

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Obesitas merupakan penyakit kronis yang kompleks yang ditandai dengan penumpukan lemak berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. Saat ini obesitas merupakan ancaman global terhadap kesehatan dan kualitas hidup. Kelebihan berat badan dan obesitas dapat meningkatkan risiko penyakit jantung, kanker, dan gangguan otot dan tulang. Data WHO pada tahun 2022 menyebutkan bahwa sekitar 890 juta atau sekitar 16% penduduk dewasa dunia menderita obesitas. prevalensi ini meningkat 2 kali lipat dari kejadian obesitas tahun 1990.^{1,2}

Salah satu parameter penting dalam mengevaluasi obesitas adalah *visceral adiposity*. *Visceral adiposity tissue* sudah terbukti berperan dalam kelainan kardio-metabolik. Namun obesitas sebagai bagian dari sindrom metabolik memiliki efek yang lebih luas, tidak hanya pada sistem kardiovaskuler saja. Penting untuk diketahui bahwa jaringan adiposa merupakan organ endokrin yang aktif yang melepaskan berbagai mediator (adipokin) seperti *leptin*, *interleukin-6*, *tumor necrotizing factor* (TNF) serta gangguan pada *adiponectin* yang memainkan peran dalam keadaan proinflamasi dan protrombin kemudian menyebabkan resistensi insulin.³⁻⁵

Resistensi insulin adalah kondisi di mana tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif karena penurunan respon dan sensitivitas tubuh terhadap aksi fisiologis insulin sehingga menghambat penyerapan gula darah dan meningkatkan risiko penyakit. Kondisi ini dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan dan merupakan patofisiologi dasar terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2). Seiring dengan perkembangan resistensi insulin akibat dari mediator – mediator inflamasi yang disebutkan diatas, hal tersebut juga mengakibatkan terjadinya akumulasi lipid di hepatosit. Proses ini terjadi

karena adanya penurunan fungsi adiponectin sebagai akibat dari paparan berlebihan terhadap TNF- α dari sel adiposit. Aktivitas *adiponectin* yang menurun menyebabkan penumpukan lemak di hati dengan meningkatkan penyerapan lemak, menghambat oksidasi asam lemak, dan mengurangi pengeluaran lemak dari hati. Hal ini menyebabkan fase awal dari resistensi insulin juga sudah mencetuskan terbentuknya *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).^{2,5,6}

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) saat ini merupakan penyakit hati kronis yang paling banyak terjadi dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang paling menonjol dibanding kausa lain, dimana Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM tipe 2) merupakan faktor risiko penting timbulnya NAFLD. Prevalensi NAFLD diperkirakan terjadi pada 25% populasi orang dewasa dan 55.5% pada pasien DM tipe 2.^{7,8}

Komponen sindrom metabolik berhubungan erat dengan kandungan lemak hati sehingga pasien dengan sindrom metabolik harus dilakukan evaluasi resiko terhadap NAFLD. *Visceral adiposity index* (VAI) merupakan marker untuk disfungsi dan distribusi lemak visceral, dengan parameter berupa lingkar pinggang (LP), indeks massa tubuh (IMT), trigliserida dan *high density lipoprotein* (HDL). Penelitian meta-analisis yang dilaporkan oleh *Ismail* dkk menunjukkan bahwa VAI meningkat secara signifikan pada pasien NAFLD dewasa. Sejalan dengan hal tersebut, *lipid accumulation product* (LAP) juga merupakan indeks yang digunakan untuk memperkirakan adanya akumulasi yang berlebihan dari lipid. Penelitian yang dilakukan oleh *Rotter* dkk (2017) terhadap 313 pria usia 50-75 tahun menyimpulkan bahwa LAP dapat digunakan sebagai biomarker kelainan metabolik dimana pasien dengan diagnosis sindrom metabolik, diabetes mellitus, hipertensi, obesitas, dan *overweight* cenderung memiliki nilai LAP yang lebih tinggi. Penelitian lain yang dilakukan oleh *Kahn* dkk (2005) menyimpulkan bahwa LAP dapat

mengidentifikasi resiko kardiovaskular lebih baik dibandingkan dengan indeks massa tubuh.⁹⁻¹³

Non-alcoholic fatty liver disease merupakan penyakit kronik yang memerlukan beberapa tahun untuk berkembang sehingga dibutuhkan skrining dan waktu yang tepat untuk diagnosis khususnya pada penderita NAFLD usia muda agar terhindar dari komplikasi mayor termasuk hepatoselular karsinoma dan sirosis. Saat ini, diagnosis NAFLD belum tersedia secara luas dan membutuhkan dana tinggi seperti biopsi dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) sehingga dibutuhkan metode yang simple dengan dana rendah untuk populasi umum. Oleh karena itu baik VAI maupun LAP dapat menjadi metode skrining yang potensial dalam diagnosis NAFLD seperti metode *scoring* lain yang sudah sering digunakan yakni *Fatty Liver Index* (FLI).^{12,14,15}

Berdasarkan hal tersebut maka kami tertarik untuk melakukan penelitian apakah VAI dan LAP memiliki hubungan dengan NAFLD pada pasien DM tipe 2

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan antara *visceral adiposity Index* dengan *Non-alcoholic fatty liver disease* pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 ?
2. Apakah terdapat hubungan antara *Lipid accumulation product* dengan *Non-alcoholic fatty liver disease* pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara *visceral adiposity index* (VAI) dan *lipid accumulation product* (LAP) dengan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) pasien Diabetes Mellitus tipe 2.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengevaluasi nilai VAI pada NAFLD dan Non NAFLD pada pasien DM tipe 2
- b. Mengevaluasi nilai LAP pada NAFLD dan Non NAFLD pada pasien DM tipe 2
- c. Menganalisis Hubungan VAI dan LAP dengan Kejadian NAFLD pada pasien DM Tipe 2

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai adakah hubungan antara VAI dan LAP dengan NAFLD pada pasien DM tipe 2 agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2. Manfaat klinis

Dengan mengetahui adanya hubungan antara VAI dan LAP pada NAFLD, maka nilai VAI dan LAP diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu metode deteksi awal kasus NAFLD pada pasien dengan DM tipe 2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang berlebihan di jaringan adiposa di seluruh tubuh. Ini merupakan penyakit kompleks dan multifaktorial yang memiliki banyak efek buruk pada kesehatan manusia. Seiring dengan peningkatan prevalensi kasus dari obesitas, terjadi pula peningkatan yang signifikan dalam morbiditas terkait obesitas, termasuk diabetes melitus (DM), hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), serta kondisi lainnya¹⁶. Obesitas sebagai salah satu parameter dari sindrom metabolik meningkatkan resiko NAFLD. Prevalensi NAFLD diperkirakan sekitar 15-30% pada populasi umum dan meningkat menjadi sekitar 50-90% pada individu dengan obesitas¹⁷. Pada pasien tanpa sindrom metabolik, NAFLD biasanya terbatas pada steatosis hati, yang ciri khasnya adalah tidak adanya sel-sel inflamasi pada tampilan mikroskopis, tanpa progresi selanjutnya ke NASH atau sirosis. Namun, pasien dengan sindrom metabolik jauh lebih mungkin untuk berkembang ke NASH dan sirosis di mana sel-sel inflamasi terlihat pada tampilan mikroskopis³.

Prevalensi ini memiliki korelasi yang kuat dengan tingkat obesitas dimana obesitas visceral merupakan faktor risiko penting timbulnya NAFLD. Hal tersebut terjadi sebab adanya kedekatan lemak visceral yang meningkat dengan sistem portovenous dan ketidakseimbangan metabolik yang mempredisposisi deposisi lemak ektopik. Selanjutnya, akumulasi lemak ektopik, termasuk obesitas visceral dan kondisi *fatty liver*, menyebabkan disfungsi jaringan adiposa dengan produksi adipositokin yang terganggu.^{3,17}

2.2. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Non-alcoholic Fatty Liver Disease didefinisikan sebagai adanya steatosis hepatis karena akumulasi lemak lebih dari 5% dari hepatosit yang dideteksi baik dari pencitraan atau histologi dan tidak adanya kausa sekunder dari akumulasi lemak tersebut seperti konsumsi alkohol berlebih, obat-obatan yang bersifat steatogenik, atau kelainan monogenik yang diturunkan.^{7,18}

Patomekanisme dasar NAFLD belum diketahui dengan jelas. Mekanisme yang diketahui dengan jelas adalah sintesis trigliserida yang berlebih dibandingkan dengan penghancuran trigliserida sehingga menyebabkan penumpukan lemak di hepatosit. Penumpukan trigliserida tersebut kemudian menimbulkan terjadinya *lipotoxicity*. Akumulasi toksik lipid di sitoplasma hepatosit dapat memicu disfungsi organel, kerusakan sel, lalu kemudian apoptosis.¹⁹⁻²¹

Lipotoxicity merupakan salah satu faktor utama dalam berkembangnya NAFLD dan NASH. Hal tersebut dihubungkan dengan adanya inflamasi kronis yang terdapat pada kondisi sindrom metabolik yakni resistensi insulin, DM tipe 2, hipertrigliserida dan obesitas viseral.^{19,20}

Proses tersebut oleh beberapa sumber dikatakan sebagai teori "*two-hit*". *Hit* yang pertama yang terdiri atas akumulasi sekunder lipid akibat gaya hidup, makanan tinggi lemak, obesitas dan resistensi insulin, membuat liver mengalami *Hit* yang kedua yakni aktivasi kaskade inflamasi dan fibrosis. Akan tetapi penjelasan yang lain menyebutkan bahwa beberapa molekul atau perubahan metabolik bekerja bersamaan dalam perkembangan dan progresifitas NAFLD sehingga teorinya diubah menjadi "*multiple parallel hits hypothesis*". *Hit* lain yang juga dianggap berpengaruh dalam progresifitas NAFLD adalah stress oksidatif, disfungsi mitokondria, faktor genetik dan epigenetik, stress

retikulum endoplasma, mikrobiota, inflamasi kronik yang bersifat low-grade, dan sitokin yang beredar.^{18,21,22}

2.3 Diagnosis Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Non-alcoholic fatty liver disease ditegakkan bila terdapat bukti peningkatan lemak di hati dan tanpa adanya kausa sekunder lain serta riwayat konsumsi alkohol dengan kadar tertentu. Batas konsumsi alkohol yang dimaksud dalam beberapa sumber adalah 30 gram / hari untuk laki-laki dan 20 gram / hari untuk perempuan. Kausa sekunder yang dimaksud adalah obat-obatan serta penyebab *liver injury* lain seperti hepatitis virus, penyakit liver autoimun, *overload iron* atau *copper*, defisiensi α_1 anti-trypsin.^{20,23}

Penegakan diagnosis NALFD tidak harus melalui tindakan invasif tapi dapat ditegakkan melalui riwayat dan pemeriksaan fisis, pemeriksaan darah untuk menyingkirkan penyakit hati lain, serta pencitraan liver baik melalui ultrasound sebagai pemeriksaan lini pertama serta *computed tomography* (CT) atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) yang lebih sensitif dalam mendeteksi lemak hati namun lebih mahal. Selain itu dapat pula digunakan metode non invasif lain yakni dengan menggunakan parameter biomarker dan *scoring* seperti *Fatty Liver Index* (FLI). *Fatty Liver Index* adalah sebuah algoritma yang menggabungkan indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang (LP), *gamma-glutamyl transferase* (GGT), dan trigliserida (TG), dan telah terbukti menjadi *tool* yang berguna untuk memprediksi adanya NAFLD, karena menunjukkan kesesuaian yang tinggi dengan pencitraan serta kriteria histologis untuk NAFLD.²³⁻²⁶

2.4. Hubungan Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Kejadian *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Non-alcoholic fatty liver disease (NALFD) dan DM tipe 2 merupakan dua kondisi patologi yang sering timbul bersama dan saling menunjang dalam meningkatkan resiko yang merugikan baik itu bagi hepar maupun ekstra-hepatik. Studi menunjukkan bahwa NAFLD mungkin muncul lebih dulu dan memicu perkembangan DM tipe 2 yang sejalan dengan itu akan memperburuk severitas dari NAFLD itu sendiri.²⁷

Hubungan antara DM tipe 2 dan NAFLD dapat bersifat dua arah, pasien yang menderita DM cenderung juga akan memiliki kelainan berupa disregulasi lipid dimana yang paling umum adalah hipertrigliserida. Trigliserida terbentuk dari 3 molekul *fatty acid*. Pada pasien dengan toleransi glukosa terganggu, sensitivitas insulin berkurang yang kemudian menyebabkan hiperinsulinemia yang akan mengakibatkan peningkatan sekresi *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) – trigliserida. Kondisi Resistensi insulin terjadi inhibisi hormon sensitif lipase oleh insulin pada jaringan adiposa. Hal tersebut kemudian akan meningkatkan lipolisis dan meningkatkan aliran portal FFA ke hati.^{27,28}

Seperti disebutkan sebelumnya bahwa patogenesis NAFLD berkaitan erat dengan resistensi insulin serta lipotoxistas, kondisi yang juga terjadi pada penderita DM tipe 2. *Non-alcoholic fatty liver disease* sering dihubungkan dengan meningkatnya total konsumsi kalori harian termasuk makanan lemak jenuh dan disfungsi jaringan lemak yang ditandai dengan resistensi insulin dan lipolisis yang berlebih. Resistensi insulin intra dan ekstrahepatik seperti jaringan adiposa dan otot rangka terlibat dalam patogenesis NAFLD. Akumulasi *triacylglycerol* (TAG) berasal dari 3 sumber utama yakni *free fatty acid* (FFA) dalam sirkulasi, *Lipogenesis De Novo* (DNL) dan dari diet. *Lipogenesis De Novo* merupakan proses dimana karbohidrat diubah menjadi lipid, berkontribusi terhadap

akumulasi lipid didalam liver. Proses DNL meningkat pada kondisi hiperinsulinemia seperti pada kondisi resistensi insulin.^{21,27}

2.5 *Visceral Adiposity Index (VAI)*

Visceral Adiposity Index (VAI) menggambarkan distribusi dan fungsi lemak melalui model matematika empirik yang spesifik terhadap perbedaan gender dan berdasarkan antropometrik sederhana (Indeks Massa Tubuh dan lingkar pinggang) serta parameter fungsional yakni trigliserida dan Kolesterol *High-density Lipoprotein*.^{5,29}

Visceral adiposity index secara tidak langsung menggambarkan fungsi *visceral adiposity* dan juga berhubungan dengan resistensi insulin. Hubungan antara VAI dan resistensi insulin dikaitkan dengan adanya kemampuan *visceral adiposity* dalam menyekresi sitokin spesifik adiposa seperti leptin dan *adiponectin* serta sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor a* (TNF-a) dan Interleukin-6. Jaringan adiposa yang berlebihan akan memicu inflamasi yang diakibatkan oleh adanya akumulasi makrofag di jaringan adiposa visceral, hal tersebut kemudian menyebabkan dilepasnya sitokin inflamasi yang akan mengganggu sensitivitas insulin dengan meningkatkan resistensi insulin.^{5,10,30}

Penelitian untuk menentukan nilai *cut-off* yang bermakna terhadap nilai VAI pernah dilakukan oleh amato dkk, dimana *cut-off* yang didapatkan diurutkan berdasarkan usia dengan nilai masing-masing adalah 2.52 untuk usia dibawah 30 tahun, 2.23 untuk usia antara 30 dan 42 tahun, 1.92 untuk usia antara 42 dan 52 tahun, 1.93 untuk usia antara 52 dan 66 tahun dan 2,00 untuk pasien usia lebih dari 66 tahun. Nilai *cut-off* ini menandakan adanya disfungsi adiposa visceral.³¹

Hulkoti dkk melakukan penelitian terhadap 250 sampel pada tahun 2019 hingga 2021 untuk melihat perbedaan nilai VAI pada orang DM Tipe 2 dengan non-DM dimana didapatkan bahwa nilai VAI pada pasien dengan DM tipe 2 didapatkan lebih tinggi secara signifikan dibanding pasien tanpa DM (2.35 ± 1.74 versus 1.56 ± 0.8 , $p < 0.005$)³². Penelitian serupa juga didapatkan pada populasi China yang dilakukan oleh *Tsou* dkk pada tahun 2021 dimana nilai *Chinese*-VAI didapatkan lebih tinggi pada sampel dengan DM tipe 2. Penelitian *Tsou* tersebut dilakukan pada 8249 sampel dari tahun 2008 hingga 2018.³³

Penelitian lain yang dilakukan oleh *Chen* dan *Huo* (2024) selama 13 tahun terhadap 5.620 sampel juga menyebutkan bahwa kelompok dengan DM tipe 2 memiliki nilai VAI secara signifikan lebih tinggi dibanding kelompok tanpa DM. Beberapa penelitian ini dapat menjelaskan bahwa *cut-off* VAI pada pasien DM untuk kejadian NAFLD berbeda dengan populasi umum.³⁴

2.6. Lipid Accumulation Product (LAP)

Lipid accumulation product merupakan index yang menggambarkan akumulasi kelebihan lipid dan toksisitas lipid yang dihitung berdasarkan dua pengukuran yang dianggap aman dan tidak mahal yakni lingkar pinggang dan kadar trigliserida puasa dalam sirkulasi. *Lipid accumulation product* biasanya juga digunakan untuk menilai resiko *fatty liver* dan penyakit kardiovaskular.^{12–14,35}

Dua parameter pada LAP merupakan faktor penting dalam proses terjadinya NAFLD. *Overweight*, obesitas dan resistensi insulin berkorelasi kuat dengan NAFLD oleh karena adanya akumulasi berlebih dari lemak di hepatosit khususnya trigliserida. Hepatosit memegang peranan penting dalam fisiologi dan fungsi metabolisme hati dengan

menggunakan lipid dalam jumlah besar dan merupakan tempat penyimpanan trigliserida yang pada kasus NAFLD jumlahnya berlebih.^{36,37}

Beberapa studi menyebutkan bahwa nilai LAP tinggi pasien dengan diabetes dan dihubungkan erat dengan resistensi insulin dan kelainan metabolisme glukosa sehingga dapat menjadi indikator terhadap DM tipe 2, sindrom metabolik dan NAFLD. Wakabayashi dan Daimon melakukan studi terhadap 10.170 sampel di Jepang tahun 2006 yang meneliti tentang nilai *cut-off* LAP terhadap kasus DM dan hiperglikemia. Studi tersebut menyimpulkan bahwa nilai LAP bermakna diatas 21.1 bagi wanita dan 37.2 bagi laki – laki. Nilai ini menunjukkan hubungan terhadap pasien DM namun bukan faktor prediktor terhadap terjadinya kasus DM. Hal ini dapat disebabkan karena adanya kondisi disregulasi lipid dan resistensi insulin pada pasien DM sehingga lipotoksisitas terjadi lebih berat dari pasien tanpa DM.^{13,15,38}

2.7. *Lipid Accumulation Product* dan *Visceral Adiposity Index* sebagai indikator disregulasi lipid sebagai penanda *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* pada Pasien DM Tipe 2

Dua indikator utama pada NAFLD adalah *abdominal obesity* dan kadar trigliserida serum, dimana kedua indikator tersebut diukur dalam VAI maupun LAP. Studi kohort prospektif yang dilakukan oleh Ji et al mengemukakan bahwa VAI yang sangat tinggi merupakan faktor resiko utama meningkatnya *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) pada penduduk dewasa di Cina. Sistemik review lain yang dilakukan oleh Ismaeil dkk menunjukkan bahwa VAI secara bermakna meningkat pada pasien NAFLD dewasa yang dibuktikan baik melalui biopsi maupun diagnosa berdasarkan ultrasound. Pada meta-analisis ini juga didapatkan bahwa pasien NAFLD baik dengan diabetes mellitus maupun pre-diabetes memiliki perbedaan nilai

VAI yang bermakna dibandingkan dengan pasien NAFLD tanpa diabetes. Penelitian tersebut kemudian menyimpulkan bahwa dibandingkan dengan marker non invasif lain, VAI memiliki nilai prediktif yang baik dalam penegakan diagnosis NAFLD dan NASH.

10,12,30,39

Sebuah studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh Dai Haijiang dkk terhadap 40.459 partisipan dari Januari 2014 – Desember 2014 melaporkan total pasien yang terdiagnosis NAFLD sebanyak 12.1250 orang dengan hasil bahwa LAP memiliki hubungan yang bermakna terhadap tingginya prevalensi dan severitas kasus NAFLD baik pada laki-laki maupun pada perempuan. Studi meta-analisis lain yang dilakukan oleh Ebrahimi dkk menarik kesimpulan bahwa indeks LAP dapat dijadikan metode yang murah dan akurat untuk mendiagnosis NAFLD yang dapat digunakan pada populasi umum.^{12,40}