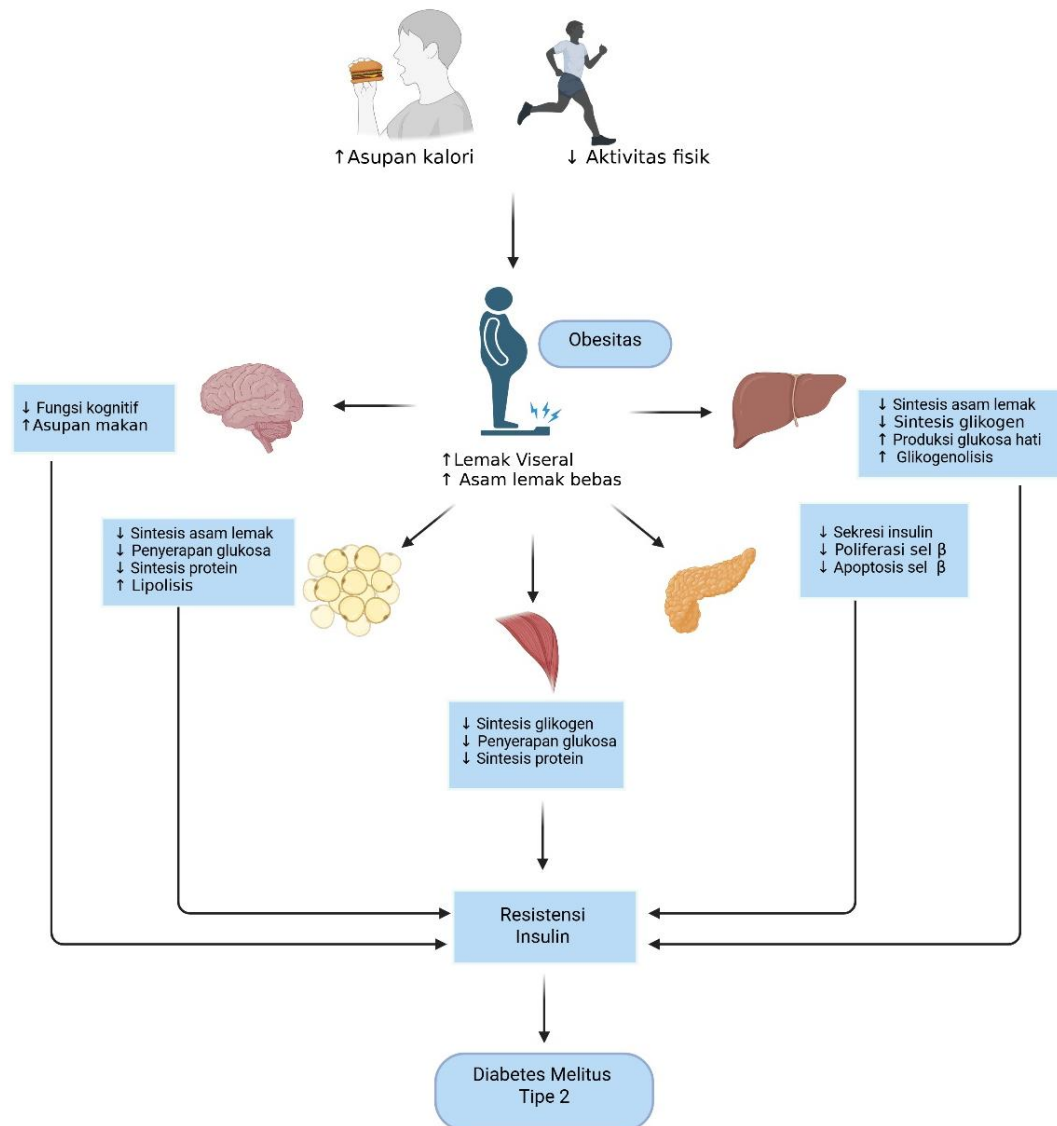
Insulin merupakan hormon peptida yang memiliki berbagai fungsi penting pada sejumlah organ tubuh. Di pankreas, insulin berperan dalam menjaga keseimbangan glukosa (homeostasis); di otot, hormon ini meningkatkan metabolisme glukosa untuk menghasilkan serta menyimpan energi; di sistem vaskular, insulin memberikan efek anti-aterogenik dan turut berperan dalam proses pembentukan tulang; di hati, insulin menekan glukoneogenesis dan mendukung penyimpanan glukosa melalui proses glikogenesis; sementara di jaringan adiposa, insulin meningkatkan metabolisme glukosa untuk menghasilkan dan menyimpan energi. Aktivasi jalur pensinyalan insulin mengatur berbagai proses seluler. Gangguan pada sekresi maupun fungsi insulin secara signifikan memengaruhi kondisi proses seluler tersebut. Perubahan ini umumnya terjadi akibat kondisi obesitas dan diabetes melitus.⁶³

Transisi dari obesitas dan resistensi insulin ke diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) dipicu oleh kerusakan fungsi sel β , gangguan dalam sekresi insulin yang dipengaruhi glukosa, serta penurunan kemampuan sel β yang tidak hanya disebabkan oleh kerusakan sel. Proses ini terjadi karena sel β berubah menjadi sel yang mirip dengan sel induk endokrin atau sel lain, yang memperlambat perkembangan DM tipe 2 meskipun obesitas mempercepat penuaan sel β . Kehilangan fungsi sel β tidak dapat digantikan oleh pembentukan sel β baru setelah usia tiga puluh, karena pankreas tidak dapat lagi meregenerasi sel β .⁶¹ Selain itu, stres pada retikulum endoplasma (ER) yang disebabkan oleh zat gizi berlebihan dan peningkatan sintesis hormon mengganggu fungsi sel β pada obesitas. Stres ini memperburuk resistensi insulin dengan mengganggu pelipatan protein di ER dan menyebabkan kekurangan insulin. Paparan jangka panjang terhadap gula darah tinggi dan lemak tinggi pada sel islet juga mengurangi sekresi insulin dan memicu kerusakan sel β . Stres ER yang berlanjut merusak fungsi normal sel β dan akhirnya merusak sel β lebih lanjut. Untuk itu, respons stres ER yang efektif dalam jangka pendek sangat penting untuk menjaga kelangsungan hidup sel β .⁶⁴

Resistensi insulin berperan penting dalam obesitas dan perkembangan penyakit terkait. Pada hati, resistensi insulin mengganggu regulasi glukosa dan memperburuk kondisi hati berlemak, sedangkan pada otak, resistensi insulin mempengaruhi pengaturan nafsu makan dan berat badan. Pada jaringan adiposa, ekspansi berlebihan menyebabkan resistensi insulin dan peradangan, yang memperburuk gangguan metabolik. Secara

keseluruhan, gangguan pada berbagai jaringan tubuh ini memperburuk resistensi insulin dan mempercepat perkembangan obesitas serta penyakit terkait, termasuk diabetes tipe 2.⁵⁹ Mekanisme

obesitas berperan dalam mempengaruhi perkembangan diabetes melitus tipe 2 dapat dilihat pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Mekanisme Obesitas Menuju Diabetes Melitus Tipe 2.⁵⁸⁻⁶²

Pengaturan Nafsu Makan pada Obesitas sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2)

Pada metabolisme tubuh, sistem pencernaan dan otak bekerja bersama dalam mengatur rasa lapar dan kenyang. Sejumlah sel endokrin di saluran pencernaan, terutama di usus menghasilkan dan melepaskan hormon sebagai respon terhadap asupan zat gizi. Sistem sensorik yang menghubungkan usus dengan sistem saraf pusat, terutama bagian hipotalamus otak yang bertanggung jawab atas pengendalian nafsu makan dan mengatur rasa kenyang setelah makan. Sinyal jangka pendek pada hormon dari usus dan sinyal saraf dari otak digunakan dalam mekanisme pengaturan nafsu makan ini. Nukleus arkuatus (ARC) hipotalamus adalah tempat kedua jenis sinyal ini diproses dan diintegrasikan. Dua jenis neuron utama yang bertanggung jawab untuk mengatur nafsu makan terletak di dalam ARC. Ini adalah neuron yang menekan nafsu makan, seperti Pro-opiomelanocortin (POMC), dan neuron yang merangsang nafsu makan, seperti Neuropeptida Y (NPY) dan Agouti-related peptide (AgRP).⁶⁵

Dalam sistem pencernaan, usus memiliki hormon yang bersifat oreksigenik dan berfungsi untuk merangsang nafsu makan tambahan yakni ghrelin, yang bertanggung jawab untuk mengatur nafsu makan dengan meningkatkan rasa kenyang. Selain itu, beberapa hormon anoreksigenik, seperti CCK, GLP-1, dan PYY, juga bertanggung jawab untuk mengatur nafsu makan dengan meningkatkan rasa kenyang. Meskipun hormon oreksigenik dan anoreksigenik memainkan peran penting dalam mengatur nafsu makan dalam kondisi normal, pada kondisi tertentu, seperti obesitas, terbentuk hubungan yang kompleks antara hiperglikemia dan gangguan pengaturan nafsu makan.⁵² Resistensi insulin meningkat sebagai akibat dari konsumsi energi yang berlebihan, yang pada gilirannya memperburuk disfungsi hormon yang mengatur nafsu makan. Kondisi ini mempercepat penurunan fungsi pankreas, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah secara terus-menerus dan pada akhirnya berkontribusi terhadap perkembangan diabetes melitus tipe 2.⁶³

SIMPULAN

Pada sejumlah penelitian, hidrolosat protein ikan mengandung asam amino esensial, seperti glisin, prolin, dan hidroksprolin, membantu pemulihan otot dan perbaikan jaringan ikat serta mendorong pemulihan anabolik pasca prandial. Beberapa penelitian lain juga menunjukkan bahwa HPI dapat mempengaruhi penurunan indeks massa

tubuh dan pengaturan biomarker metabolik tertentu, terutama pada orang dengan kelebihan berat badan atau sindrom metabolik. Namun, informasi yang dilaporkan tentang bagaimana HPI mempengaruhi regulasi nafsu makan, sekresi hormon pencernaan, dan kontrol glukosa darah masih beragam dan belum sepenuhnya konsisten. Variasi dalam jenis ikan, dosis, durasi intervensi, dan kondisi metabolik subjek penelitian dapat menyebabkan perbedaan hasil di antara studi. Akibatnya, untuk memastikan dampak fungsional HPI terhadap parameter kesehatan metabolik dan pengendalian nafsu makan, diperlukan uji klinis berskala besar dengan desain metodologis yang lebih ketat. Oleh karena itu, HPI dapat dimasukkan ke dalam strategi zat gizi jangka panjang. Namun, diperlukan pemahaman yang lebih mendalam melalui penelitian lanjutan sebelum diterapkan secara luas dalam konteks klinis dan populasi umum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tham KW, Abdul Ghani R, Cua SC, Deerochanawong C, Fojas M, Hocking S, et al. Obesity in South and Southeast Asia—A new consensus on care and management. *Obesity Reviews*. 2023;24(2):e13520. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13520>.
2. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocrine Practice*. 2017;23(3):372-8. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>.
3. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):298. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01149-x>.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 Dalam Angka. Jakarta; 2023.
5. Haryono DA, Arifin S, Shinta HE, Widodo T, Yuliani NNS. Hubungan obesitas dan aktivitas fisik dengan kejadian diabetes melitus tipe II pada usia > 40 tahun di wilayah kerja Puskesmas Bukit Hindu. Barigas: Jurnal Riset Mahasiswa. 2023;1(2). DOI: <https://doi.org/10.37304/barigas.v1i2.7987>.
6. Handayani ST, Hubaybah H, Noerjoedianto D. Hubungan obesitas dan aktivitas fisik dengan kejadian diabetes melitus tipe II di wilayah kerja Puskesmas Olak Kemang tahun 2018.

- Jurnal Kesmas Jambi. 2018;2(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.22437/jkmj.v2i1.6535>.
7. Suryaningtyas IT, Je J-Y. Bioactive peptides from food proteins as potential anti-obesity agents: Mechanisms of action and future perspectives. *Trends in Food Science & Technology*. 2023;138:141-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.06.015>.
8. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell metabolism*. 2022;34(1):11-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.012>.
9. Rahmawati A. Mekanisme terjadinya inflamasi dan stres oksidatif pada obesitas. *El-Hayah*. 2014;5(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.18860/elha.v5i1.3034>.
10. Sharkey SJ, Harnedy-Rothwell PA, Allsopp PJ, Hollywood LE, FitzGerald RJ, O'Harte FP. A narrative review of the anti-hyperglycemic and satiating effects of fish protein hydrolysates and their bioactive peptides. *Molecular nutrition & food research*. 2020;64(21):2000403. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000403>.
11. Nirmal NP, Santivarangkna C, Benjakul S, Maqsood S. Fish protein hydrolysates as a health-promoting ingredient—recent update. *Nutrition reviews*. 2022;80(5):1013-26. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab065>.
12. Chelliah R, Wei S, Daliri EB-M, Elahi F, Yeon S-J, Tyagi A, et al. The role of bioactive peptides in diabetes and obesity. *Foods*. 2021;10(9):2220. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10092220>.
13. Halim N, Yusof H, Sarbon N. Functional and bioactive properties of fish protein hydrolysates and peptides: A comprehensive review. *Trends in Food Science & Technology*. 2016;51:24-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.02.007>.
14. Jiang X, Rao Q. Effect of processing on fish protein antigenicity and allergenicity. *Foods*. 2021;10(5):969. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10050969>.
15. Jiménez-Saiz R, Benedé S, Molina E, López-Expósito I. Effect of processing technologies on the allergenicity of food products. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2015;55(13):1902-17. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.736435>.
16. Gao R, Yu Q, Shen Y, Chu Q, Chen G, Fen S, et al. Production, bioactive properties, and potential applications of fish protein hydrolysates: Developments and challenges. *Trends in Food Science & Technology*. 2021;110:687-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.031>.
17. Kaushik N, Falch E, Slizyte R, Kumari A, Hjeltnes V, Sharma A, et al. Valorization of fish processing by-products for protein hydrolysate recovery: Opportunities, challenges and regulatory issues. *Food Chemistry*. 2024;459:140244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140244>.
18. Chalamaiah M, Hemalatha R, Jyothirmayi T. Fish protein hydrolysates: proximate composition, amino acid composition, antioxidant activities and applications: a review. *Food chemistry*. 2012;135(4):3020-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.100>.
19. Shekoohi N, Carson BP, Fitzgerald RJ. Antioxidative, glucose management, and muscle protein synthesis properties of fish protein hydrolysates and peptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2024;72(39):21301-17. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c02920>.
20. Ghassem M, Fern SS, Said M, Ali ZM, Ibrahim S, Babji AS. Kinetic characterization of *Channa striatus* muscle sarcoplasmic and myofibrillar protein hydrolysates. *Journal of Food Science and Technology*. 2014;51(3):467-75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0526-6>.
21. Hou H, Li B, Zhao X. Enzymatic hydrolysis of defatted mackerel protein with low bitter taste. *Journal of Ocean University of China*. 2011;10(1):85-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11802-011-1785-6>.
22. Klompong V, Benjakul S, Yachai M, Visessanguan W, Shahidi F, Hayes K. Amino acid composition and antioxidative peptides from protein hydrolysates of yellow stripe trevally (*Selaroides leptocephalus*). *Journal of food science*. 2009;74(2):C126-C33. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01047.x>.
23. Yin H, Pu J, Wan Y, Xiang B, Bechtel PJ, Sathivel S. Rheological and functional properties of catfish skin protein hydrolysates. *Journal of food science*. 2010;75(1):E11-E7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01385.x>.
24. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicology mechanisms and methods*. 2019;29(6):389-96. DOI: <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1528649>.
25. Simonson M, Boirie Y, Guillet C. Protein, amino acids and obesity treatment. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*.

- 2020;21(3):341-53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09574-5>.
26. van den Pol AN, Acuna C, Davis JN, Huang H, Zhang X. Defining the caudal hypothalamic arcuate nucleus with a focus on anorexic excitatory neurons. *The Journal of physiology*. 2019;597(6):1605-25. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP277152>.
27. Maltais-Payette I, Boulet M-M, Prehn C, Adamski J, Tchernof A. Circulating glutamate concentration as a biomarker of visceral obesity and associated metabolic alterations. *Nutrition & metabolism*. 2018;15(1):78. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0316-5>.
28. Cheung RCF, Ng TB, Wong JH. Marine peptides: Bioactivities and applications. *Marine drugs*. 2015;13(7):4006-43. DOI: <https://doi.org/10.3390/md13074006>.
29. Bjerknes C, Wubshet SG, Rønning SB, Afseth NK, Currie C, Framroze B, et al. Glucoregulatory properties of a protein hydrolysate from Atlantic salmon (*Salmo salar*): Preliminary characterization and evaluation of DPP-IV inhibition and direct glucose uptake in vitro. *Marine Drugs*. 2024;22(4):151. DOI: <https://doi.org/10.3390/md22040151>.
30. Wan P, Cai B, Chen H, Chen D, Zhao X, Yuan H, et al. Antidiabetic effects of protein hydrolysates from *Trachinotus ovatus* and identification and screening of peptides with α -amylase and DPP-IV inhibitory activities. *Current Research in Food Science*. 2023;6:100446. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100446>.
31. Vikøren LA, Nygård OK, Lied E, Rostrup E, Gudbrandsen OA. A randomised study on the effects of fish protein supplement on glucose tolerance, lipids and body composition in overweight adults. *British journal of nutrition*. 2013;109(4):648-57. DOI: [doi:10.1017/S0007114512001717](https://doi.org/10.1017/S0007114512001717).
32. Yang J, Chi Y, Burkhardt BR, Guan Y, Wolf BA. Leucine metabolism in regulation of insulin secretion from pancreatic beta cells. *Nutrition reviews*. 2010;68(5):270-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00282.x>.
33. Oseguera-Toledo ME, González de Mejía E, Reynoso-Camacho R, Cardador-Martínez A, Amaya-Llano SL. Proteins and bioactive peptides: mechanisms of action on diabetes management. *Nutrafoods*. 2014;13(4):147-57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13749-014-0052-z>.
34. Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, Zabolian A, Mohammadi S, Fakhri F, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;146:112563. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112563>.
35. Jensen C, Dale HF, Hausken T, Lied E, Hatlebakk JG, Brønstad I, et al. Supplementation with cod protein hydrolysate in older adults: A dose range cross-over study. *Journal of nutritional science*. 2019;8:e40. DOI: [doi:10.1017/jns.2019.37](https://doi.org/10.1017/jns.2019.37).
36. Zaïr Y, Duclos E, Housez B, Vergara C, Cazaubiel M, Soisson F. Evaluation of the satiating properties of a fish protein hydrolysate among overweight women: a pilot study. *Nutrition & Food Science*. 2014;44(5):389-99. DOI: <https://doi.org/10.1108/NFS-06-2013-0075>.
37. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*. 2013;36(10):587-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>.
38. Yoon NA, Diano S. Hypothalamic glucose-sensing mechanisms. *Diabetologia*. 2021;64(5):985-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05395-6>.
39. Ferreira-Lazarte A, Moreno FJ, Villamiel M. Bringing the digestibility of prebiotics into focus: update of carbohydrate digestion models. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021;61(19):3267-78. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1798344>.
40. Prastari C, Yasni S, Nurilmala M. Characterization of snakehead fish protein that's potential as antihyperglykemik. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 2017;20(2):413-23. DOI: <https://doi.org/10.17844/jphpi.v20i2.18109>.
41. Pires C, Leitão M, Sapatinha M, Gonçalves A, Oliveira H, Nunes ML, et al. Protein hydrolysates from salmon heads and cape hake by-products: comparing enzymatic method with subcritical water extraction on bioactivity properties. *Foods*. 2024;13(15):2418. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods13152418>.
42. Prosser S, Fava M, Rogers LM, Liaset B, Breen L. Postprandial plasma amino acid and appetite responses with ingestion of a novel salmon-derived protein peptide in healthy young adults. *British Journal of Nutrition*.

- 2024;131(11):1860-72. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114524000540>.
43. Cordeiro EM, de Oliveira GV, Volino-Souza M, Velozo OdC, Alvares TS. Effects of fish protein hydrolysate ingestion on postexercise aminoacidemia compared with whey protein hydrolysate in young individuals. *Journal of food science*. 2020;85(1):21-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14970>.
44. Crowe W, Baird J, McLaughlin C, Harnedy P, Fitzgerald D, O'Harte F, et al. The effect of consuming boarfish (*Capros aper*) protein hydrolysate on glycated haemoglobin and BMI in overweight adults. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020;79(OCE2):E509. DOI: [doi:10.1017/S0029665120004577](https://doi.org/10.1017/S0029665120004577).
45. Jensen C, Fjeldheim Dale H, Hausken T, Hatlebakk JG, Brønstad I, Lied GA, et al. Supplementation with low doses of a cod protein hydrolysate on glucose regulation and lipid metabolism in adults with metabolic syndrome: A randomized, double-blind study. *Nutrients*. 2020;12(7):1991. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12071991>.
46. Dale HF, Jensen C, Hausken T, Lied E, Hatlebakk JG, Brønstad I, et al. Acute effect of a cod protein hydrolysate on postprandial acylated ghrelin concentration and sensations associated with appetite in healthy subjects: A double-blind crossover trial. *Food & Nutrition Research*. 2019;63:10.29219/fnr. v63. 3507. DOI: <https://doi.org/10.29219/fnr.v63.3507>.
47. Dale HF, Jensen C, Hausken T, Lied E, Hatlebakk JG, Brønstad I, et al. Effect of a cod protein hydrolysate on postprandial glucose metabolism in healthy subjects: A double-blind cross-over trial. *Journal of nutritional science*. 2018;7:e33. DOI: [doi:10.1017/jns.2018.23](https://doi.org/10.1017/jns.2018.23).
48. Nobile V, Duclos E, Michelotti A, Bizzaro G, Negro M, Soisson F. Supplementation with a fish protein hydrolysate (*Micromesistius poutassou*): effects on body weight, body composition, and CCK/GLP-1 secretion. *Food & Nutrition Research*. 2016;60(1):29857. DOI: <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.29857>.
49. Framroze B, Sanjay Vekariya SV, Dhruv Swaroop DS. A placebo-controlled, randomized study on the impact of dietary salmon protein hydrolysate supplementation on body mass index in overweight human subjects. 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.4172/2165-7904.1000296](https://doi.org/10.4172/2165-7904.1000296).
50. Ignot-Gutiérrez A, Serena-Romero G, Guajardo-Flores D, Alvarado-Olivarez M, Martínez AJ, Cruz-Huerta E. Proteins and peptides from food sources with effect on satiety and their role as anti-obesity agents: a narrative review. *Nutrients*. 2024;16(20):3560. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16203560>.
51. Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiology & behavior*. 2007;92(1-2):256-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.017>.
52. Miller GD. Appetite regulation: hormones, peptides, and neurotransmitters and their role in obesity. *American journal of lifestyle medicine*. 2019;13(6):586-601. DOI: <https://doi.org/10.1177/1559827617716376>.
53. Cawthon CR, de La Serre CB. The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. *Peptides*. 2021;138:170492. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170492>.
54. Aldawsari M, Almadani FA, Almuhammadi N, Algabsani S, Alamro Y, Aldhwayan M. The efficacy of GLP-1 analogues on appetite parameters, gastric emptying, food preference and taste among adults with obesity: systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023;575-95. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S387116>.
55. Ronveaux CC, Tomé D, Raybould HE. Glucagon-like peptide 1 interacts with ghrelin and leptin to regulate glucose metabolism and food intake through vagal afferent neuron signaling. *The Journal of nutrition*. 2015;145(4):672-80. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.114.206029>.
56. Lueders B, Kanney BC, Krone MJ, Gannon NP, Vaughan RA. Effect of branched-chain amino acids on food intake and indicators of hunger and satiety-a narrative summary. *Human Nutrition & Metabolism*. 2022;30:200168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2022.200168>.
57. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity: pathophysiology and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(1):69-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>.
58. Ludwig DS, Aronne LJ, Astrup A, de Cabo R, Cantley LC, Friedman MI, et al. The carbohydrate-insulin model: a physiological perspective on the obesity pandemic. *The American journal of clinical nutrition*. 2021;114(6):1873-85. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab270>.
59. Lustig RH, Collier D, Kassotis C, Roepke TA, Kim MJ, Blanc E, et al. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochemical pharmacology*. 2022;199:115012.

DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115012>.

60. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine*. 2017;23(7):804-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4350>.
61. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1161521. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>.
62. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(1):109-24. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.109.
63. De la Cruz-Concepción B, Flores-Cortez YA, Barragán-Bonilla MI, Mendoza-Bello JM, Espinoza-Rojas M. Insulin: A connection between pancreatic β cells and the hypothalamus. *World J Diabetes*. 2023;14(2):76-91. DOI: 10.4239/wjd.v14.i2.76.
64. Moon S, Jung HS. Endoplasmic Reticulum Stress and Dysregulated Autophagy in Human Pancreatic Beta Cells. *dmj*. 2022;46(4):533-42. DOI: 10.4093/dmj.2022.0070.
65. Aukan MI, Nymo S, Ollestad KH, Boyesen GA, DeBenedictis JN, Rehfeld JF, et al. Differences in gastrointestinal hormones and appetite ratings among obesity classes. *Appetite*. 2022;171:105940. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2022.105940>.