

## Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults Faktor-faktor Risiko *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* pada Dewasa

Daniel D. Setiono,<sup>1</sup> Frans E. N. Wantania,<sup>2</sup> Efata B. I. Polii<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

E-mail: [danieldwimar1@gmail.com](mailto:danieldwimar1@gmail.com)

Received: January 12, 2022; Accepted: May 9, 2022; Published on line: May 14, 2022

**Abstract:** The concern of NAFLD is its complications which can progress to cirrhosis and liver failure. Therefore, it is necessary to understand the risk factors for NAFLD which could facilitate any efforts to reduce its prevalence. This study aimed to determine the risk factors for NAFLD, especially in adulthood. This was a literature review study using three databases, namely Clinical Key, Pubmed, and ScienceDirect. The keywords used were Risk Factors of NAFLD in adult. The results obtained 13 articles to be reviewed. Many risk factors for NAFLD in adulthood inter alia: increased score HOMA-IR, PNPLA3 GG gene, presence of serum antibodies, villagers with a family history of metabolism disorder, serum selenium level  $\geq 130$  g/L, sleep duration of more than 8 hours, high pre-pregnancy maternal body mass index, various types of gene including PNPLA3, GKCR, TM6SF2, HSD17B13, MBOAT7, PPP1R3B, IRGM and LPIN1, consumption of sugar-rich drinks, increased SUA levels, obesity, pre-diabetes, and excessive food intake during lactation. In conclusion, there is a wide variety of risk factors for NAFLD in adults.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; risk factors; adulthood

**Abstrak:** Hal yang dikhawatirkan dari NAFLD ialah bila terjadi komplikasi yang dapat berlanjut menjadi sirosis dan kegagalan fungsi hati. Pemahaman terhadap faktor-faktor risiko NAFLD akan memudahkan usaha menurunkan prevalensi penyakit tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui berbagai faktor risiko NAFLD, khususnya pada usia dewasa. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan pencarian data menggunakan tiga database yaitu *ClinicalKey*, *Pubmed*, dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan ialah *Risk Factors of NAFLD in adult*. Hasil penelitian mendapatkan 13 artikel untuk di *review* setelah dilakukan penyesuaian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Faktor-faktor risiko dari NAFLD pada usia dewasa, yaitu peningkatan skor HOMA-IR, gen PNPLA3 GG, adanya *serum antibodies*, penduduk desa dengan riwayat keluarga gangguan metabolik, kadar serum selenium  $\geq 130$   $\mu\text{g/L}$ , tidur dengan durasi lebih dari 8 jam, BMI ibu pra-kehamilan yang tinggi, berbagai macam gen seperti PNPLA3, GKCR, TM6SF2, HSD17B13, MBOAT7, PPP1R3B, IRGM dan LPIN1, mengonsumsi minuman kaya gula, peningkatan kadar SUA, obesitas, pre-diabetes dan pemberian asupan makanan yang berlebihan selama masa menyusui. Simpulan penelitian ini ialah terdapat berbagai faktor risiko NAFLD yang sangat bervariasi pada usia dewasa.

**Kata kunci:** *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD); faktor risiko; usia dewasa

### PENDAHULUAN

Penyakit perlemakan hati non-alkoholik, disebut juga *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah suatu cakupan kondisi yang

ditandai secara histologik dengan adanya steatosis (perlemakan) pada hati yang makrovesikular dan terjadi pada individu yang tidak mengonsumsi alkohol dalam jumlah banyak.<sup>1</sup>

Penyakit ini dibagi menjadi dua subtype utama, yaitu perlemakan hati non-alkohol (*non-alcoholic fatty liver/NAFL*, disebut steatosis sederhana), merupakan bentuk dari NAFLD non-progresif yang jarang berkembang menjadi sirosis; dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) yang dapat menyebabkan terjadinya sirosis, karsinoma hepatoseluler, dan kematian terkait penyakit hati.<sup>2</sup>

NAFLD kini mulai banyak dikenal sebagai penyebab utama penyakit hati dengan insiden yang mengalami peningkatan di seluruh dunia. Dalam suatu populasi di negara bagian barat, dilaporkan prevalensi NAFLD dapat mencapai 15-30%. Angka prevalensi ini dapat meningkat sampai dengan 58% pada seseorang yang mengalami *overweight*. Pada seseorang dengan obesitas non-diabetes, prevalensinya dapat meningkat sampai dengan 90%.<sup>3</sup>

Angka kejadian NAFLD lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. NAFLD sering terjadi pada usia pertengahan sampai lanjut usia, dan prevalensinya semakin meningkat dengan bertambahnya usia. NAFLD kini menjadi penyebab utama dari penyakit-penyakit hati yang kronis di negara berkembang. Sepertiga dari populasi umum memiliki *steatosis*, yang diperkuat dengan adanya bukti hasil pencitraan yaitu mayoritas memiliki *simple steatosis* di angka 70-90%.<sup>3</sup> Tahap berlangsungnya NAFLD sangat berkaitan dengan adanya sindrom metabolik. Sekitar 90% dari penderita NAFLD memenuhi 1 dari kriteria sindrom metabolik, dan sekitar 33% dari penderita NAFLD memenuhi 3 atau lebih dari kriteria sindrom metabolik. Komponen sindrom metabolik diperkirakan terlibat dalam patogenesis NAFLD yaitu teori *Two-Hit*.<sup>3</sup>

Hal-hal yang dikhawatirkan pada NAFLD ialah bila terjadi komplikasi yang dapat berlanjut menjadi sirosis dan kegagalan fungsi hati.<sup>4</sup> Oleh karena itu perlu diketahui faktor-faktor risiko NAFLD yang nantinya akan memudahkan dalam usaha menurunkan prevalensi penyakit tersebut. Hal ini mendorong penulis melakukan suatu *literature review* mengenai faktor-faktor risiko NAFLD pada usia dewasa, yang diharapkan dapat menunjang usaha menurunkan prevalensi

NAFLD, terlebih khusus pada usia dewasa.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu *literature review* dengan cara mengumpulkan sumber-sumber penelitian dari berbagai kepustakaan untuk dijadikan landasan kegiatan penelitian. Pencarian data dilakukan menggunakan tiga sumber database yaitu *ClinicalKey*, *Pubmed*, dan *ScienceDirect*, dengan kata kunci dari Bahasa Inggris yaitu "*risk factors of NAFLD in adult*".

## HASIL PENELITIAN

Hasil pencarian artikel dengan menggunakan kata kunci tersebut mendapatkan sebanyak 3.542 artikel. Setelah dilakukan skrining, penyesuaian dengan kriteria inklusi dan eksklusi, artikel yang bersifat *full text*, dan sesuai dengan topik bahasan maka jumlah artikel yang dilakukan *literature review* didapatkan sebanyak 13 artikel. Tabel 1 memperlihatkan hasil penelitian dari masing-masing artikel menurut peneliti dan tahun publikasi, jenis penelitian, jumlah sampel, serta hasil penelitian.

## BAHASAN

Setelah dilakukan peninjauan pada artikel yang disertakan dalam penelitian ini, maka didapatkan hasil beberapa faktor risiko NAFLD dari masing-masing artikel dengan jenis penelitian yang berbeda.

Artikel pertama oleh Hossain et al<sup>5</sup> melibatkan 110 sampel dengan 48 pasien NAFLD dan 62 pasien non-NAFLD di *BIHS Hospital*, Dhaka, Bangladesh. Hasil penelitian mendapatkan bahwa pasien NAFLD memiliki skor HOMA-IR yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami NAFLD. Hal ini menunjukkan bahwa resistensi insulin meningkatkan kemungkinan untuk terjadinya NAFLD, serta berpengaruh terhadap patogenesis NAFLD pada pasien dewasa di Bangladesh.

Artikel ke-2 oleh Mazo et al<sup>6</sup> melibatkan 382 sampel dengan 238 pasien NAFLD (34 pasien steatosis dan 214 pasien NASH) dan 134 pasien kontrol dari 2 rumah sakit tersier di Brazil. Hasil penelitian memperlihatkan

bahwa pada sampel yang memiliki gen PNPLA3 GG terdapat peningkatan risiko terkena NAFLD sebesar 3,29 kali lebih tinggi dibandingkan dengan gen CC. Gen PNPLA3 GG berhubungan dengan peningkatan enzim hati dan terjadinya fibrosis pada pasien dengan NASH. Gen PNPLA3 mengkode sebuah membran protein pada permukaan retikulum endoplasma dimana protein ini terdapat pada sel hati manusia dan sel stelata hati yang memiliki aktivitas hidrolase. Penukaran dari isoleusin oleh metionin pada posisi 148 dari gen PNPLA berakibat pada produksi protein yang kehilangan fungsi (I148M) dan bukan memproduksi enzim yang berfungsi langsung ke degradasi trigliserida dan retinil ester dalam sel hati dan sel stelata. Hasil akhirnya ialah retensi protein yang bermutasi pada droplet lemak dan gangguan mobilisasi asam lemak dari sel hati.

Artikel ke-3 oleh Zhou et al<sup>7</sup> melibatkan 388 pasien dengan NAFLD yang dibuktikan dengan biopsi hati di *Wenzhou Medical University Hospital*. Hasil penelitian mendapatkan bahwa terdapatnya salah satu *serum autoantibody* secara independen berhubungan dengan fibrosis hati tingkat lanjut pada pasien NAFLD yang dibuktikan dengan biopsi hati. Hubungan antara *serum autoantibody* yang positif dan fibrosis tingkat lanjut pada NAFLD belum sepenuhnya dipahami. Mekanisme yang mungkin dapat menjelaskan hubungan ini ialah peningkatan produksi beberapa sitokin pro-inflamasi yang dirangsang oleh *autoimmune antibody* seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ , yang berkontribusi pada terjadinya fibrosis hati dengan cara mengaktifkan sel stelata hati.

Artikel ke-4 oleh Fahim et al<sup>8</sup> melibatkan 286 sampel dengan 15 pasien NAFLD dan 119 pasien obesitas di Rumah Sakit Umum Dhaka, Bangladesh. Hasil penelitian mendapatkan bahwa orang dewasa kurus yang tinggal di daerah pedesaan dengan riwayat keluarga yang positif memiliki penyakit metabolik dan diabetes lebih berisiko mengalami NAFLD. Konsumsi beras dan diet berbasis karbohidrat yang menghasilkan kadar trigliserida tinggi dalam darah merupakan penyebab utama dari NAFLD di pedesaan. Selain itu, kurangnya pengetahuan

tentang manajemen diri dapat menjadi penyebab lain yang membuat penduduk pedesaan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami NAFLD.

Artikel ke-5 oleh Wang et al<sup>9</sup> melibatkan 3.827 sampel dengan 1.319 pasien NAFLD dan 2.508 non-NAFLD di Amerika Serikat. Hasil penelitian mendapatkan adanya bukti hubungan kadar serum selenium dengan tingkat ALT dan prevalensi NAFLD. Hubungan didapatkan jika kadar serum selenium berada di atas 130  $\mu\text{g/L}$  dan tidak didapatkan hubungan bermakna di bawah angka tersebut. Hubungan mendasar antara kadar selenium dan NAFLD masih belum diketahui. Senyawa selenium dapat menghasilkan radikal superoksida yang selanjutnya memicu terjadinya stres oksidatif. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa kadar selenium yang tinggi dapat memengaruhi patogenesis NAFLD melalui toksisitas dari selenium tersebut.

Artikel ke-6 oleh Kim et al<sup>10</sup> melibatkan 5.427 sampel penelitian di Rumah Sakit *Gangnam Severance*, Seoul, Korea. Hasil penelitian mendapatkan adanya hubungan antara durasi tidur yang lama dengan peningkatan skor NAFLD. Berdasarkan hasil penelitian, dapat dijelaskan hubungan antara durasi tidur yang lama dengan risiko mengalami NAFLD diakibatkan karena pengeluaran energi berkurang seiring dengan durasi tidur yang semakin lama. Tidur menyebabkan pengeluaran energi yang lebih sedikit dibandingkan dengan saat tetap terbangun meskipun menerapkan *sedentary lifestyle*, karena tingkat metabolisme saat terbangun lebih tinggi dibandingkan saat tertidur.

Artikel ke-7 oleh Abeysekera et al<sup>11</sup> melibatkan 2.961 sampel penelitian di Rumah Sakit Universitas Bristol dan Weston, Britania Raya. Hasil penelitian mendapatkan hasil bahwa *basal metabolic rate* (BMI) ibu sebelum hamil berhubungan dengan menu-runkan penyakit NAFLD, yang akan berkaitan dengan efek pada awal kehidupan bayi dan juga faktor lingkungan.

Artikel ke-8 oleh Jonas et al<sup>12</sup> menyatakan bahwa faktor genetik dan epigenetik berpengaruh dalam terjadinya NAFLD. Gen yang berpengaruh antara lain PNPLA3 yang berfungsi untuk *lipid droplet remodelling* dan

memodulasi produksi dan pelepasan retinol; GKCR yang berfungsi untuk meningkatkan glikolitik dan meningkatkan regulasi *lipogenesis de novo*; TM6SF2 yang berfungsi untuk sekresi VLDL; HSD17B13 yang berfungsi untuk *lipid droplet remodelling* dan metabolisme retinol; MBOAT7 yang berfungsi untuk *remodelling* dari *phosphatidylinositol*; PPP1R3B yang berfungsi untuk penyimpanan glikogen hati; IRGM yang berfungsi untuk memodulasi lipofagi; dan LPIN1 yang berfungsi untuk meregulasi metabolisme asam lemak.

Artikel ke-9 oleh Chhimwal et al<sup>13</sup> melibatkan 5.047 sampel penelitian dari 6 penelitian lain. Hasil penelitian mendapatkan bahwa konsumsi minuman kaya gula berhubungan dengan gangguan metabolisme dan meningkatkan risiko mengalami NAFLD. Hubungan antara mengonsumsi minuman kaya gula dengan risiko mengalami NAFLD diakibatkan oleh fruktosa yang dapat membuat akumulasi lemak di hati melalui *lipogenesis de novo*. Selain itu, glukosa juga dapat membuat akumulasi lemak hati secara langsung atau dikonversi menjadi fruktosa.

Artikel ke-10 oleh Zhou et al<sup>14</sup> melibatkan 55.573 sampel penelitian dari 9 penelitian lain. Hasil penelitian mendapatkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum (SUA) merupakan faktor risiko independen dari NAFLD. Hubungan antara peningkatan kadar SUA dan risiko mengalami NAFLD diakibatkan karena peningkatan kadar SUA mengarah pada disfungsi endotel, stres oksidatif, resistensi insulin, dan inflamasi.

Artikel ke-11 oleh Lu et al<sup>15</sup> melibatkan 11.043 sampel penelitian dengan 1.256 pasien NAFLD (330 non-obes dan 926 obes) dari 13 penelitian lain. Hasil penelitian mendapatkan bahwa obesitas dapat memprediksi prognosis jangka panjang yang buruk pada pasien NAFLD. Hubungan antara obesitas dan risiko mengalami NAFLD diakibatkan oleh peradangan kronis yang dipicu oleh akumulasi lemak pada pasien NAFLD dengan obesitas, yang membuat pasien NAFLD obes memiliki angka steatosis dan NAFLD *activity score* (NAS) yang lebih tinggi, serta peningkatan risiko mengalami fibrosis hati dan komplikasi metabolik dibandingkan dengan

pasien NAFLD non-obes.

Artikel ke-12 oleh Taharboucht et al<sup>16</sup> melibatkan 426 jumlah sampel dengan 213 pasien NAFLD dan 213 populasi kontrol di Rumah Sakit Algiers, Algeria. Hasil penelitian mendapatkan bahwa rerata gula darah puasa (GDP) pada pasien NAFLD lebih tinggi secara bermakna. Hubungan antara pre-diabetes dan risiko mengalami NAFLD diakibatkan oleh patofisiologi secara umum yaitu resistensi insulin, akumulasi trigliserida dalam hati, dan inflamasi.

Artikel ke-13 oleh Ribas-Aullnas et al<sup>17</sup> mendapatkan bahwa pemberian asupan makanan berlebihan pada neonatus selama masa menyusui akan membuat terganggunya *hepatic circadian rhythm* secara cepat dan permanen dan secara tidak langsung menyebabkan terjadinya NAFLD pada usia dewasa.

Berdasarkan kajian terhadap 13 artikel maka didapatkan berbagai faktor risiko NAFLD pada usia dewasa. Obesitas dan pre-diabetes merupakan faktor risiko terjadinya patogenesis NAFLD.<sup>15,16</sup> Gen-gen PNPLA3 GG, GKCR, TM6SF2, HSD17B13, MBOAT 7, PPP1R3B, IRGM dan LPIN1 merupakan faktor risiko genetik yang berperan dalam terjadinya gangguan metabolisme lemak dalam hati.<sup>6,12</sup> Peningkatan skor HOMA-IR,<sup>5</sup> adanya *serum autoantibodies* atau *antinuclear antibody*,<sup>7</sup> peningkatan kadar serum selenium  $\geq 130 \mu\text{g/L}$ ,<sup>9</sup> penduduk desa dengan riwayat keluarga metabolik,<sup>8</sup> tidur dengan durasi lebih dari 8 jam,<sup>10</sup> mengonsumsi minuman kaya gula,<sup>13</sup> peningkatan kadar SUA,<sup>14</sup> BMI ibu saat pra-kehamilan yang tinggi,<sup>11</sup> pemberian asupan makanan berlebihan selama menyusui<sup>17</sup> merupakan faktor risiko lain yang menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme dan penyimpanan lemak dalam hati.

Berpatokan terdapatnya berbagai faktor risiko NAFLD pada usia dewasa maka perlu dilakukan tindakan lebih lanjut seperti skrining sederhana terhadap masyarakat untuk mendeteksi secara dini keberadaan faktor-faktor risiko tersebut. Skrining sederhana ini dilakukan secara langsung oleh tenaga kesehatan yang berkompeten dengan tujuan untuk mencegah terjadinya penyakit tersebut, mengingat komplikasi yang dapat ditimbulkan yaitu sirosis dan kegagalan fungsi hati.

**SIMPULAN**

Terdapat berbagai faktor risiko NAFLD pada usia dewasa, yaitu obesitas dan pre-diabetes, gen-gen PNPLA3 GG, GKCR, TM6SF2, HSD17B13, MBOAT7, PPP1R3B, IRGM dan LPIN1, peningkatan skor HOMA-IR, adanya *serum autoantibodies* atau *anti-nuclear antibody*, peningkatan kadar serum selenium  $\geq 130 \mu\text{g/L}$ , penduduk desa dengan riwayat keluarga metabolik, tidur dengan durasi lebih dari delapan jam, konsumsi minuman kaya gula, peningkatan kadar SUA, BMI ibu yang tinggi saat pra-kehamilan, serta pemberian asupan makanan berlebihan selama menyusui..

**Konflik Penelitian**

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini

**DAFTAR PUSTAKA**

- Rengkung NP, Waleleng BJ, Palar S. Gambaran penyakit perlemakan hati non-alkoholik pada pasien hipertensi yang mempunyai SGPT meningkat. *e-CliniC*. 2015;3(1): 1-4.
- Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;10(11):686-90.
- Adiwinata R, Kristanto A, Christianty F, Richard T, Edbert D. Tatalaksana terkini perlemakan hati non alkoholik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2017;2(1):53.
- Krisnansari D, Sulistyono H, Ati VRB. Efek propolis terhadap fungsi dan perlemakan hati (*rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia. *Penelitian Gizi Makan*. 2014;37(1):77-85.
- Hossain IA, Rahman Shah MM, Rahman MK, Ali L. Gamma glutamyl transferase is an independent determinant for the association of insulin resistance with nonalcoholic fatty liver disease in Bangladeshi adults: Association of GGT and HOMA-IR with NAFLD. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2016;10(1): S25-S29.
- Mazo DF, Malta FM, Stefano JT, Salles APM, Gomes-Gouveia MS, Nastro ACS, et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. *Ann Hepatology* [Internet]. 2019;18(3):466-71.
- Zhou YJ, Zheng KI, Ma HL, Li G, Pan XY, Zhu PW, et al. Association between positivity of serum autoantibodies and liver disease severity in patients with biopsy-proven NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc* [Internet]. 2021;31(2):552-60.
- Fahim SM, Chowdhury MAB, Alam S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among underweight adults. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2020;38(XXXX):80-5.
- Wang X, Seo YA, Park SK. Serum selenium and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2016.c[Internet]. 2021; 197(April):111190.
- Kim JH, Jung DH, Kwon YJ, Lee J Il, Shim JY. The impact of the sleep duration on NAFLD score in Korean middle-aged adults: a community-based cohort study. *Sleep Med* [Internet]. 2019;57:144-50.
- Abeysekera KW, Orr JG, Madley-Dowd P, Fernandes GS, Zuccolo L, Gordon FH, et al. Association of maternal pre-pregnancy BMI and breastfeeding with NAFLD in young adults: a parental negative control study. *Lancet Reg Health-Europe* [Internet]. 2021;10:100206.
- Jonas W, Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab* [Internet]. 2021;50(Nov 2020): 101111.
- Chhimwal J, Patial V, Padwad Y. Beverages and Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Think before you drink. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(5):2508-19.
- Zhou Y, Wei F, Fan Y. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* [Internet]. 2016; 49(7-8):636-42.
- Lu F Bin, Hu E De, Xu LM, Chen L, Wu JL, Li H, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491-502.
- Taharboucht S, Guermaz R, Brouri M, Chibane A. Pre-diabetes and NAFLD; A study of an Algerian population sample. *Endocrine Metabolic Science* [Internet]. 2020;1(3-4):100060.
- Ribas-Aulinas F, Ribo S, Parra-Vargas M, Fernández-Pérez A, Cebrià J, Guardiola-Perello M, et al. Neonatal overfeeding

during lactation rapidly and permanently  
misaligns the hepatic circadian rhythm

and programmes adult NAFLD. *Mol  
Metab* [Internet].2021;45(Jan):101162.

**Tabel 1.** Hasil penelitian literatur

Peneliti (Tahun)	Jenis Penelitian	Jumlah sampel	Hasil Penelitian
Hossain et al, 2015 <sup>5</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	110	Pasien NAFLD memiliki skor HOMA-IR yang secara bermakn lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami NAFLD. Dalam analisis <i>binary logistic regression</i> , HOMA-IR (OR: 1,542, 95% CI: 1,081-2,199, p=0,017) ditemukan menjadi faktor pemicu NAFLD setelah menyesuaikan efek dari WC dan HbA1c.
Mazo et al, 2019 <sup>6</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	382	Pada sampel kontrol, frekuensi dari gen PNPLA3 CC sebesar 49,25% dan CG + GG sebesar 50,74%, sedangkan pada pasien NAFLD gen PNPLA3 CC sebesar 31,05% dan CG + GG sebesar 68,88% (p=0,0044, 95% CI: 1,037-2,977). Pasien dengan gen PNPLA3 GG memiliki peningkatan risiko (3,29 kali lipat) mengalami NAFLD dibandingkan dengan yang memiliki gen CC (p=0,0044, 95% CI: 1,504-7,225).
Zhou et al, 2020 <sup>7</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	388	Secara keseluruhan, 84 (21,6%) pasien dengan NAFLD yang dikonfirmasi dengan biopsi hati memiliki hasil positif setidaknya 1 dari <i>serum autoantibodies</i> yang diukur. Analisis regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa pasien dengan ANA (aOR: 4,51, 95% CI: 1,77-11,5; p=0,002) atau nilai positif dari <i>serum autoantibodies</i> yang lain (aOR: 3,14, 95% CI: 1,30-7,62; p=0,01) secara independen terkait dengan fibrosis hati tingkat lanjut (F3-F4).
Fahim et al, 2020 <sup>8</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	286	286 jumlah sampel (117 perempuan) dengan usia rerata 28,4 ( $\pm$ 13,0) tahun diikutsertakan dalam penelitian. Prevalensi NAFLD pada orang dewasa dengan berat badan <i>underweight</i> adalah 5,2% (95% CI: 2,6-7,8). Model <i>multivariable logistic regression</i> menunjukkan bahwa penduduk pedesaan memiliki peluang lebih tinggi (aOR: 3,93, 95% CI: 1,07-14,49; p=0,048) mengalami NAFLD dibandingkan dengan penduduk perkotaan. Pada pasien dengan riwayat keluarga positif memiliki penyakit metabolik, kemungkinan untuk mengalami NAFLD meningkat 5 kali lebih tinggi (aOR: 5,60, 95% CI: 1,04-30,29, p=0,046).
Wang et al, 2021 <sup>9</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	3.827	Setelah dilakukan penyesuaian untuk beberapa variabel, ditemukan hubungan yang positif pada kadar $\geq$ 130 $\mu$ g/L serum selenium (OR: 1,64, 95% CI: 1,223-2,19) dengan NAFLD dan ALT, dan tidak ditemukan hubungan pada kadar $\leq$ 130 $\mu$ g/L.
Kim et al, 2019 <sup>10</sup>	<i>Cohort study</i>	5.427	Untuk kelompok orang yang tidur lebih dari 8 jam, OR untuk insiden NAFLD ialah 1,462 (95% CI: 1,029-2,077) dan 1,271 (95% CI: 1,001-1,615) untuk kelompok yang tidur 7-8 jam setelah dilakukan penyesuaian untuk beberapa variabel (p<0,01).
Abeysekera et al 2021 <sup>11</sup>	<i>Cohort study</i>	2.961	Kemungkinan untuk menurunkan penyakit NAFLD pada pra-kehamilan dengan ibu dan ayah yang memiliki BMI <i>overweight</i> rasionya adalah (OR: 2.09) dan (OR: 1,33). Untuk kemungkinan menurunkan penyakit NAFLD pada pra-kehamilan dengan ibu dan ayah yang mengalami obesitas rasionya adalah (OR: 2.66) dan (OR: 1,35).
Jonas et al, 2020 <sup>12</sup>	<i>Narrative review</i>	-	Pada literatur ini, disediakan data dari hasil studi <i>genome-wide association studies</i> (GWAS) dan <i>functional studies in rodents</i> yang menggambarkan polimorfisme diidentifikasi pada gen yang relevan dengan penyakit serta perubahan yang disebabkan oleh <i>methylation DNA</i> yang diubah dan regulasi gen melalui miRNA yang spesifik. Kajian pada literatur ini juga memberikan informasi tentang faktor genetik dan epigenetik sebagai penanda faktor risiko pada NAFLD.

Peneliti (Tahun)	Jenis Penelitian	Jumlah sampel	Hasil Penelitian
Chhimwal et al, 2021 <sup>13</sup>	<i>Narrative review</i>	5.047	Mengonsumsi minuman yang kaya gula menunjukkan hubungan dengan gangguan metabolisme dan meningkatkan risiko dari NAFLD dalam semua kasus.
Zhou et al, 2015 <sup>14</sup>	<i>Systematic review and meta-analysis</i>	55.573	Dilakukan identifikasi pada 4 penelitian <i>cross-sectional</i> , 2 penelitian <i>prospective</i> dan 3 penelitian <i>retrospective</i> dengan 55.573 peserta. Analisis subgroup menunjukkan bahwa kadar <i>SUA</i> yang tinggi meningkatkan risiko dari NAFLD pada penelitian <i>cross-sectional</i> (OR: 2,18; 95% CI: 1,58-3,03), penelitian <i>retrospective</i> (OR: 1,82; 95% CI: 1,43-2,33), dan penelitian <i>prospective</i> (OR: 1,43; 95% CI: 1,20-1,71). Risiko dari NAFLD lebih dominan terlihat pada perempuan (OR: 1,85; 95% CI: 1,43-2,38) dibandingkan dengan laki-laki (OR: 1,56; 95% CI: 1,30-1,86).
Lu et al, 2018 <sup>15</sup>	<i>Systematic review and meta-analysis</i>	11.043	Pasien NAFLD dengan obesitas memiliki tingkat enzim transaminase dan perlemakan hati yang lebih tinggi, dan peningkatan risiko fibrosis hati, hipertensi, diabetes mellitus dan sindrom metabolik dibandingkan dengan pasien NAFLD yang tidak obes. Hasil tersebut menekankan bahwa obesitas dapat memprediksi prognosis jangka panjang yang buruk pada pasien NAFLD.
Taharboucht et al, 2020 <sup>16</sup>	<i>Case-control study</i>	426	426 pasien dengan rerata usia 48,52 tahun, termasuk 213 pasien dengan NAFLD diikutsertakan. Rerata GDP pada pasien NAFLD lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,001$ ). Prevalensi pre-diabetes lebih tinggi pada pasien NAFLD dibandingkan dengan populasi kontrol ( $p < 0,001$ ), perempuan lebih dominan daripada laki-laki ( $p < 0,01$ ).
Ribas-Aullnas et al, 2021 <sup>17</sup>	<i>Experimental study</i>	-	Berdasarkan penelitian eksperimental pada tikus, pemberian asupan makanan yang berlebihan pada neonatus selama masa menyusui akan membuat secara cepat dan permanen terganggunya <i>hepatic circadian rhythm</i> dan secara tidak langsung menyebabkan terjadinya NAFLD pada usia dewasa.