

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) adalah terminologi baru yang diperbarui dari *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).¹⁻³ Istilah NAFLD secara harfiah mengacu pada hepatopati terkait non-alkohol dan tidak cukup berkorelasi dengan disfungsi metabolik dan risiko kardiovaskular. Hal tersebut menyebabkan perlunya pembaruan nomenklatur dan kriteria diagnostic.^{1,3} MAFLD merupakan istilah yang lebih tepat karena lebih mencerminkan dasar patogenesis penyakit dan memungkinkan pendekatan yang lebih komprehensif dan standar untuk manajemen pasien.^{1,3}

Dampak global dari MAFLD telah meningkat secara progresif selama beberapa tahun terakhir kemungkinan sebagai akibat dari peningkatan prevalensi obesitas, Diabetes Mellitus tipe 2, dislipidemia dan hipertensi, yang terjadi bersamaan dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular (CVD).⁴ *Metabolic Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) dikaitkan dengan peningkatan risiko 1,45 kali lipat dari kardiovaskular (CVD) dan risiko CVD secara signifikan meningkat dengan tingkat keparahan MAFLD.⁵

Resistensi insulin (RI) juga merupakan faktor risiko terjadi kardiovaskular dan MAFLD. Korelasi yang kuat antara resistensi insulin dan risiko untuk mengembangkan CVD telah terbukti.⁶ Beberapa mekanisme molekuler berkontribusi pada hubungan antara resistensi insulin dan CVD.⁷

Mekanisme ini termasuk peran resistensi insulin dalam perkembangan aterosklerosis, gangguan fungsi pembuluh darah, hipertensi, dan MAFLD.

Resistensi insulin mengganggu metabolisme glukosa dan lipid normal, menyebabkan peningkatan sintesis dan akumulasi lemak di hati.^{8,9} Dislipidemia yang ditandai dengan kadar lipid abnormal dalam darah, memainkan peran penting dalam pathogenesis MAFLD khususnya VLDL remnant yang merupakan kontributor utama akumulasi trigliserida pada penyakit hati metabolik.¹⁰ Triglyceride-rich lipoprotein (TRL), juga dikenal sebagai *Remnant Cholesterol* (RC) yang terdiri dari kolesterol *Very Low - Density Lipoprotein* (VLDL) remnant, *Intermediate- Density Lipoprotein* (IDL), dan *kilomikron remnant*, adalah produk dari partikel lipoprotein kaya trigliserida yang telah dimetabolisme terutama oleh lipase untuk menghasilkan partikel yang diperkaya kolesterol.¹¹ . Peningkatan RC tidak hanya terkait dengan penyakit kardiovaskular, namun juga muncul sebagai faktor risiko baru untuk MAFLD. Mekanisme yang mendasari bagaimana RC mempengaruhi pengembangan MAFLD ada beberapa jalur yang saling terhubung yaitu resistensi insulin yang merupakan faktor utama dalam perkembangan MAFLD, akan menyebabkan tidak aktifnya lipoprotein lipase. Tidak aktifnya lipoprotein lipase ini mengakibatkan peningkatan kadar lipoprotein sisa, termasuk RC.¹² Akumulasi berlebihan lipid termasuk RC dalam hepatosit dapat menyebabkan lipotoksitas. Ketidakseimbangan metabolisme ini tidak hanya berkontribusi pada penumpukan lemak di hati

tetapi juga memperburuk peradangan dan fibrosis, yang merupakan faktor kunci dalam perkembangan MAFLD.^{10,12}

Dalam suatu Studi penelitian Kessoku dkk.¹³ meneliti 1.365 kasus NAFLD yang terbukti secara biopsi dan mengungkapkan bahwa *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) meningkat secara signifikan seiring dengan tahap fibrosis hati. Demikian pula, Ballestri dkk.¹⁴ menunjukkan HOMA-IR sebagai prediktor independen fibrosis hati yang progresif pada pasien dengan NAFLD yang terbukti secara biopsi, yang selanjutnya memperkuat peran penting RI dalam patogenesis fibrosis hati

Remnant Cholesterol (RC) salah satu faktor risiko kardiometabolik yang mungkin terlibat langsung dalam patogenesis MAFLD¹¹ Kardiometabolik faktor risiko seperti obesitas visceral, dislipidemia dan hyperinsulinemia telah dikaitkan dengan NAFLD pada kelompok Studi Raine.¹⁵ Peningkatan RC ini dikombinasikan dengan resistensi insulin yang selanjutnya mengganggu regulasi metabolisme lipid. Akumulasi metabolik di hati ini dapat menyebabkan stress dan kerusakan sel yang bisa berpotensi memperburuk perkembangan MAFLD.^{16,17} Dalam penelitian dari Ohnishi dkk.¹⁸ membuktikan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan antara HOMA-IR dan RC pada orang Jepang. Penelitian ini mendukung bahwa kadar RC tinggi dan nilai HOMA-IR yang tinggi merupakan faktor resiko terjadinya MAFLD.

Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa RC yang kaya akan lipoprotein TG memediasi perkembangan penyakit jantung koroner dan

MAFLD. Akan tetapi, studi mengenai hubungan RC dan RI dengan MAFLD masih terbatas. Berdasarkan hal tersebut diatas maka dilakukanlah penelitian yang bertujuan untuk melihat hubungan antara kadar RC dan IR dengan MAFLD.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah: Bagaimana hubungan RI dan RC dengan kejadian MAFLD ? Apakah ada hubungan antara resistensi insulin dengan MAFLD?. Rumusan masalah ini dapat diurai menjadi beberapa pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan nilai HOMA-IR antara MAFLD dan Non MAFLD?
2. Apakah ada perbedaan kadar RC antara MAFLD dan Non MAFLD?
3. Apakah ada korelasi antara HOMA-IR dengan RC ?
4. Apakah HOMA-IR yang tinggi merupakan faktor risiko MAFLD?
5. Apakah RC yang tinggi merupakan faktor risiko MAFLD?
6. Apabila RI dan RC tinggi saling independen, yang manakah yang lebih berisiko?
7. Apakah RI dapat beresiko menjadi RC tinggi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara Resistensi Insulin dan Remnant Cholesterol dengan MAFLD.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan nilai HOMA-IR antara MAFLD dan Non MAFLD.
2. Menganalisis perbedaan kadar RC antara MAFLD dan Non MAFLD
3. Menganalisis korelasi antara HOMA-IR dengan RC.
4. Menganalisis faktor risiko HOMA-IR yang tinggi terhadap MAFLD.
5. Menganalisis faktor risiko RC yang tinggi terhadap MAFLD
6. Mengetahui faktor risiko MAFLD yang dominan antara RI dan RC.

1.4. Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui hubungan antara RC dan RI dengan MAFLD maka dapat memperkuat teori peran RC dan RI terhadap MAFLD serta dapat berfungsi sebagai indikator untuk menilai risiko MAFLD.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

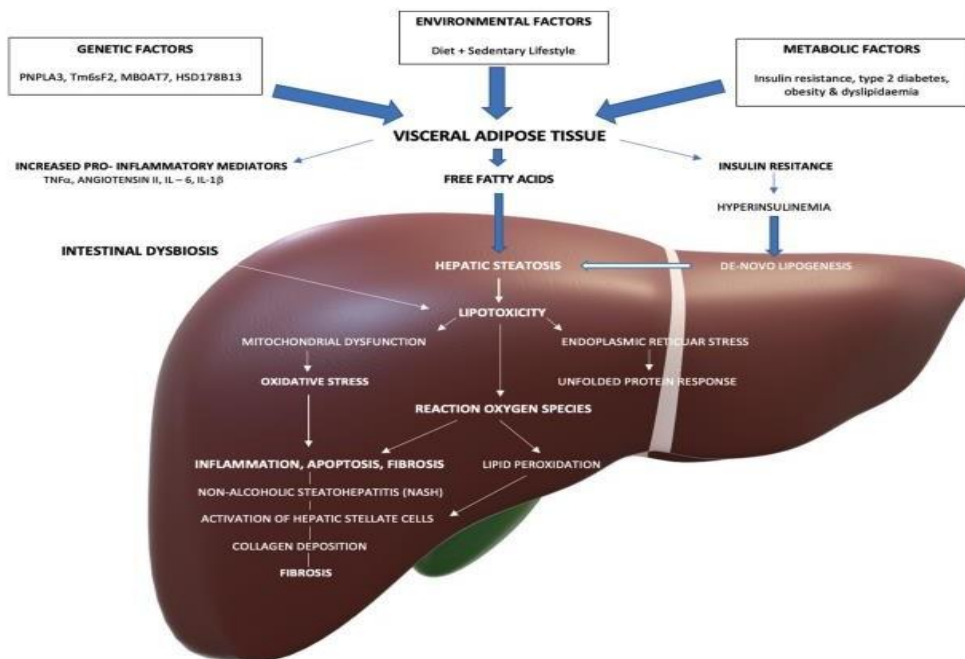
2.1. METABOLIC ASSOCIATED LIVER DISEASE (MAFLD)

Panel Ahli Internasional dari 22 negara mengusulkan perubahan terminologi dan definisi untuk NAFLD yang disebut “penyakit perlemakan hati terkait disfungsi metabolik” (MAFLD). MAFLD didefinisikan sebagai steatosis hati (dilakukan melalui teknik pencitraan dan/atau biopsi hati) dan setidaknya satu di antara ketiga kondisi ini: diabetes melitus tipe 2 (DMT2), obesitas, dan disregulasi metabolik.³

Selama dua dekade terakhir, MAFLD telah menjadi penyakit hati kronis yang paling umum dan prevalensi global MAFLD adalah 25,24%, dengan prevalensi tertinggi di Timur Tengah (31,79%) dan Amerika Selatan (30,45%) diikuti oleh Asia (27,37%), Amerika Utara (24,13%), dan Eropa (23,71%), sedangkan MAFLD kurang umum di Afrika (13,48%). Di Jakarta, prevalensi NAFLD sekitar 30,6%. Berdasarkan hasil ultrasonografi dari departemen radiologi RS Kariadi Semarang, jumlah pasien NAFLD juga mengalami peningkatan.^{19,20}

2.2.1 Patofisiologi MAFLD

Mekanisme patofisiologis yang terkait dengan perkembangan MAFLD, mulai dari perubahan neuroendokrin hingga gaya hidup, asupan makanan, aktivitas fisik yang berkurang, genetika, dan faktor sosial ekonomi. Perubahan keseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi dari



Gambar 2.1 Patofisiologi MAFLD¹⁴

MAFLD ditandai dengan akumulasi lemak di hepatosit minimal 5% atau lebih dari berat hati. Steatosis hati diklasifikasikan ke dalam berbagai derajat berdasarkan persentase lipid dalam sel hati. Akumulasi lemak kurang dari 5% (grade 0), akumulasi ringan 5–33% (grade 1), akumulasi sedang 34–66% (grade 2), dan akumulasi berat lebih dari 66% adalah steatosis (grade 3). Pada obesitas dengan asupan kalori berlebih, kemampuan jaringan

adiposa untuk sepenuhnya menyimpan lemak dimaksimalkan, yang mengarah ke penyimpanan ektopik lipid dalam jaringan seperti jantung, ginjal, dan hati. Perluasan jaringan adiposa perut menghasilkan pelepasan sitokin dan faktor transkripsi yang memperburuk inflamasi yang terkait dengan obesitas.^{21,22}

Patofisiologi MAFLD kompleks dan multifaktorial. Beberapa penulis telah mengusulkan model patofisiologi berdasarkan hipotesis "second hit". Serangan pertama menyebabkan penumpukan lemak di hepatosit, dan serangan kedua menyebabkan stres oksidatif, yang meningkatkan peradangan dan dapat menyebabkan fibrosis dalam jangka panjang.²² MAFLD berkembang ketika sintesis trigliserida di hati melebihi katabolisme lemak non-esterifikasi, dan bergantung pada oksidasi di mitokondria dan ekspor trigliserida yang sama ke *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL).²³ Akumulasi kelebihan asam lemak di hati terjadi melalui tiga jalur: lipolisis dari jaringan adiposa, lipogenesis *de novo* dan asupan lemak dan gula yang berlebihan dari makanan. Pada pasien MAFLD, ekspresi asetil-koenzim-A karboksilase 1 (ACC1), enzim pertama dalam lipogenesis *de novo*, menurun dan Asetil-koenzim-A telah terbukti diubah menjadi malonil-KoA. Selanjutnya, akumulasi malonyl-CoA menghambat *carnitine palmitoyl transferase* (CPT) -1, yang mengangkut asam lemak dalam mitokondria dan menurunkan β -oksidasi. *Fatty acid synthase* (FAS) menginduksi konversi malonyl-CoA menjadi asam palmitat, dan ekspresinya meningkat pada pasien dengan steatosis sederhana, sedangkan fungsinya berkurang pada

pasien dengan MAFLD. Dengan demikian, mekanisme yang menyebabkan penurunan sintesis trigliserida adalah akumulasi asam lemak bebas yang berbahaya. (Gambar 2.1).^{14,24}

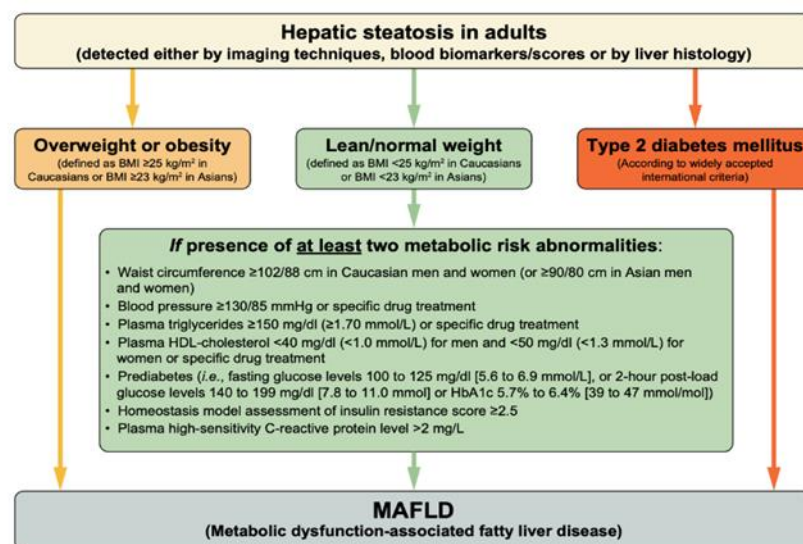
Dalam mekanisme patofisiologis yang terlibat dalam MAFLD harus dipertimbangkan peningkatan molekul oksidan, mediator fibrogenik sebagai faktor pertumbuhan transformasi beta-1 (TGF- β 1), Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) dan endotelin-1, mediator inflamasi sebagai C-reaktif Protein (CRP), interleukin (IL)-6 dan tumor necrosis factor (TNF)- α dan faktor prokoagulan sebagai fibrinogen, faktor VIII, dan penghambat aktivator plasminogen-1. Peningkatan marker tersebut dapat membuat disregulasi fungsi jaringan adiposa yang berkontribusi terhadap mekanisme resistensi insulin.²²

2.2.2 Diagnosis MAFLD

Kriteria diagnosis MAFLD didasarkan adanya bukti perlemakan hati (steatosis) melalui pemeriksaan biopsi hati, imaging atau serum biomarker/skoring disertai obesitas, diabetes melitus tipe 2 dan disregulasi metabolik (Gambar 2.2).²⁵ Kondisi steatosis pada MAFLD dinilai dengan pemeriksaan invasif berupa biopsi hati (gold standart) dan non invasif berupa pemeriksaan imaging (USG, CT scan, MRI) atau sistem skoring antara lain Fatty Liver Index (FLI), Hepatic Steatosis Index (HSI), Framingham Steatosis Index (FSI), Visceral Adiposity Index (VAI).²⁶

Disregulasi metabolik didefinisikan sebagai adanya setidaknya dua kelainan risiko metabolik antara lain:^{3,25}

1. Lingkar pinggang $\geq 102/88$ cm pada pria/wanita Kaukasia atau ≥ 90 atau 80 cm pada pria/wanita Asia;
2. Tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg atau obat antihipertensi;
3. Trigliserida Plasma ≥ 150 mg/dl atau obat penurun trigliserida;
4. Kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) plasma < 40 mg/dl untuk pria dan < 50 mg/dl untuk wanita atau obat penurun lipid;
5. Prediabetes (kadar glukosa plasma puasa antara 100–125 mg/dl atau 2 jam pasca beban kadar glukosa antara 140–199 mg/dl atau hemoglobin glikosilasi (HbA1c) antara 5,7–6,4%;
6. Penilaian model homeostatis (HOMA) dengan skor resistensi insulin $\geq 2,5$;
7. Kadar protein C-reaktif sensitivitas tinggi > 2 mg/L



Gambar 2.2 Kriteria Diagnosis MAFLD ^{3,25}

Tujuan dari tes non-invasif termasuk menegakkan diagnosis MAFLD, menilai tingkat keparahan penyakit, dan memantau perkembangan penyakit

dan respon pengobatan. Deteksi steatosis hati melalui histologi atau pencitraan adalah kunci diagnosis MAFLD. Dalam praktek klinis, pencitraan rutin seperti ultrasonografi perut biasanya cukup untuk mendeteksi steatosis hati. Pengukuran *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) dengan *Vibration-Controlled Transient Elastography* (VCTE) lebih sensitif dibandingkan ultrasonografi.³

2.2. Resistensi Insulin (RI)

Resistensi insulin adalah suatu kondisi terjadinya penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pankreas. Definisi lain dari resistensi insulin adalah menurunnya respon biologi terhadap level insulin yang normal atau meningkat. Resistensi insulin saat ini diketahui mempunyai peran penting terhadap disfungsi sel-beta pankreas dan kejadian diabetes melitus tipe 2.²⁷⁻²⁹

Resistensi insulin yang terjadi dalam kondisi obesitas visceral dianggap sebagai faktor utama dalam kejadian sindrom metabolik. Suatu studi menyebutkan bahwa asupan diet tinggi lemak menginduksi peningkatan adiposit visceral yang membentuk awal terjadinya resistensi insulin pada hati. Pada awalnya peningkatan lemak dalam diet ditujukan untuk menyimpan cadangan lemak di lemak visceral dan subkutan, namun hati menjadi sensitif terhadap peningkatan jumlah lemak pada jaringan lemak visceral. Adanya asupan lemak yang berlebihan ini diikuti dengan perubahan ekspresi enzim (seperti Lipase lipoprotein, hormon sensitif Lipase, Peroxisome Proliferator-

activated receptor- γ), membuat peningkatan produksi asam lemak bebas dari vena porta ke hati dan jaringan lain. Jumlah asam lemak bebas yang berlebihan kemudian merangsang pankreas untuk mensekresikan insulin dalam jumlah banyak, namun tidak cukup mengendalikan hiperglikemi yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa. Kondisi resistensi insulin akan menyebabkan terjadinya pelepasan hormon sensitif lipase jaringan adipose yang berlebihan. Dengan adanya aktivitas hormon sensitif lipase yang berlebihan akan menyebabkan pembentukan dari trigliserida di transeluler lebih banyak. Akibatnya, terjadi peningkatan transport trigliserida pada partikel HDL yang dibuat oleh lipase hepatik. Keadaan ini merangsang hidrolisis trigliserida yang membuat kondisi hipertrigliseridemia dan penurunan kadar HDL.²⁵

Resistensi insulin juga menurunkan kemampuan vasodilatasi pembuluh darah dan meningkatkan reabsorpsi garam, yang membuat Angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan peningkatan tekanan darah. Mekanisme resistensi insulin ini yang dipercaya menjadi pemicu awal munculnya tanda dari sindrom metabolik.²⁵

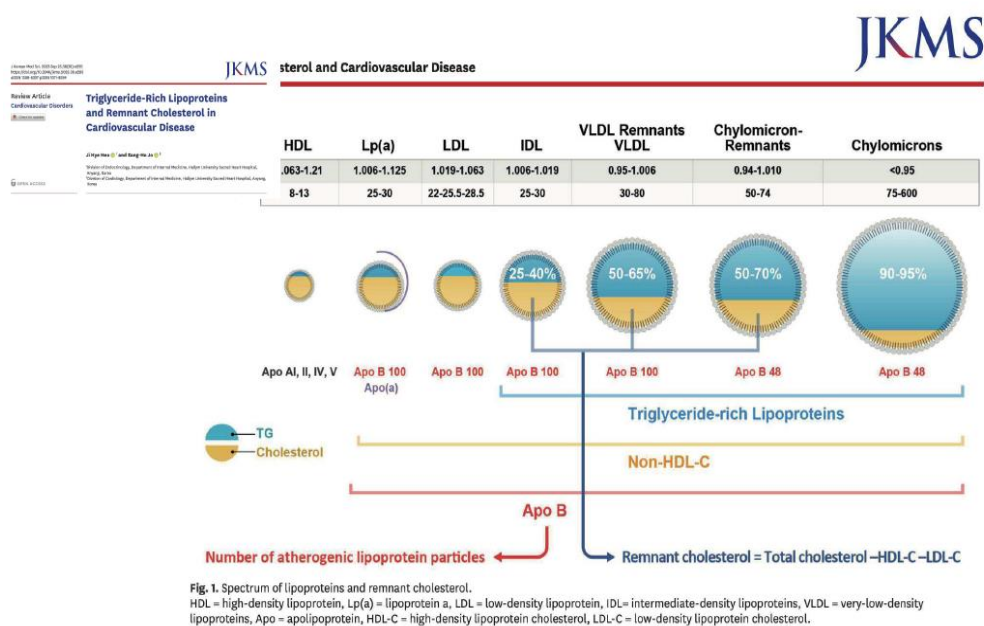
Metode yang banyak digunakan dalam menilai resistensi insulin adalah *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR). Dalam metode tersebut dilakukan pemeriksaan kadar insulin dan glukosa puasa, hasilnya dimasukkan ke rumus $HOMA-IR = \frac{\text{Glukosa puasa (mg/dl)} \times \text{Insulin Puasa (mU/L)}}{405}$. Namun, beberapa penelitian menunjukkan adanya variabilitas yang besar dalam ambang tingkat HOMA-IR untuk

mendefinisikan RI. Populasi berbasis studi mulai bermunculan untuk menentukan nilai cut-off HOMA-IR untuk diagnosis resistensi insulin.³⁰

Cut-off HOMA-IR bervariasi berdasarkan ras, usia, jenis kelamin, penyakit dan komplikasi karena kompleksitas resistensi insulin. Sejumlah negara, termasuk Indonesia belum mempublikasikan cut-off HOMA-IR dalam menentukan resistensi insulin.³¹

2.3. REMNANT CHOLESTEROL

Remnant kolesterol (RC) adalah komponen kolesterol dari *triglyceride-rich lipoproteins* (TGRL) yang terdiri dari *Chylomicron-Remnant*, *intermediate-density lipoprotein* (IDL), dan *very low-density lipoprotein Remnant* (VLDL). (Gambar 2.3).^{32,33} Plasma trigliserida dan TGRL yang tinggi adalah penanda dari RC yang tinggi, di mana TGRL berasal dari dua jalur dalam manusia: jalur endogen yang disintesis di hati dan jalur eksogen yang disintesis dan diproses di sistem gastrointestinal.³⁴



Gambar 2.3 Lipoprotein dan Remnant Kolesterol³⁵

Trigliserida (TG), komponen utama lemak pada vertebrata, dibawa di dalam inti hidrofobik dari populasi partikel lipoprotein serum yang sangat beragam dan secara keseluruhan disebut *triglyceride-rich lipoproteins* (TGRL). Semua partikel lipoprotein ini mengandung kolesterol, fosfolipid, dan komponen protein selain TG.³⁶

Komposisi, ukuran, dan kandungan TG dan kolesterol dalam lipoprotein bersifat dinamis. Regulator penting termasuk lipoprotein lipase (LPL) pada permukaan sel endotel yang menghidrolisis TG dalam lipoprotein. Sebagian Lipolisis dapat memperpanjang waktu tinggal lipoprotein dalam sirkulasi dan mengurangi penumpukan lemak. Sebagai contoh, sisa-sisa VLDL diperkaya dengan ester kolesterol dan diperkirakan paling tidak sama aterogeniknya dengan kolesterol LDL per partikel.^{36,37}

Serum kolesterol dan trigliserida diangkut dalam lipoprotein dengan ukuran dan komposisi yang berbeda. Trigliserida yang berasal dari eksogen dibawa dalam kilomikron yang mengandung apoB-48, sedangkan trigliserida yang disintesis di hati sebagian besar dilepaskan dalam partikel VLDL.^{36,37}

Kilomikron dan VLDL mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase sehingga mengurangi kandungan trigliserida dan membentuk kilomikron dan VLDL Remnants. Keduanya juga disebut sebagai 'Trigliserida-rich protein (TRL)', dan kandungan kolesterolnya dinyatakan sebagai 'remnant lipoprotein particle cholesterol' (RLP-C). VLDL yang diproduksi di hati mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) menjadi sisa VLDL, IDL, dan LDL. Kilmikron yang terbentuk di usus juga dimetabolisme menjadi

partikel sisa, meskipun bukan IDL atau LDL. Jika kadar TG meningkat (misalnya, ≥ 260 mg/dL), ada peningkatan sekresi TRL dan gangguan lipolisis, dengan lipolisis yang terutama berkurang pada konsentrasi TG yang lebih tinggi. Oleh karena itu akumulasi sisa kilomikron dan VLDL di dalam sirkulasi sangat signifikan dalam kondisi hipertrigliseridemia.^{36,37}

Secara umum, istilah 'Remnant' telah digunakan untuk menggambarkan lipoprotein yang dimetabolisme sebagian. Lipoprotein 'Remnant' adalah bagian yang sangat bervariasi dari spektrum lipoprotein pengangkut TG yang dipengaruhi oleh beberapa mekanisme regulasi. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa kandungan kolesterol lipoprotein pengangkut TG berhubungan dengan gangguan akhir klinis yang tidak tergantung pada LDL-C dan HDL-C. Oleh karena itu, sangat penting untuk menilai risiko ini.^{36,37}

Dalam proses lipolisis, TRL menyusut ukurannya karena berkurangnya kandungan TG inti, sedangkan tingkat TRL kolesterol ester meningkat. Proses pertukaran lipid ini difasilitasi oleh protein transfer ester kolesterol, yang memindahkan TG dari TRL ke partikel LDL dan lipoprotein densitas tinggi (HDL) dan sebaliknya mengangkut kolesterol ester dari LDL dan HDL ke TRL. Akibatnya TRL yang sebagian terlipolisis dikenal sebagai TRL remnant, menjadi kaya akan kolesterol bebas dan teresterifikasi. Semakin lama TRL sisa tetap beredar, semakin kaya mereka dengan kolesterol ester, akhirnya memuat empat kali lebih banyak kolesterol per partikel dibandingkan LDL. Kilomikron dan VLDL dilipolisis untuk

menghasilkan *TGRL remnants* yang dapat meningkatkan tingkat RC. Sekresi kilomikron terutama diatur oleh asupan makanan, sedangkan sekresi VLDL dikendalikan oleh insulin.³⁶⁻³⁸

Remnant kolesterol (RC) adalah istilah yang diperkenalkan oleh Grup Nordestgaard untuk menjelaskan kandungan kolesterol dari semua lipoprotein kaya TG, misalnya kolesterol plasma di luar LDL dan HDL. Dua metode utama yang telah digunakan dalam studi klinis untuk menentukan RC yaitu pengukuran langsung dan perhitungan.³⁹

Remnant kolesterol -calculated bukanlah kolesterol atau kelompok lipoprotein melainkan istilah lain untuk serum TG. Sebagaimana didefinisikan oleh Nordestgaard dan Varbo, RC adalah kolesterol total dikurangi LDL-C dikurangi HDL-kolesterol.³⁶ Menurut persamaan Friedewald yang banyak digunakan, LDL-C dinilai sebagai kolesterol total dikurangi HDL-C dikurangi trigliserida dalam mg/dL dibagi 5. Oleh karena itu, RC yang dihitung = kolesterol total - HDL-C - (kolesterol total - (TG dalam mg/dL) / 5 - HDL-C) yang merupakan TG dibagi 5. Sederhananya RC menurut definisi ini adalah TG serum dalam mg/dL dibagi 5 (atau TG dalam mmol/L dibagi 2,2).³⁹

Selain itu, RC juga dapat diukur secara langsung menggunakan berbagai metode seperti ultracentrifugasi dan nuclear magnetic resonance spectroscopy, Namun, keteraplikasian klinis dari metode pengukuran langsung ini terbatas dan mahal, sehingga metode perhitungan sering digunakan dalam penelitian.^{34,37,40}

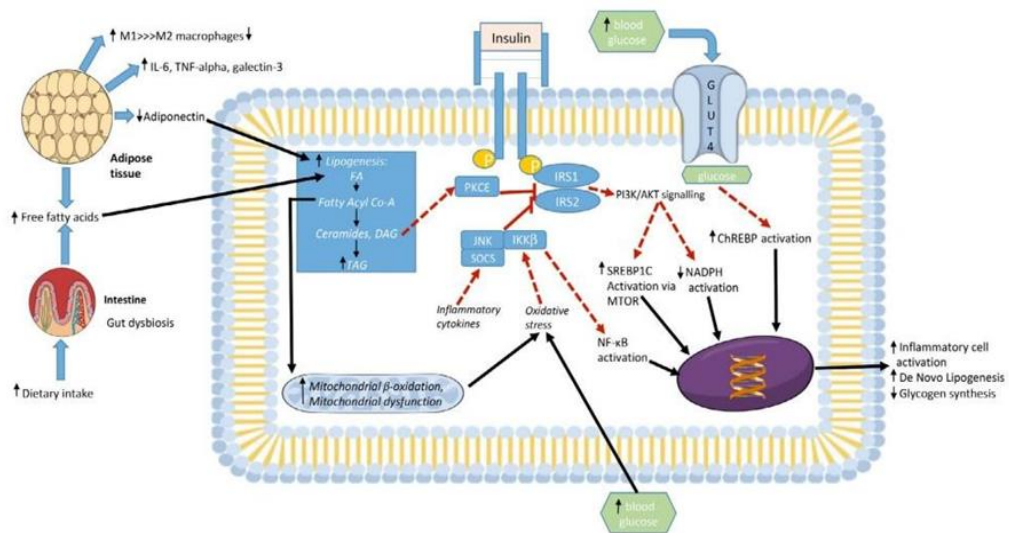
2.4. PATOMEKANISME TERJADINYA MAFLD PADA RESISTENSI INSULIN

Terdapat hubungan erat antara IR dengan MAFLD, baik dalam patogenesis MAFLD maupun dalam perkembangan penyakit menjadi *Metabolic Associated Steato Hepatitis* (MASH). Meskipun mekanisme atau pathogenesis dari RI dan MAFLD masih diperdebatkan, hipotesis utama dapat dijelaskan secara ringkas.(Gambar 2.4).^{41,42}

Insulin berikatan dengan reseptor tirosin pada membran sel, yang menyebabkan auto-fosforilasi reseptor dan kemudian terjadi fosforilasi dari substrat utamanya, yaitu insulin receptor substrate 1 (IRS-1) dan insulin receptor substrate 2 (IRS-2). RI secara selektif menghambat efek hipoglikemik dari insulin, sementara de novo lipogenesis terus berlanjut melalui aktivasi dari sterol regulatory element binding protein (SREBP1).⁴²

Pada NAFLD, terjadi peningkatan free fatty acids (FFA) sekunder akibat peningkatan asupan makanan berlemak dan pelepasan dari jaringan adiposa. FFA diubah menjadi triacylglycerols (TAG) melalui jalur glycerol 3 phosphate (G3P). Adiponektin adalah penghambat jalur ini, tetapi kadar adiponektin berkurang pada pasien dengan NAFLD. Diacylglycerol (DAG) dan ceramides adalah metabolit yang terakumulasi di jalur ini dan dapat menghambat pensinyalan insulin melalui molekul seperti protein kinase C (PKC). Fatty acyl-CoA adalah metabolit lain dalam jalur G3P dan berfungsi sebagai entry point untuk β -oxidation mitokondria. Pada NAFLD, terjadi peningkatan β -oxidation mitokondria sebagai respons terhadap peningkatan lipogenesis, hal ini dapat menyebabkan disfungsi dari mitokondria, sehingga

terjadi stres oksidatif yang dapat menghambat pensinyalan insulin melalui aktivasi dari inhibitor of nuclear factor kappa-B (I- κ B) kinase subunit beta (IKK β) dan c-Jun N-terminal kinase (JNK).⁴²



Gambar 2.4 Mekanisme IR dan steatosis pada NAFLD.⁴²

Hiperglikemia juga dapat meningkatkan stres oksidatif. Sitokin inflamasi yang diproduksi oleh adiposit dan makrofag juga dapat mengaktifkan IKK β , JNK, dan suppressor of cytokine signaling (SOCS), yang dapat memfosforilasi IRS1 dan IRS2 untuk menghambat pensinyalan insulin. IKK β dan JNK dapat mengaktifkan nuclear factor kappa-B (NF- κ B), menyebabkan translokasi ke nukleus. Glukosa dapat masuk ke dalam sel melalui protein Glucose Transporter-4 (GLUT-4). Peningkatan glukosa intraseluler menyebabkan peningkatan aktivasi protein pengikat elemen respon karbohidrat (ChREBP), yang terlibat dalam lipogenesis dari glukosa. Dysbiosis usus meningkatkan respons pro-inflamasi pada jaringan adiposa dan dikaitkan dengan gangguan β -oxidation mitokondria. Efek dari proses di atas yaitu : terjadi peningkatan inflammation, penurunan sintesis glikogen,

peningkatan lipogenesis dan peningkatan insulin serta glukosa dalam darah.⁴²

Resistensi insulin pada otot menyebabkan peningkatan kadar glukosa ke hati yang memicu *de novo* lipogenesis DNL, inflamasi, dan deposisi lipid ektopik. Resistensi insulin pada jaringan adiposa menyebabkan peningkatan lipolisis pada adiposit sehingga terjadi peningkatan kadar asam lemak bebas dan pada akhirnya memperburuk perlemakan dan RI pada otot. Saat ada intake kalori, insulin menurunkan produksi glukosa hepatic dengan menghambat glikogenolisis dan membatasi peningkatan glukosa postprandial. Namun pada RI, mekanisme umpan balik ini terganggu, sehingga produksi glukosa hepatic dan glukosa postprandial tetap meningkat. Glukotoksisitas dan peningkatan kadar glukosa selanjutnya berkontribusi pada terjadinya RI.⁴²

2.5 PATOMEKANISME RI PADA KEJADIAN MAFLD

Kadar diasilgliserol yang tinggi berperan dalam aktivasi protein kinase C yang menekan insulin hati, menginduksi lipolisis, dan perubahan dalam metabolisme glukosa. Hal ini menyebabkan akumulasi lipid hati (steatosis) dan lipotoksisitas yang selanjutnya merusak sinyal insulin sehingga terjadi inflamasi dan stres oksidatif yang berkembang ke arah MASH. Kadar asam lemak jenuh yang tinggi juga memicu resistensi insulin oleh sintesis ceramide *de novo* dan selanjutnya penghambatan fosforilasi.⁴³ Beberapa sitokin spesifik hati seperti hepatokin telah terbukti mempengaruhi sensitivitas insulin, dan beberapa telah terbukti memiliki efek terhadap kardiovaskluer.

Sitokin lainnya, Fetuin-A menyebabkan resistensi insulin dengan menghambat insulin receptor tyrosine kinase di hati dan otot rangka. Kadar Fetuin-A meningkat pada MAFLD, bahkan lebih tinggi pada MASH, dan telah dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi kejadian infark miokard dan stroke. Hepatokin lain terkait dengan resistensi insulin pada MAFLD adalah fibroblast growth factor 21 dan selenoprotein P; keduanya dikaitkan dengan kejadian kardiovaskuler. Secara khusus, risiko kardiovaskuler lebih besar pada pasien MAFLD dengan diabetes melitus tipe 2 dibandingkan pasien diabetes melitus tipe 2 tanpa MAFLD.⁴³

Disfungsi metabolik yang terdiri dari obesitas, DM, hipertensi, dislipidemia, dan sindrom metabolik, dengan resistensi insulin sebagai patofisiologi umum yang mendasarinya. Ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi menyebabkan resistensi insulin di berbagai jaringan dan perubahan mikrobiota usus, yang mengakibatkan penumpukan lemak di hati. Studi terbaru juga mengungkapkan peran beberapa faktor genetik yang terlibat dalam perkembangan dan perkembangan MAFLD. Selama proses penumpukan lemak, kerusakan intraseluler, serta resistensi insulin hati, semakin meningkatkan potensi peradangan, fibrosis, dan karsinogenesis. Resistensi insulin hati diperburuk oleh penghambatan fosforilasi fisiologis dalam tubuh.⁴⁴

Resistensi insulin memainkan peran penting dalam patogenesis dan perkembangan MAFLD dengan meningkatkan akumulasi trigliserida, disregulasi metabolisme lipid, menginduksi inflamasi sistemik dan stres

oksidatif, berkontribusi pada fibrosis hati, dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.¹²

2.6 Remnant Cholesterol dengan MAFLD

MAFLD terkait dengan sindrom metabolik, terutama obesitas abdominal, hipertrigliseridemia, diabetes tipe 2 mellitus (T2DM) atau gula darah puasa, dan kadar *high-density cholesterol* (HDL-C) yang rendah. Individu dengan MAFLD / NAFLD juga memiliki profil lipid yang disebut sebagai "*atherogenic lipid triad*", ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) dan trigliserida (TG), serta kadar HDL-C yang rendah.⁴⁵

Remnant lipoprotein cholesterol (RLP-C) yaitu kolesterol yang terkandung dalam lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), terkait dengan penyakit jantung koroner yang terjadi pada orang dewasa dalam Studi Kohort Jackson Heart dan Framingham Offspring di Amerika Serikat.⁽⁴⁶⁾ RLP-C juga baru-baru ini dikaitkan dengan NAFLD dan peningkatan transaminase hati pada remaja berusia 17 tahun dari Studi Longitudinal Avon tentang Orangtua dan Anak di Inggris.⁴⁷ Dalam studi penelitian Justin chin,^{dkk}⁴⁸ melaporkan bahwa ada hubungan antara RLP-C dan NAFLD di luar faktor risiko tradisional adipositas dan resistensi insulin. Kadar RLP-C serum yang tinggi terkait dengan keparahan steatosis hati dan penanda risiko kardiometabolik, RLP-C serum yang rendah mungkin mencerminkan risiko kardiovaskular yang lebih rendah.

Dislipidemia adalah faktor patogen yang diakui dari NAFLD / MAFLD dan telah dikonfirmasi dalam beberapa studi epidemiologi dan genetik. Dislipidemia pada NAFLD / MAFLD sama dengan obesitas dan sindrom metabolik dan ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida (TG) dan penurunan konsentrasi kolesterol High-Density Lipoprotein HDL-C).¹⁰

Selain itu, dalam sebuah studi terbaru oleh Campanella dkk⁴⁹ mereka meneliti 237 pasien dengan sindrom metabolik yang berpartisipasi dalam uji coba terkontrol acak dan menemukan adanya korelasi antara RC dan tingkat keparahan NAFLD. Temuan ini menunjukkan bahwa RC memiliki potensi aplikasi dalam memantau kejadian dan progresi NAFLD.

Dalam sebuah studi penelitian Miao Y, dkk⁵⁰ melaporkan pada populasi non-obesitas, tingkat RLP-C yang lebih tinggi menunjukkan indeks metabolik kardiovaskular yang lebih buruk. RLP-C terkait dengan kejadian NAFLD, independen dari faktor risiko tradisional metabolisme.

Remnant kolesterol semakin diakui perannya dalam mempromosikan peradangan hati dalam penyakit hati berlemak terkait metabolisme (MAFLD). Mekanisme molekuler yang menghubungkan RC dengan peradangan hati melibatkan beberapa jalur yang saling terhubung salah satunya resistensi insulin, metabolisme lipoprotein dan gangguan metabolisme lipid hati.¹²