

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit perlemakan hati non alkohol atau *Non-Alcoholic Fatty Liver disease* (NAFLD) adalah penyakit hati yang paling umum di seluruh dunia yang merupakan penyebab utama berbagai penyakit hati serta faktor risiko untuk serangkaian penyakit seperti sindrom metabolik, diabetes, gagal ginjal, kanker dan penyakit kardio-serebrovaskular.¹⁻⁵

Non-Alcoholic Fatty Liver disease (NAFLD) adalah sebuah spektrum penyakit, termasuk steatosis sederhana, non-alkohol steatohepatitis (NASH), fibrosis hati dan sirosis. NAFLD ditandai dengan akumulasi trigliserida, yang terbentuk dari esterifikasi *Free Fatty Acid* (FFA) dan gliserol di dalam hepatosit. Dalam beberapa dekade terakhir, NAFLD semakin menjadi masalah kesehatan karena insidennya yang terus meningkat dan hubungannya dengan sejumlah penyakit kronis.^{5,6} Mengingat keseriusannya, pemahaman yang menyeluruh menyeluruh tentang patogenesis, faktor risiko, dan intervensi dini untuk NAFLD sangat penting. Selain itu, alat diagnostik yang sederhana dan efektif untuk identifikasi dini yang sederhana dan efektif untuk identifikasi dini risiko NAFLD pada seseorang juga diperlukan.^{1,5}

Non-Alcoholic Fatty Liver disease (NAFLD) sangat terkait dengan obesitas, resistensi insulin (RI), sindrom metabolik (SM), dan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2). Patofisiologi NAFLD masih belum dipahami, namun peran resistensi insulin (RI) dalam inisiasi dan perkembangan NAFLD telah diakui oleh banyak ahli.^{5,7-9}



gliserida-glukosa (*TyG index*) yang berasal dari trigliserida dan glukosa darah telah terbukti sebagai penanda resistensi insulin dan berkaitan dengan diabetes

mellitus tipe 2 (DMT2) dan sindrom metabolik (SM).^{5,9} Penelitian Li dkk menunjukkan bahwa metabolisme glukosa dan lipid terkait erat dengan NAFLD.⁹ Lipotoksisitas dan glukotoksisitas, yang dimulai pada paparan hepatosit terhadap kadar lipid dan glukosa yang tinggi, masing-masing memainkan peran penting dalam perkembangan NAFLD selanjutnya.^{9,10} Dengan demikian, *TyG index* telah direkomendasikan sebagai indikator yang sederhana dan dapat diandalkan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko NAFLD.^{5,9}

Dislipidemia, termasuk peningkatan trigliserida (*TG*), kolesterol total (*TC*), *low-density lipoprotein-kolesterol (LDL-C)* dan penurunan *high-density lipoprotein-kolesterol (HDL-C)* sangat terkait dengan NAFLD.^{1,11-13} Beberapa data saat ini menunjukkan bahwa rasio lipid dan lipoprotein lebih bernilai dibandingkan dengan nilai lipid individu dalam memprediksi risiko DMT2 atau NAFLD karena dapat mencerminkan interaksi antara komponen lipid.^{1,11-13}

Bukti yang menunjukkan hubungan antara rasio kolesterol TG/HDL serta rasio kolesterol LDL/HDL dengan NAFLD masih sangat terbatas.^{1,11,15} Dengan mempertimbangkan prevalensi yang tinggi dan risiko gabungan NAFLD pada DMT2, maka sangat diperlukan deteksi dini identifikasi NAFLD pada pasien diabetes melitus untuk intervensi dini yang lebih baik. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara *TyG index* dan rasio lipid yaitu TG/HDL dan LDL/HDL dengan NAFLD pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan antara *TyG Index* dengan NAFLD pada pasien DM tipe 2?



2. Dapat hubungan antara rasio lipid (TG/HDL dan LDL/HDL) dengan NAFLD pada DM tipe 2?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara TyG Index dan rasio lipid dengan NAFLD pada pasien DM tipe 2.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengevaluasi hubungan TyG Index dengan NAFLD pada pasien DMT2
2. Untuk mengevaluasi hubungan rasio lipid (TG/HDL dan LDL/HDL) dengan NAFLD pada pasien DMT2
3. Menganalisis hubungan Tyg Index dan rasio lipid dengan kejadian NAFLD

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat akademis

Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara TyG Index dan rasio lipid dengan NAFLD pada pasien DM tipe 2 agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2. Manfaat Klinis

Meningkatkan mutu pelayanan terhadap deteksi awal pasien NAFLD dengan



1 TyG Index dan rasio lipid sebagai salah satu metode diagnostik sederhana awal kasus NAFLD pada pasien dengan DM tipe 2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Patogenesis *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

NAFLD didefinisikan sebagai adanya steatosis hati tanpa adanya penggunaan alkohol. NAFLD merupakan penyebab penyakit hati dan sejumlah penyakit kronis lainnya dan telah menjadi salah satu penyakit hati yang paling umum di seluruh dunia.^{1,3,5}

Berdasarkan pedoman *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), NAFLD adalah istilah menyeluruh yang mencakup semua tingkat dan stadium penyakit yang mengacu pada populasi di mana $\geq 5\%$ hepatosit menunjukkan steatosis makrovaskular tanpa adanya penyebab alternatif steatosis yang dapat diidentifikasi pada individu yang minum sedikit atau tidak minum alkohol (didefinisikan sebagai <20 g/hari untuk wanita dan <30 g/hari untuk pria).¹⁵

Patogenesis terjadinya NAFLD belum dapat dipahami sepenuhnya. NAFLD sangat terkait dengan obesitas, resistensi insulin (RI), sindrom metabolik (SM), dan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) di mana pada sekitar 90% penderita dengan NAFLD memenuhi satu kriteria dari sindroma metabolik dan sekitar 33% penderita memenuhi tiga atau lebih kriteria dari sindroma metabolik.^{5,16}

Teori awal untuk patogenesis NAFLD adalah berdasarkan pada 'hipotesis 2-hit'. “Hit”



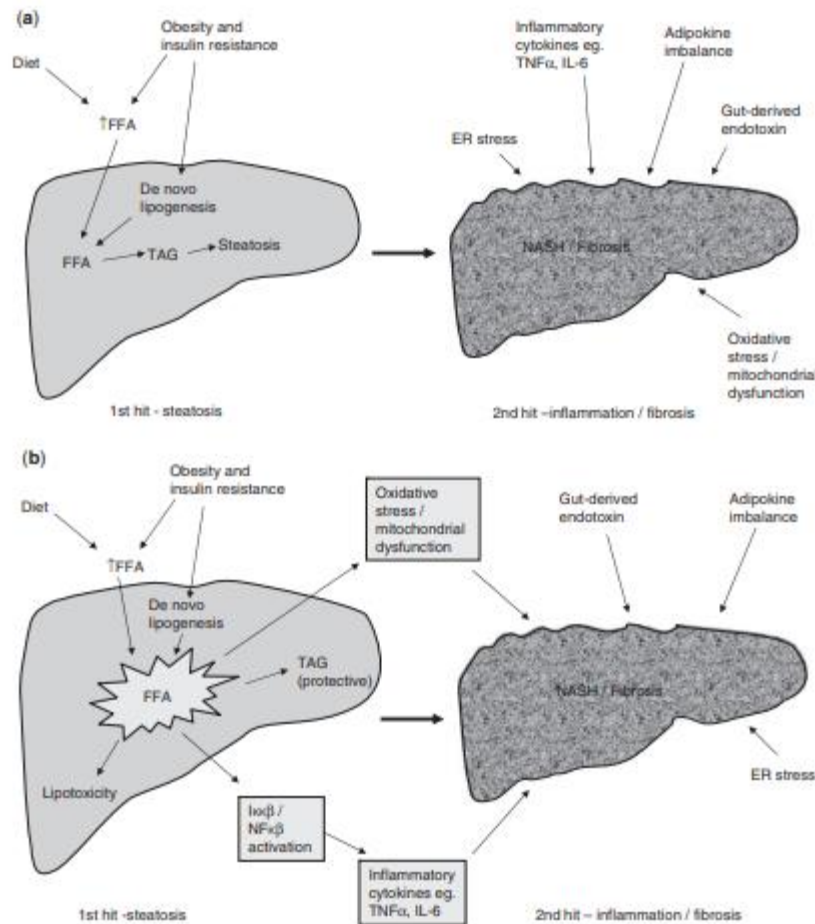
terjadinya steatosis hepatitis, di mana terjadi ketidakseimbangan antara
1 perombakan dari trigliserida. Adanya resistensi insulin diduga memiliki
ada awal terjadinya NAFLD. “Hit” kedua berhubungan dengan peningkatan

kadar stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada sindroma metabolik. Selain itu, komponen lebih lanjut, atau “*Hit*” ketiga telah ditambahkan untuk mencerminkan tidak memadainya proliferasi hepatosit.¹⁶

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) ditandai dengan akumulasi trigliserida, yang terbentuk dari esterifikasi FFA dan gliserol di dalam hepatosit. FFA timbul di dalam hati dari tiga sumber yang berbeda; lipolysis (hidrolisis FFA dan gliserol dari trigliserida) di dalam jaringan adiposa, sumber makanan, dan lipogenesis de novo.^{16,17}

Insulin memiliki aksi ampuh untuk menekan lipolysis jaringan. Akan tetapi, dalam situasi resistensi insulin, seperti NAFLD, penekanan ini terganggu yang mengakibatkan peningkatan ekskresi FFA dari jaringan adiposa. Hiperinsulinemia yang terkait dengan RI menyebabkan: (i) peningkatan regulasi faktor transkripsi sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c), yang merupakan pengatur transkripsi utama dari gen yang terlibat dalam DNL, dan (ii) Penghambatan b-oksidasi dari FFA sehingga semakin meningkatkan akumulasi lipid hati.^{16,17} NAFLD memiliki hubungan yang kuat dengan DM2, di mana steatosis hadir pada 70% penderita diabetes tipe 2 yang diskriminasi dengan USG dan dengan demikian sekarang diakui untuk mewakili manifestasi hati dari sindrom metabolik.^{16,18}





Gambar 1.

Patomekanisme NAFLD. (a) Hipotesis 2-hit tradisional: steatosis merupakan 'serangan pertama', yang kemudian membuat hati peka terhadap cedera yang dimediasi oleh 'serangan kedua', seperti sitokin inflamasi, adipokin, stres oksidatif, dan disfungsi mitokondria, yang menyebabkan steatohepatitis dan fibrosis. Adanya stres oksidatif tingkat tinggi mengurangi kemampuan hepatosit matang untuk berproliferasi, sehingga mengurangi perbaikan hati secara endogen. (b) Hipotesis 2-hit yang dimodifikasi: akumulasi FFA saja sudah cukup untuk menginduksi kerusakan hati, tanpa perlu adanya serangan kedua. Akumulasi trigliserida dalam bentuk steatosis sebenarnya dapat melindungi dengan mencegah peradangan yang diinduksi FFA dan stres oksidatif.¹⁶



is NAFLD

si hati adalah standar emas untuk diagnosis NAFLD dan NASH. Namun, dalam
sifat invasif, membutuhkan keahlian untuk interpretasi, membawa beberapa

resiko morbiditas dan mortalitas serta biaya biopsi hati yang tinggi membuat biopsi hati sulit untuk digunakan sebagai skrining pada populasi umum.^{11,19,20}

Pemeriksaan laboratorium tidak dapat secara akurat membedakan steatosis dengan steatohepatitis, dan NAFLD dengan perlemakan hati alkoholik. Peningkatan nilai aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) ataupun keduanya biasa terdapat pada penderita NAFLD dengan peningkatan 4 kali batas normal. Derajat peningkatan nilai aminotransferase tidak dapat digunakan sebagai faktor prediksi. Meskipun dalam beberapa kasus nilai ALT lebih tinggi dari AST.²¹

Metode pencitraan yang umum digunakan untuk mendeteksi NAFLD adalah ultrasonography (USG), *Computerized Tomography* (CT) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Untuk diagnosis NAFLD, pemeriksaan USG hati adalah pilihan pencitraan yang umum dan paling banyak digunakan dalam praktek klinik dan penelitian di masyarakat. Hal ini dikarenakan mudah dikerjakan, biaya relatif murah, tidak invasif, banyak tersedia dan mempunyai nilai akurasi yang baik. Untuk mendeteksi steatosis, pemeriksaan USG mempunyai sensitivitas sebesar 89% dan spesifisitas 93%. Pada pemeriksaan USG, perlemakan hati memberikan gambaran peningkatan *Echogenic Diffuse* yang disebut '*Bright Liver*' dengan atenuasi posterior dibandingkan dengan ekhogenitas ginjal. Pada umumnya perlemakan hati bersifat difus, tetapi pada beberapa kasus dapat bersifat lokalis yang mengenai sebagian parenkim hati.^{21,22}



ic Fatty Liver Disease (NAFLD) pada DM type 2

itus type 2 adalah faktor risiko yang paling berdampak terhadap perkembangan fibrosis, dan HCC.^{16,24-26} Mengingat peran patogenik sentral yaitu

resistensi insulin berperan dalam patogenesis DMT2 dan NAFLD. Penderita DMT2 mempunyai prevalensi yang lebih tinggi terjadinya NAFLD (berkisar antara 30% hingga 75%) dan risiko lebih tinggi terkena NASH dengan fibrosis.^{15,26,27,28}

Pada sebagian besar pasien, NAFLD berkembang dalam kaitannya dengan fitur RI dan sindrom metabolik. Sindrom metabolik terdiri dari sekelompok fitur klinis dan biokimia, yaitu RI, intoleransi glukosa atau diabetes, obesitas sentral, hipertensi dan dislipidemia serta berhubungan dengan morbiditas kardiovaskular yang signifikan dan kematian.¹⁶

Hubungan antara NAFLD dan DMT2 dalam studi epidemiologi adalah dua arah. Pada awalnya, NAFLD dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin bahkan tanpa adanya diabetes yang jelas. Namun demikian, insiden NAFLD dikaitkan dengan 2 hingga 5 kali lipat risiko kejadian diabetes, dan oleh karena itu, pasien dengan NAFLD harus diskriminasi untuk adanya DMT2.¹⁵

2.4. Hubungan Tyg Index dan Rasio Lipid sebagai indikator diagnostik NAFLD pada pasien DM Type 2

2.4.1. Hubungan Tyg Index sebagai indikator diagnostik NAFLD pada pasien DM Type

2

Indeks trigliserida-glukosa (*TyG index*) yang dihitung dengan menggunakan kadar glukosa darah puasa (GDP) dan trigliserida (TG), dianggap sebagai penanda substitusi yang ideal untuk RI pada populasi umum.⁹ *TyG Index* berhubungan erat dengan IMT, kolesterol total (TC), TG, GDP, kadar HbA1c, HOMA-IR, dan peningkatan kejadian sindroma an NAFLD. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa metabolisme lipid berhubungan erat dengan NAFLD. Lipotoksisitas dan glukotoksisitas, yang



dimulai dari paparan hepatosit terhadap kadar lipid dan glukosa yang tinggi, masing-masing, memainkan peran penting dalam perkembangan dan perkembangan NAFLD selanjutnya.^{9,}

10, 29,30

Pada studi Li dkk, hasil menunjukkan hubungan yang signifikan antara indeks TyG dan NAFLD pada pasien dengan DM2, dan indeks TyG lebih unggul daripada HbA1c, GDP, rasio AST/ALT, dan parameter lipid lainnya dalam menentukan risiko NAFLD.⁹

2.4.2. Hubungan Rasio Lipid sebagai indikator diagnostik NAFLD pada pasien DM Type 2

Dislipidemia sangat terkait dengan NAFLD termasuk di dalamnya Kolesterol total (TC), low-density lipoprotein-kolesterol (LDL-C), dan high-density lipoprotein-kolesterol (HDL-C).^{11,15} Metabolisme lipid juga berkaitan erat dengan NAFLD. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kolesterol HDL yang lebih tinggi merupakan faktor pelindung independen untuk NAFLD, sementara trigliserida (TG), kolesterol LDL, dan kolesterol total (TC) dikaitkan dengan peningkatan risiko NAFLD.^{1,2,31,32}

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa rasio kolesterol LDL/HDL dapat secara simultan mengevaluasi kolesterol LDL dan kolesterol HDL, dan kinerjanya dalam memprediksi risiko penyakit yang berhubungan dengan metabolisme kardiovaskular dan serebrovaskular lebih baik daripada lipoprotein tunggal.^{1,33,34}

Sebuah penelitian dari Zou dkk menunjukkan bahwa rasio kolesterol LDL/HDL yang akan faktor risiko independen untuk NAFLD yang baru didiagnosis, namun yang mendasarinya masih belum jelas.¹ Dalam penelitian Kawamoto dkk.



menemukan bahwa pada orang yang tidak mengalami obesitas, rasio kolesterol LDL/HDL merupakan indeks pengganti terbaik untuk resistensi insulin (RI) dibandingkan dengan kolesterol HDL, kolesterol non-HDL, TG, kolesterol LDL, dan rasio kolesterol TG/HDL.³⁵ Oleh karena itu, para peneliti berspekulasi bahwa RI mungkin merupakan mediator potensial risiko NAFLD yang disebabkan oleh rasio kolesterol LDL/HDL yang tinggi. Telah diketahui bahwa kejadian NAFLD terutama terkait dengan RI dan gangguan metabolisme lipid.^{1,2,36}

Rasio TG/HDL-C juga berpotensi untuk digunakan sebagai indikator diagnostik NAFLD pada DM2 yang baru didiagnosis. Mekanisme hubungan intrinsik TG/HDL-C dengan DM2 yang dikombinasikan dengan NAFLD mungkin terkait dengan RI. Penelitian Li dkk telah mengungkapkan korelasi yang kuat antara TG/HDL-C dan RI. Timbulnya NAFLD dan DM2 juga terkait erat dengan RI.¹¹ Kelebihan asam lemak diproduksi karena peningkatan lipolisis dan peningkatan sintesis asam lemak. Asam lemak ini masuk ke dalam sirkulasi darah dan terakumulasi di jaringan perifer, seperti hati dan jaringan adiposa, yang pada akhirnya menyebabkan resistensi insulin.^{11,31}

